



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

MAESTRIA EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN Y DE LA
SALUD ANIMAL

**Evaluación de valores hemodinámicos, gasométricos,
macroscópicos, microscópicos y niveles séricos de Interleucinas (IL-
6 e IL-10) post trasplante pulmonar con preservación prolongada
con soluciones (Perfadex y Celsior) en un modelo experimental
canino**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

ADRIANA CASTAÑEDA ALVAREZ

TUTOR: ROGELIO JASSO VICTORIA

COMITÉ TUTOR: ANTONIO MONTARAZ CRESPO
SARA CABALLERO CHACÓN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

... a mi madre porque aparte de darme la vida, día a día me inyecta esa vitalidad y amor que alimenta a mi motor

... a mis hermanos Susy y Ricardo que me han impulsado y apoyado siempre

... a mi mentor Luis Calzada que ha sido una guía, ejemplo, maestro y sobre todo amigo, gracias por emitir esa gran luz que ilumina mi camino

... a mis amigos que siempre están cuándo se les necesita: Fabiola, Mariana, Raquel Méndez, Raquel Moya, Cecilia, Emmanuel, Rafa, están en orden de aparición en mi vida, no de importancia, no existe ese orden. A mi siempre amigo Armando Sánchez que fue un apoyo muy importante en la realización de esto. A mi ahora amiga Sarai que conocí por este proyecto y estuvo hombro con hombro compartiendo esto. A ti Héctor que donde quiera que estés se que estas orgulloso de mi ya que tu siempre me motivabas a mirar cada vez mas alto.

*Al gran equipo del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, al Dr Rogelio Jasso, Dr Raul Olmos, Dr Jaime Villalba, Dr Santibañez, Dra Avelina Sotres, QFB Matilde , Dr Gaxiola, Dra Claudia Hernandez, MVZ Sergio técnico Roberto, servicios sociales, Dpto de Morfología
A mis tutores Dra Sara Caballero y Dr. Juan Antonio Montaráz*

A mi equipo del Centro Médico Veterinario Coyoacán siempre apoyando y soportando mis ausencias y carácter.

Gracias a Dios, al amor y a la vida...

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	4
ABREVIATURAS	6
INTRODUCCIÓN	8
1. Trasplante pulmonar	11
1.1 Antecedentes del trasplante pulmonar	11
1.2 El trasplante pulmonar en México	12
2. Tipos de trasplante pulmonar	13
3. Factores que impiden el éxito del trasplante pulmonar	14
3.1 Complicaciones inmediatas	14
3.2 Complicaciones mediatas	15
3.3 Complicaciones tardías	18
4. Síndrome de isquemia- reperfusión	19
4.1 Mecanismos de lesión por isquemia	20
4.2 Mecanismos de adaptación celular a la hipoxia	21
4.3 Mecanismos de lesión por reperfusión	22
4.4 Proceso inflamatorio del pulmón	24
5. Citocinas e interleucinas	25
5.1 Características generales de las citocinas	26
5.2 Papel de las citocinas en la determinación del tipo de respuesta inmune	27
5.3 Efectos de las citocinas sobre la regulación del sistema inmune	27
5.4 Interleucinas y el pulmón	28
6. Interleucina 6	28
7. Interleucina 10	29
8. Preservación del pulmón	29
8.1 Soluciones de preservación	30
8.2 Temperatura y vía de administración de la solución	32
JUSTIFICACIÓN	34
HIPÓTESIS	35

OBJETIVOS.	36
MATERIAL Y MÉTODOS	37
Criterios de inclusión	37
Criterios de exclusión	37
Criterios de eliminación	37
Grupos de estudio	38
Soluciones de preservación	38
Anestesia	38
Técnica quirúrgica del donador	39
Colocación de catéteres	40
Técnica quirúrgica del grupo Testigo	41
Técnica quirúrgica del receptor	42
Toma de muestras	43
Evaluación gasométrica	43
Evaluación hemodinámica	44
Determinación de Interleucinas	44
Evaluación macroscópica	45
Evaluación microscópica	45
Análisis estadístico de los datos	45
Resultados	46
Criterios de eliminación	46
Gasometría	46
Hemodinamia	48
Hallazgos macroscópicos	50
Hallazgos microscópicos	50
Interleucinas séricas	51
Discusión	52
Conclusiones	57

Glosario de términos	59
Referencias bibliográficas	63

RESUMEN

Los pacientes con enfermedad pulmonar terminal e insuficiencia respiratoria tienen como última y única alternativa de tratamiento el trasplante pulmonar, el cual se indica con el fin de mejorar su intercambio gaseoso y los retira de ser inválidos respiratorios. Sin embargo la realización de éste ha presentado complicaciones derivadas, principalmente de la preservación del órgano, debido a que no existe una solución de preservación “ideal” que permita mantener viables a los pulmones cuando se preservan por más de 6 horas y que además minimice el efecto de la isquemia al momento de su almacenamiento en frío, así como la liberación de mediadores químicos de la inflamación (interleucinas entre otros) durante la isquemia reperusión, los cuales promueven la disfunción pulmonar después de ser implantado. Se han utilizado diversas soluciones de preservación para incrementar la viabilidad del pulmón cuando es preservado por más de 6 horas, sin embargo, no han tenido el éxito deseado como lo tienen en los órganos sólidos y en el pulmón no se ha evaluado cuál de éstas disminuye el daño por isquemia reperusión y la liberación de interleucinas (IL), así como el edema pulmonar que se genera después de la preservación prolongada y que provocan la falla primaria del pulmón trasplantado. Por lo tanto, es necesario estudiar si las soluciones de preservación como la solución de Dextrán baja en Potasio (LPD o Perfadex) o Celsior, disminuyen la liberación de interleucinas y mantienen dentro de sus niveles normales los parámetros hemodinámicos y gasométricos, características macroscópicas y microscópicas del pulmón trasplantado después de una preservación de 12 horas. En 30 perros mestizos (6 testigos, 12 donadores y 12 receptores) se realizó alotrasplante unilateral de pulmón izquierdo (AUPI) utilizando soluciones de preservación Perfadex y Celsior. Los animales se dividieron en 4 grupos de estudio: Grupo I (n=6): Testigo, sólo se realizó toracotomía y disección del hilio pulmonar. Grupo II (n=6): AUPI preservado en LPD durante 12 h. a 4°C. Grupo III (n=6): AUPI preservado en Solución Celsior durante 12 h. a 4°C. A todos los animales se les realizó evaluación hemodinámica y gasométrica, determinación de IL 6 e IL 10 séricas por el método de ELISA, inmediatamente después de colocar los catéteres, después de la toracotomía, una vez concluidas las anastomosis vasculares, al concluir el trasplante (finalizada la anastomosis bronquial), a los 15, 30, 60, 120, 180 y 240 minutos, así como a las 24 horas postrasplante. A las 24 horas los animales se sometieron a

eutanasia con una sobredosis anestésica y se evaluó macroscópicamente y microscópicamente el estado del pulmón transplantado. Se observó una respuesta favorable al alotransplante en el grupo de solución Perfadex ya que se mantuvieron constantes los valores gasométricos, hemodinámicos, niveles de IL 6 e IL10, así como macroscópicamente se observaba el pulmón transplantado normal, comparado con el grupo de solución Celsior que presentó datos de falla primaria del injerto, infiltrado neutrofílico, hemorragia y edema que coincidieron con los cambios encontrados en la gasometría y hemodinamia.

ABSTRACT

Patients with terminal pulmonary disease and respiratory insufficiency has as only and last chance of treatment the pulmonary transplant, because improves the gaseous exchange and to retire from being respiratory disabled. However, its execution has represent complications as results principally because of the organ's preservation, due a lack of "ideal" preservation solution that allow to maintain viable the lungs when are preserved for more than 6 hours and also minimize the effect of the ischemia at the moment of the cold storage, just as the release of chemical inflammation's mediators (interleukins, among others) during the reperfusion ischemia, which promote pulmonary malfunction after implantation. It have been used different solutions of preservation to increase the viability of the lung when is preserved for more than 6 hours, however, had be unsuccessfully as in the solid organs, and there is no evaluation in the lung of which of these decrease reperfusion ischemia damage and the release of interleukins (IL), as the pulmonary edema that is generated after a prolonged preservation and cause the primary failure in the transplanted lung. Therefore, is necessary to study if the preservation's solutions like Low Potassium Dextrán solution (LPD or Perfadex) or Celsior, decrease the release of interleukins and maintain lung in normal hemodinamic and gasometric parameters, macroscopic and microscopic features of the transplanted lung after a preservation of 12 hours. An unilateral allotransplant of left lung (AUPI) was made in 30 crossbred dogs (6 witness, 12 donors and 12 receptors) using preservation solutions Perfadex y Celsior. The animals were divided in 4 study groups: Group 1 (n=6): witness, just was made toracotomy and dissection of the pulmonary hilum. Group II (n=6): AUPI preserved in LPD for 12 hours at 4° C. Group III (n=6): AUPI preserved with Celsior solution for 12 hours at 4° C. An hemodinamic and gasometric evaluation was made to all animals and a determination of seric IL 6 and IL 10 with ELISA method, immediately after to place the catheters, after the toracotomy, once finished vascular anastomosis, after finished the transplant (when the bronchial anastomosis was completed), at the 15,30,60,120,180 and 240 minutes, as the following 24 hours postransplant. At the 24 hours the animals were put down to euthanasia with anesthetic overdose and was evaluated macro and microscopic the condition of the transplanted lung. Was observed a favorable response to allotransplant in the group of Perfadex solution because the gasometric, hemodinamic values and the IL 6 and 10

levels were constant, just as a normal macroscopically transplant lung was observed, in comparison with the Celsior group who present data of primary graft failure.

ABREVIATURAS

EC:	Euro-Collins modificado EC
UW:	Universidad de Wisconsin(UW)
K:	Potasio
Na:	Sodio
AUPI:	Alotransplante unilateral de pulmón izquierdo
ANDEVA:	Análisis de varianza
CO ₂ :	Bióxido de carbono
CONACYT:	Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología
CSF:	Factor estimulante de colonias
Qs-Qx:	Corto circuito
LPD:	Dextrán bajo en Potasio
DavO ₂ :	Diferencia Arterio-Venosa de oxígeno
TPU:	Transplante unipulmonar
EPOC:	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
Fio ₂ :	Fracción inspirada de oxígeno
Fc:	Factor de complemento
FC:	Frecuencia cardiaca
GC:	Gasto Cardiaco
HSR:	Hipersensibilidad retardada
HTP:	Hipertensión pulmonar primaria
IC:	Índice Cardiaco
RVPi:	Índice de Resistencia Vascular Pulmonar
RVSi	Índice de Resistencia Vascular Sistémica
INER:	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
IL:	Interleucinas
IM:	Intramuscular
LTc:	Linfocitos T cooperadores
LIF:	Factor inhibidor de la leucemia
MHC:	Moléculas de histocompatibilidad
NK:	Células natural killers

OSM:	Oncostatina M
PDS:	Polidioxanona
pH:	Potencial de hidrógeno
PA:	Presión Arterial
PAM:	Presión Arterial Media
PMAS:	Presión arterial media sistémica
PAS:	Presión Arterial Sistólica
PAD:	Presión arterial Diastólica
PDAP:	Presión Diastólica de Arteria Pulmonar
P cuña:	Presión en cuña (también conocida como wedge, enclavijamiento)
PIM:	Presión inspiratoria máxima
PMAP:	Presión media de arteria pulmonar
PaO2:	Presión parcial de oxígeno arterial
PvO2:	Presión parcial de oxígeno venoso
PSAP:	Presión Sistólica de Arteria Pulmonar
PVC:	Presión Venosa Central
PvCO2:	Presión Venosa de CO2
RVP:	Resistencia Vasculat Pulmonar
RVS:	Resistencia Vasculat Sistémica
SaO2%:	Saturación Arterial de Oxígeno
SvO2%:	Saturación Venosa de Oxígeno
TNF:	Factor de necrosis tumoral

INTRODUCCIÓN

El término respiración proviene del latín *respiratio* y define a la función en virtud de la cual se absorben del medio ambiente los gases necesarios para el sostenimiento de la vida y se eliminan del interior los gases nocivos provenientes del metabolismo celular. La función respiratoria básicamente consiste en la utilización celular de oxígeno y la producción de bióxido de carbono, agua y energía. Este proceso oxidativo suministra la mayor parte de energía a los organismos. En las células de los organismos multicelulares, la respiración se hace mediante la difusión del oxígeno en los líquidos que rodean a las células, denominado medio interno, hacia las células y la difusión de del bióxido de carbono desde las células al medio externo. En los organismos multicelulares, la difusión del oxígeno directamente desde el ambiente no puede ser un mecanismo eficaz por el siguiente principio básico: a medida que crece el organismo multicelular y forma tejidos, su masa aumenta a la tercera potencia, en tanto que la superficie aumenta a la segunda potencia. En estas condiciones hay una desproporción entre el área disponible para el intercambio con el ambiente y las necesidades metabólicas. Los mamíferos, que se han considerado como el modelo más evolucionado que reúne las mejores características fisiológicas de los modelos ensayados en las otras especies y se han integrado en diez aparatos y sistemas. Teniendo especial relevancia los aparatos respiratorio y circulatorio, ya que con su integración se logra que, en un ser humano adulto, aproximadamente 70 billones (70,000,000,000,000) de células de doscientos tipos distintos reciban el aporte de oxígeno y sustratos necesarios que les permitan “respirar”, obteniendo energía de la oxidación de las moléculas combustibles (aminoácidos, ácidos grasos e hidratos de carbono) en el Ciclo de Krebs y la cadena respiratoria, y posteriormente cada célula pueda ejecutar de su trabajo específico, que en conjunto hacen posible mantener la homeostasis corporal y por extensión la vida. La función respiratoria en el hombre y los demás mamíferos ocurre a través de los pulmones, órganos esenciales para la respiración, mediante el concurso de órganos anexos (vías aéreas) que forman en conjunto el aparato respiratorio y de otros órganos auxiliares, especialmente musculoesqueléticos y nerviosos.

Cuando en un organismo disminuye la capacidad de mantener la función respiratoria estamos ante un proceso denominado, insuficiencia respiratoria, el cual dependiendo de su intensidad, duración y mecanismo de generación podría derivar en disfunción celular, que podría comprometer la función orgánica y la vida misma del sujeto. La insuficiencia respiratoria es un estado fisiopatológico en el cual el aparato respiratorio no es capaz de satisfacer las demandas metabólicas del organismo. Desde el punto de vista clínico es difícil la valoración clínica de la oxigenación tisular. Esto significa que la apreciación de la insuficiencia respiratoria, en términos de oxigenación de los tejidos, es un juicio clínico muy subjetivo, pues sólo es detectable en los estados extremos de cianosis, disnea y apnea. Como los signos clínicos sutiles suelen pasar inadvertidos, la insuficiencia respiratoria sólo se puede acreditar cuando se determina mediante las mediciones de presión de los gases en la sangre arterial (PaO_2 , $PaCO_2$), la capacidad de saturación de la hemoglobina, la medición de pH y las posibles desviaciones de los elementos amortiguadores en la sangre, así como la determinación de la presión de CO_2 en el aire espirado. Las causas que pueden desencadenar el síndrome de insuficiencia respiratoria pueden ser múltiples y pueden influir varios factores en su presentación, especialmente cuando el paciente tiene ya antecedentes de algún padecimiento pulmonar crónico. Dentro de estas patologías se encuentran las enfermedades pulmonares restrictivas, obstructivas y las enfermedades del árbol vascular pulmonar. Algunas enfermedades presentan componentes mixtos y son difíciles de clasificar en uno de estos grupos.

a) Enfermedades pulmonares restrictivas.

Las enfermedades pulmonares restrictivas se caracterizan por presentar cambios en la distensibilidad pulmonar ocasionado por la excesiva producción de colágena, lo cual genera dificultad respiratoria durante la inspiración. ¹

Las patologías más representativas de estas son la fibrosis pulmonar idiopática (es la más frecuente) y la fibrosis pulmonar quística, así como la sarcoidosis pulmonar, las cuales generan insuficiencia respiratoria. Estas enfermedades son de etiología desconocida, aunque para las dos primeras se han involucrado factores genéticos, inmunológicos, víricos y ambientales, mientras que la última se manifiesta por la afectación a diferentes órganos por granulomas no necrotizantes²

La fibrosis pulmonar idiopática puede presentarse en el curso de enfermedades sistémicas como la esclerodermia, artritis reumatoide, histiocitosis y neumonía intersticial linfoide, las cuales deterioran al pulmón progresivamente. Existen otras causas de fibrosis pulmonares pero éstas son secundarias a tratamientos farmacológicos o radioterapéuticos³

También existen las bronquiectasias que son dilataciones permanentes y anómalas de los bronquios cartilagosos de tamaño mediano, con destrucción de los componentes muscular y elástico de la pared bronquial favoreciendo el debilitamiento de la pared bronquial facilitando el colapso durante la espiración. Así mismo, entran a este grupo las bronquiectasias, y otras disfunciones estructurales o de la motilidad ciliar.⁴

b) Enfermedades obstructivas del pulmón

Los trastornos pulmonares obstructivos también se les conoce como Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), en las que existe una limitación al flujo aéreo de durante la espiración por atrapamiento de aire e hiperinsuflación pulmonar ocasionada por ruptura alveolar o por hipersecreción de moco. Las patologías más representativas de este tipo son el enfisema pulmonar y bronquitis crónica, las cuales representan la causa más frecuente de muerte.⁵

c) Enfermedades vasculares pulmonares.

Las patologías vasculares pulmonares como la hipertensión pulmonar primaria que es de etiología desconocida y es consecuencia de los cambios que sufre la musculatura capilar pulmonar. También existe la hipertensión pulmonar secundaria que es consecuencia de la hipoxia producida por la pérdida de la distensibilidad pulmonar (enfermedades restrictivas), enfisema pulmonar, esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo, artritis reumatoide, sarcoidosis⁶ y un aumento de la presión venosa pulmonar (insuficiencia ventricular izquierda, estenosis mitral, enfermedad venooclusiva pulmonar).^{7, 8, 9}

1. Trasplante pulmonar

Para algunas de las patologías respiratorias crónicas que pueden provocar insuficiencia respiratoria el trasplante pulmonar es un recurso terapéutico para las patologías pulmonares terminales de origen no neoplásico, en las cuales no hay posibilidad de mejoría o resolución con otras opciones terapéuticas médicas o quirúrgicas.¹⁰

El tratamiento para este tipo de enfermedades incluye diferentes terapéuticas como: interrupción del tabaquismo, educación del paciente sobre la enfermedad, uso de oxígeno complementario, aplicación de inhibidores de proteasas, administración de esteroides y vasodilatadores, por citar algunos, así como algunos procedimientos quirúrgicos.^{11, 12}

Se han intentado diferentes procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de estas neumopatías, en los enfermos de enfisema pulmonar se practica la bulectomía y la técnica de reducción bilateral de volumen pulmonar con resección no anatómica del tejido pulmonar; sin embargo se considera la realización de trasplante pulmonar en estos pacientes, así como en los que padecen fibrosis o hipertensión pulmonar con calidad de vida inaceptable y esperanza de vida limitada, sin otras enfermedades extrapulmonares graves asociadas, ni antecedentes recientes de neoplasia.^{13, 14, 15}

1.1 Antecedentes del trasplante pulmonar

El antecedente inicial registrado en la segunda década de este siglo, lo tienen Carrel y Guthrie tras realizar un trasplante heterotópico de bloque cardiopulmonar como parte de sus experimentos de cirugía vascular. En la década de los 40's los primeros trasplantes pulmonares experimentales en animales fueron realizados por el soviético Vladimir P. Demikhov.¹⁶ Sin embargo, pasaron aproximadamente dos décadas para que James Hardy realizara el primer trasplante pulmonar en un prisionero de 58 años de edad; el cual sobrevivió 18 días, y falleció debido a complicaciones renales.¹⁷ Menos de un mes después se efectuó el segundo trasplante registrado, en la Universidad de Pittsburg, el paciente sobrevivió 7 días. En 1980 ya se habían reportado 38 trasplantes pulmonares en el mundo, de los cuales solo 16 pacientes lograron sobrevivir más de un mes, sin embargo la era de los trasplantes exitosos se inició hasta el 7 de noviembre de 1983

cuando Cooper y colaboradores en la Universidad de Toronto por primera vez trasplantan un solo pulmón con una supervivencia de 6 años.¹⁸.

1.2 El Trasplante pulmonar en México

Desde 1963, que se conoció la intervención quirúrgica de Hardy, en México se inició la práctica del trasplante pulmonar de forma experimental. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) por el Dr. Carlos R. Pacheco; en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por el Dr. Frumencio Medina; en el Hospital General de México de la Secretaría de Salud, por el Dr Octavio Rivero, y en el Sanatorio para Tuberculosos de Huipulco en la Unidad de Patología instalada por la UNAM, la Dra. María Luisa Díaz Gómez, el Dr. Fernando Rébora Gutiérrez, el Dr. Teodoro Carrada y el Dr. Jaime Villalba. En ésta última institución se practicaron homotransplantes pulmonares experimentales obteniéndose resultados satisfactorios en la técnica quirúrgica, pero con complicaciones postoperatorias por poco cuidado en el monitoreo postquirúrgico en el bioterio y por limitación en la terapia inmunosupresiva. En 1985 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias se iniciaron los protocolos de estudio de trasplante pulmonar en el laboratorio de Cirugía experimental. Se analizó el comportamiento pulmonar con la denervación, la revascularización con el uso del epiplón en la anastomosis bronquial, la técnica quirúrgica, tanto en el implante unilateral del pulmón derecho como del izquierdo, la celularidad del lavado bronquioalveolar del pulmón trasplantado, la preservación pulmonar, la broncografía, y la angioneumografía en animales de experimentación, y la práctica de procuración e implantación pulmonar en un cadáver.¹⁹ En México, según el Centro Nacional de Trasplantes, se ha beneficiado un porcentaje muy pequeño de pacientes; desde 1989 al 2009 sólo se han realizado 31 trasplantes de pulmón debido a la falta de cultura de donación, donadores cadavéricos potenciales (sin infecciones por intubación y ventilación), el tiempo que transcurre entre la declaración de muerte cerebral, la autorización de la donación, la procuración pulmonar y el traslado del pulmón al sitio en donde se realizará el trasplante.

2. Tipos de trasplante pulmonar

Se define como trasplante al proceso de extraer un injerto (células, tejidos u órganos) de un individuo (donador) y se implanta en otro paciente receptor. Se le llama trasplante ortotópico cuando el injerto se coloca en su localización anatómica habitual (por ej. Corazón, pulmón) y heterotrópico cuando se implanta en una zona diferente del organismo (por ej. Riñón).

De acuerdo a la relación genética entre el donador y el receptor se describe como:

- a) Singénica: cuando la relación se establece entre individuos de una cepa idéntica o gemelos homocigotos.
- b) Alogénica: cuando la relación se establece entre individuos de la misma especie pero genéticamente diferentes.
- c) Xeotrasplante: cuando se realiza entre seres de diferentes especies (por ej. de cerdo a humano)
- d) Autotrasplante: cuando el injerto se trasplanta de un lugar a otro del organismo, en un mismo individuo.
- e) Trasplante ortotópico: tejido u órgano que se trasplanta a su lugar normal en el cuerpo.

Actualmente, se realizan trasplantes pulmonares alogénicos y ortotópicos.²⁰

Los tipos de trasplantes que se realizan en la actualidad son:

1. Unipulmonar, en el que se trasplanta un solo pulmón, derecho o izquierdo.
2. Bipulmonar, ambos pulmones con sus variantes en bloque o secuencial. En el trasplante en bloque se implantan ambos pulmones al mismo tiempo con anastomosis traqueal. En el trasplante bipulmonar secuencial se implanta primero el pulmón y posteriormente, en el mismo acto quirúrgico, se injerta el pulmón contralateral. La anastomosis de la vía aérea se realiza en ambos bronquios principales.

3. Cardiopulmonar, se reemplaza en bloque el corazón y ambos pulmones con anastomosis traqueal.
4. Lobar, se trasplantan lóbulos pulmonares.^{21, 22, 23, 24}

3. Factores que impiden el éxito del trasplante pulmonar

Si bien el trasplante pulmonar es una alternativa de tratamiento que incrementa la supervivencia en los pacientes con enfermedad pulmonar terminal, retirándolos de la invalidez respiratoria, no se encuentra exento de tener complicaciones en el pre y postrasplante. Entre los problemas que se encuentran antes del trasplante sobresalen la falta de donadores y la preservación pulmonar. Mientras que posterior al trasplante se encuentran la disfunción o falla primaria del injerto y el rechazo.

Con respecto al tiempo, existen complicaciones que pueden aparecer en el periodo postoperatorio inmediato, mediato o tardío. Pueden ser derivadas del acto quirúrgico, del órgano trasplantado, por la adaptación del organismo a la nueva situación o como consecuencia del tratamiento que se aplica.

3.1 Complicaciones inmediatas.

a) Falla primaria del injerto

Comienza antes del rechazo agudo típico y se caracteriza por una oclusión trombótica de la vasculatura del injerto que comienza al cabo de minutos a horas después de la anastomosis entre los vasos del receptor y los del injerto y se debe a la existencia previa de anticuerpos circulantes en el receptor que se unen a los antígenos endoteliales del donante. Esto activa el complemento y provoca un conjunto de alteraciones en el endotelio del injerto induciendo la trombosis endovascular. La activación del complemento origina una lesión de las células endoteliales y la exposición de las proteínas de la membrana basal subendotelial, con la consiguiente activación de las plaquetas. Así mismo, se secreta el factor de von Willerbrand de alto peso molecular interviniendo en la adhesión y agregación plaquetaria. Estos procesos contribuyen a la

trombosis y la oclusión vascular, provocando una lesión isquémica irreversible del órgano transplantado.

Esto se debe también a anticuerpos IgG dirigidos contra aloantígenos proteicos, tales como moléculas del Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), o contra aloantígenos menos definidos expresados por las células de los endotelios vasculares. Se considera que una cuarta parte de los pacientes que han recibido transfusiones sanguíneas o mujeres que han tenido embarazos múltiples desarrollan estos anticuerpos. Asimismo estos anticuerpos están presentes hasta en el 75% de los pacientes que recibieron un trasplante previo.²⁵

3.2 Complicaciones mediatas

a) Complicaciones del procedimiento quirúrgico

Existen varias complicaciones por el procedimiento quirúrgico:

- 1) Neumotórax a tensión. Es una fuga de aire persistente, por mala anastomosis bronquial
- 2) Derrame pleural: se relaciona con una mayor permeabilidad capilar y el déficit de drenaje linfático del injerto. Pulmones pequeños para la cavidad también se asocian a esta complicación. Habitualmente se trata de un exudado que va disminuyendo en los primeros 10 días.
- 3) Hemorragia activa: de evidencia en las primeras horas del trasplante afectando hemodinámicamente al paciente, requiere exploración y corrección quirúrgica inmediata. El sangrado es favorecido por varios factores. Entre los más importantes están las patologías pleuropulmonares del receptor. La persistencia del sangrado genera problemas hemodinámicos, ocasiona restricción respiratoria por ocupación pleural, y aumenta los requerimientos de líquidos y transfusiones que perjudicarán aun más al injerto.²⁶

- 4) Estenosis bronquial: puede ocurrir en cualquier fase. Se atribuye a la isquemia de la mucosa por pérdida de la irrigación proveniente de las arterias bronquiales, puede ser desde una cianosis hasta una necrosis.²⁷
- 5) Lesiones nerviosas: Los nervios frénicos se pueden lesionar durante las maniobras de despegamiento del pulmón nativo, principalmente en aquellas patologías supurativas crónicas en las que existen firmes adherencias pleurales.
- 6) Las alteraciones de la herida quirúrgica se observan con poca frecuencia, aunque es altamente probable si el paciente está inmunosuprimido farmacológicamente.

b) Rechazo agudo

Es un proceso de lesión vascular y parenquimatosa en el que intervienen los linfocitos T y los anticuerpos, y suele iniciarse después de la primera semana del trasplante.

La respuesta de los linfocitos T es a los antígenos de las moléculas de histocompatibilidad (MHC) existentes en las células endoteliales y parenquimatosas. Los linfocitos T activados producen la lisis directa de las células del injerto o secretan citocinas que atraen y activan a células inflamatorias que, a su vez, lesionan al injerto.

Los linfocitos T CD4 y CD8 también contribuyen. El reconocimiento y la eliminación de las células del injerto por los linfocitos T cooperadores (LTC) CD8 aloreactivos es un mecanismo importante de rechazo agudo. Los linfocitos T CD4 secretan citocinas e inducen reacciones de tipo hipersensibilidad retardada (HSR).

Del mismo modo intervienen los anticuerpos, existe una respuesta inmunitaria a antígenos de las paredes vasculares y los anticuerpos producidos se unen a dichas paredes y activan el complemento. Histológicamente se encuentra necrosis transmural de las paredes vasculares.

c) Complicaciones infecciosas

Entre las complicaciones infecciosas están:

- 1) El empiema que tiene una incidencia del 3 al 5%, cuando aparece es una infección grave con alta mortalidad.²⁸
- 2) Neumonía: se presenta con mayor frecuencia en trasplantes pulmonares que en otro tipo de trasplantes y constituye una de las principales causas de morbilidad. Puede ser adquirida desde: a) el pulmón del donante, b) el pulmón nativo contralateral, c) los senos paranasales o de las vías respiratorias altas, d) del ambiente.

Está favorecido por la inmunosupresión, la disminución del reflejo tusígeno, las alteraciones ciliares y el drenaje linfático. La etiología es variada, puede ser bacteriana, viral o micótica.²⁹

d) Complicaciones generales

1) Inestabilidad hemodinámica: es frecuente cuando el sangrado es importante. No se debe sobrehidratar al paciente para evitar el edema pulmonar de reperfusión, por lo que es de suma importancia realizar un balance hídrico estricto.

2) Hipertensión pulmonar: Suele ser producida por la reestructuración de la circulación pulmonar o por la colocación de pulmones grandes que aumentan la presión intratorácica, esto causa la alteración en el retorno venoso, la mayoría de las veces no requiere medidas terapéuticas, aunque en ocasiones se recurre a derivados de prostaciclina PGE1 y al óxido nítrico.²⁶

3) Arritmias cardíacas: las más frecuentes son las supraventriculares, como la fibrilación o el flutter auricular, esto podría estar relacionado con la manipulación quirúrgica y las suturas que se llevan a cabo en la aurícula izquierda.³⁰

4) Insuficiencia renal aguda: Es probable su aparición debido a las variaciones del flujo plasmático renal al que es sometido el paciente durante el trasplante (sangrado intraoperatorio, transfusiones, etc.), a lo exterior se suma la sobrecarga

de drogas que requiere el paciente y la toxicidad renal de los inmunosupresores; en algunos casos puede ser necesario realizar diálisis transitoria hasta estabilizar al paciente.³¹

5) Tromboembolismo pulmonar (TEP): Es de importancia por su gravedad. Se deben realizar maniobras profilácticas físicas (compresión elástica de extremidades inferiores) y con anticoagulantes (enoxaparina o fraxiparina), manteniéndose estas medidas hasta el inicio de la deambulación del paciente.

6) Coagulopatías: Se presentan con frecuencia en pacientes con sangrados importantes y/o sometidos a mayor tiempo de CEC (anticoagulados) que requieren politransfusión (exceso de consumo de factores de coagulación). Se les trata con maniobras de sostén, administración de plasma y factores de coagulación.³²

7) Complicaciones abdominales: su incidencia oscila en un 20% de los casos. Es mayor en pacientes con fibrosis quística siendo las más frecuentes: íleo paralítico prolongado, obstrucción intestinal, colitis, colestasis e isquemia intestinal.³³

3.3 Complicaciones tardías

a) Rechazo crónico

Caracterizado por infiltración celular mononuclear que culmina con fibrosis y alteraciones vasculares con pérdida de la función del injerto. La fibrosis del rechazo crónico puede deberse a reacciones inmunitarias y a la síntesis de citocinas que estimulan la infiltración de los fibroblastos o puede representar una cicatrización tras la necrosis celular parenquimatosa ocurrida durante el rechazo agudo. Este aparece entre meses y un año después de la intervención.³⁴

b) Bronquiolitis obliterante

La etiología es desconocida, aunque se han aceptado como factores de riesgo el rechazo agudo (principalmente durante el 1er trimestre postrasplante) y la bronquitis/bronquiolitis linfocítica. También se piensa que es el resultado de una lesión aloinmunológica marcada por la aparición de episodios de rechazo agudo y que pueden influir condiciones inflamatorias, incluyendo infecciones virales o lesiones por isquemia.³⁵

c) Desarrollo de neoplasias

Se han descrito neoplasias pulmonares en pacientes trasplantados, las principales neoplasias detectadas son las linfoproliferativas.³⁶

d) Toxicidad farmacológica

Esta toxicidad depende de cada fármaco y paciente en particular. Los pacientes trasplantados deben recibir tratamiento inmunosupresor de forma crónica; esto aumenta la susceptibilidad a padecer infecciones y procesos linfoproliferativos, además de los efectos adversos de cada fármaco.³⁷

4. Síndrome de isquemia- reperusión

Existe una limitante más agravante que es la lesión de isquemia-reperusión, es una de las complicaciones más importantes en la fase inicial del trasplante pulmonar. Su presentación clínica y gravedad son variables, desde una leve afectación pulmonar de expresión puramente radiológica hasta una forma grave de distrés respiratorio con hipoxemia importante, disminución de la distensibilidad pulmonar e hipertensión pulmonar con edema pulmonar y finalmente disfunción del injerto.

4.1 Mecanismos de lesión por isquemia

La consecuencia inmediata del cese de la perfusión es la interrupción del intercambio hídrico normal, electrolítico y de sustratos metabólicos entre el árbol vascular y el espacio intersticial, y entre éste y las células. Cesa también la perfusión del órgano por células hemáticas. Al suspenderse también la ventilación, cesa todo aporte de O₂ a las células. El O₂ es el que acepta los electrones en la cadena respiratoria (fosforilación oxidativa) mitocondrial. La falta de oxígeno paraliza la cadena respiratoria y el ciclo de Krebs. Se paraliza, por tanto, la producción aerobia de adenosín trifosfato (ATP). Se estimula entonces la glucógenolisis y la glicólisis. La síntesis de ATP queda a expensas de la glicólisis anaerobia, capaz de rendir sólo el 5% de los moles de ATP que rinde la fosforilación oxidativa completa de igual cantidad de glucosa. El metabolismo anaerobio supone la producción y acumulación de ácido láctico, capaz de atravesar la membrana celular y de salir de la célula, con la consiguiente disminución del pH intra y extracelular. La acidosis puede alterar la estabilidad de los lisosomas, e inducir rotura de los mismos y lesión celular. El ATP es el suministrador universal de energía de utilización inmediata en la célula. La síntesis limitada de ATP hace que disminuya rápidamente la carga energética celular, esto es, la relación entre las concentraciones intracelulares de ATP, adenosín difosfato (ADP) y adenosín monofosfato (AMP). En consecuencia, las funciones celulares que precisan energía, (ATP dependientes) quedan rápidamente afectadas. Tales son la contracción muscular, la síntesis proteica y de ácidos nucleicos, y el transporte de iones en contra de gradientes de concentración, eléctricos u osmóticos transmembrana. Los procesos celulares regenerativos no pueden llevarse a cabo, con lo que aparece lesión primero y necrosis después. Estas lesiones iniciales consisten en entrada de agua al interior de la célula, que acompaña la entrada de iones sodio (Na) y calcio (Ca). Al fracasar la bomba sodio/potasio dependiente de ATP, (Na/K ATPasa) la célula es incapaz de evacuar el Na que entra pasivamente a favor de gradientes de concentración, y es incapaz de retener ión potasio (K) que sale de la célula también pasivamente. Al entrar relativamente más Na del K que sale, se va perdiendo el potencial eléctrico transmembrana y se irán perdiendo, consiguientemente, aquellas funciones que dependen directamente de la normalidad del mismo, como la excitabilidad, o la

transmisión de potenciales de acción. La entrada de Na al interior celular arrastra ión cloro (Cl) a favor de gradiente eléctrico y ambos arrastran agua a favor de gradiente osmótico.

La carencia de ATP deteriora también la función de los canales del Ca. La entrada de Ca a favor de gradiente de concentración al interior de las células induce la activación de enzimas calcio-sensibles, como la lipasa A2 y proteasas, las cuales pueden iniciar procesos de degradación proteica y de las membranas de fosfolípidos. A los 90 – 120 minutos las lesiones son ya irreversibles. El hecho de que la lesión sea o no reversible depende fundamentalmente de la depleción intracelular de nucleótidos de adenosina: Los nucleótidos (ATP, ADP y AMP) no pueden atravesar la membrana celular, pero sí lo hace el nucleósido, la adenosina, producto del nucleótido al perder su último grupo fosfato. La adenosina se degrada aún más a inosina, xantina e hipoxantina, y ésta finalmente a ácido úrico. Si ha habido pérdida masiva de adenosina será imposible, por falta de sustrato disponible, recuperar las concentraciones intracelulares normales de nucleótidos y así, la carga energética celular, incluso aunque se restablezcan las condiciones de aerobiosis.^{38, 39}

4.2 Mecanismos de adaptación celular a la hipoxia

La regulación metabólica consiste básicamente en una inhibición de la fosforilación oxidativa, que precisa O₂ como aceptor de electrones, acompañada de la inhibición simultánea y complementaria, de algunas de las funciones celulares que precisan ATP. Quedan inhibidas la síntesis proteica, de urea y la neoglucogénesis. Por el contrario, aunque las demandas de ATP para la bomba Na/K ATPasa se reducen también, su supresión en términos porcentuales es inferior a la de la inhibición general del metabolismo del ATP. El resultado es que la bomba Na/K ATPasa consume hasta un 75% del total de gasto celular de ATP. En definitiva, se inhiben de modo selectivo las vías metabólicas de gasto de ATP: Quedan fuertemente inhibidas aquellas funciones que no son imprescindibles de modo inmediato para mantener la viabilidad celular. De ese modo, las células intentan desviar el poco ATP disponible para su utilización en aquellas

funciones que no admiten suspensión. Las células intentan mantener inalteradas aquellas condiciones críticas para su propia integridad, las cuales son mantenimiento de la permeabilidad selectiva de iones por parte de la membrana citoplásmica, por tanto, el mantenimiento de las diferencias normales de concentración de iones entre el interior y el exterior celular, y consiguientemente, de la diferencia de potencial eléctrico transmembrana celular, y del equilibrio osmótico.⁴⁰

4.3 Mecanismos de lesión por reperfusión

a) Producción de radicales libres del oxígeno

Son el radical superóxido, ($O_2^{\cdot-}$) el radical hidroxilo, ($OH\cdot$) el peróxido de hidrógeno o agua oxigenada, (H_2O_2) y el oxígeno monoatómico (O). Los ROS se caracterizan por poseer electrones no emparejados, que son responsables de su alta reactividad química oxidante y consecuente capacidad lesiva.

En condiciones normales, los ROS son producidos en escasa cantidad en las mitocondrias y liberados al citosol. También se producen en el citoplasma de las células endoteliales durante la síntesis de prostaglandinas, y por leucocitos (neutrófilos y macrófagos) activados. Normalmente, los ROS no causan lesión, pues son rápidamente degradados a O_2 y H_2O por tres sistemas enzimáticos. La enzima superóxido dismutasa (SOD) cataliza la transformación del $O_2^{\cdot-}$ en H_2O_2 y H_2O . Las enzimas catalasa y glutatión peroxidasa catalizan la destrucción del H_2O_2 en H_2O y O_2 . En la lesión por isquemia y reperfusión, los ROS se constituyen en efectores últimos de la lesión a nivel molecular. En IR el origen de los ROS es doble. Durante la hipoxia, algunos de los cambios metabólicos que acontecen en el órgano hipóxico van a conducir a un desarreglo en la producción y eliminación de los ROS. En concreto, la enzima que en condiciones normales cataliza el paso de xantina a hipoxantina es la xantino deshidrogenasa. En la fase de hipoxia, esta enzima se convierte en xantino oxidasa por la acción de una proteasa calcio-dependiente. Igualmente durante la hipoxia se producen cantidades anormalmente elevadas de xantina e hipoxantina por degradación de ATP. En el momento de la reperfusión, la xantino oxidasa produce O_2 siendo los sustratos metabólicos la hipoxantina producida durante la isquemia y el O_2 aportado en la

reperfusión. El radical O_2^- aunque es en sí mismo relativamente inocuo, reacciona a su vez con el H_2O_2 para producir radical $OH\cdot$ y oxígeno monoatómico. Estas dos últimas especies químicas, altamente reactivas y peligrosas, son capaces de causar daño e incluso muerte celular por ataque oxidativo al DNA, que pierde su estructura normal, a las proteínas, provocando inactivación enzimática, y por peroxidación lipídica de los lípidos poliinsaturados, causando rotura de las membranas e inactivación de los sistemas enzimáticos ligados a membranas. La lesión celular así iniciada induce la activación de neutrófilos y macrófagos, los cuales se constituyen en el eje central de la respuesta inflamatoria que se desencadena.⁴¹

b) Infiltración por células inflamatorias

Las células dañadas son productoras y liberadoras de factores mediadores de la inflamación, citocinas e interleucinas. Los factores mediadores de la inflamación son los eicosanoides, grupo de sustancias biológicamente activas que se generan a partir del ácido araquidónico, constituyente normal de las membranas celulares y que se libera por acción de la fosfolipasa A2. Por la llamada “vía de la ciclooxigenasa”, a partir del ácido araquidónico van a producirse tromboxano A2 y B2 (TxA2 y TxB2) prostaciclina (PGI2) y prostaglandinas, PGD2 PGE2 y PGF2-alfa. También a partir del ácido araquidónico, por la “vía de la lipooxigenasa” se originan los leucotrienos, LTA4, LTB4, LTC4, LTD4 y 54 LTE4

El factor de activación plaquetaria (FAP) es también sintetizado a partir de lípidos, en este caso por acción de la lipasa A2. Otras citocinas liberadas son el factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) interferón gamma, e interleucinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-8. La liberación de estos mediadores resulta en el reclutamiento exponencial, en cascada, del segundo componente de la lesión por reperfusión, la respuesta inflamatoria, con activación leucocitaria, del sistema complemento y de la coagulación. La activación del sistema complemento lleva a la liberación de C3a y C5a que pueden aumentar la permeabilidad vascular, causar contracción del músculo liso, inducir quimiotaxis y migración de leucocitos, opsonización y fagocitosis, y provocar agregación plaquetaria.

Las proteínas terminales del complemento forman el complejo terminal C5b-C9, el cual capaz de provocar lisis celular por ataque directo a la membrana.

La inflamación produce aumento de la permeabilidad vascular, secuestro leucocitario, agregación plaquetaria, e infiltración del órgano y lesión inflamatoria por leucocitos, macrófagos, y plaquetas activadas. Se cierra así un círculo vicioso lesivo, puesto que la respuesta inflamatoria está originada por, y dirigida contra el órgano trasplantado.⁴²

4.4 Proceso inflamatorio en el pulmón

En general la reacción inflamatoria aguda tiene un inicio rápido y es de corta duración; suele acompañarse de una respuesta generalizada conocida como reacción de la fase aguda caracterizada por alteración rápida de las concentraciones de varias proteínas plasmáticas. En algunas enfermedades la activación inmunológica persistente puede ocasionar inflamación crónica, que a menudo tiene consecuencias patológicas.

Los neutrófilos predominan durante las etapas iniciales de la reacción inflamatoria. Su infiltración tisular llega a su máximo dentro de las primeras 6 horas de la reacción inflamatoria, con producción creciente de neutrófilos en la médula ósea para satisfacer esta necesidad.

Las células endoteliales vasculares aumentan su expresión de selectina E y P. la trombina y la histamina inducen aumento de la expresión de selectina P; por su parte las citocinas como la IL-1 y TNF- α inducen incremento de la expresión de selectina E. Los neutrófilos circulantes expresan mucinas como PSGL-1.

La fijación de los neutrófilos hacia el endotelio media su adherencia o enclavamiento y permite que las células cambien en dirección de la corriente sanguínea. En este periodo la IL-8 u otros quimioatrayentes actúan sobre los neutrófilos y disparan una señal activadora mediada por proteínas G que produce un cambio en la configuración de las moléculas de adherencia de neutrófilos y la subsecuente migración transendotelial.

Una vez en los tejidos, los neutrófilos activados expresan también aumentos en las concentraciones sobre su superficie de receptores para los quimioatrayentes (productos de desdoblamiento del complemento C3a, C5a y C5b67; fibrinopéptidos; prostaglandinas, y leucotrienos), y por tanto experimentan quimiotaxis, con migración

hasta un gradiente del quimioatrayente.. Los neutrófilos activados también expresan incremento de las concentraciones de receptores Fc para los anticuerpos y de receptores para el complemento, aumentando así la fagocitosis.

a) Reacción general de fase aguda

La reacción inflamatoria local se acompaña de una respuesta sistémica o general conocida como reacción de fase aguda, en la que hay inducción de fiebre, aumento de la síntesis de hormonas como ACTH e hidrocortisona, elevación en la producción de leucocitos y síntesis de gran cantidad de proteínas de fase aguda en el hígado.

Muchos efectos generales de la fase aguda se deben a la acción combinada de IL-1, TNF- α e IL-6, que actúan sobre el hipotálamo para inducir una reacción febril. Doce a 24 hrs después del inicio de la reacción inflamatoria de fase aguda, las concentraciones incrementadas de estas citocinas así como de factor inhibidor de la leucemia (LIF) y oncostatina M (OSM) inducen la producción de proteínas de fase aguda por los hepatocitos (albúmina y transtirreína). El TNF- α actúa también sobre las células endoteliales vasculares y los macrófagos para promover la secreción de los factores estimulantes de colonias (M-CSF, G-CSF y GM-CSF).^{43, 44, 45, 46}

5. Citocinas e interleucinas

Las citocinas juegan un papel primordial en el proceso inflamatorio. Son polipéptidos o glicoproteínas con un peso molecular menor de 30kDa, aunque unas pueden formar oligómeros de mayor peso molecular, son solubles no antígeno específicos y son producidas en su mayoría por leucocitos. Las citocinas incluyen a las interleucinas (IL), linfocinas, interferones, monocinas, quimiocinas.

Ejercen su función actuando sobre receptores específicos de membrana y contribuyen a la activación, blastogénesis y/o diferenciación en células efectoras, regulando también otros procesos como la apoptosis, adquisición de capacidad citotóxica y la recirculación de los leucocitos.⁴⁷

5.1 Características generales de las citocinas

- 1) Su síntesis es un proceso transitorio ya que no se almacenan en la célula, y su síntesis se inicia por una nueva transcripción génica de corta duración.
- 2) Su sitio de acción es corto, siendo su modo de acción autocrino, yuxtacrino o paracrino.
- 3) Producen sus efectos uniéndose a receptores específicos de alta afinidad alterando en las células diana los patrones de expresión génica.
- 4) Muchos tipos individuales de citocinas, pueden producirse por diversos tipos celulares. Por ello, se tiende cada vez más a denominar a estas moléculas como citocinas, en vez de linfocinas o monocinas.
- 5) Es usual que un tipo de citocina influya sobre la síntesis de otro, produciéndose cascadas en las que una segunda o una tercera citocina, puede mediar las mismas acciones biológicas de la primera, o suprimirlas.
- 6) Pueden tener un efecto sinérgico, aunque también en ocasiones distintas citocinas tienen efectos antagónicos.
- 7) Son moléculas pleiotrópicas, es decir actúan sobre diferentes tipos de células induciendo sobre ellas efectos variados.
- 8) Una única célula presenta receptores para múltiples citocinas.
- 9) La unión de una citocina a su receptor altera la expresión de receptores tanto para la propia citocina como para otras.⁴⁸

5.2 Papel de las citocinas en la determinación del tipo de respuesta inmune.

Las citocinas $TNF\alpha$, IL-1, IL-6, IL-8, $IFN\alpha$ e $IFN\beta$ son mediadoras de la inmunidad natural y del reclutamiento linfocitario necesario para la respuesta inmune específica. Las respuestas inmunes específicas requieren de la activación y proliferación de los linfocitos T que son estimuladas por la IL-2 y la IL-15. Las respuestas inmunes específicas se han

dividido clásicamente en función de los mecanismos efectores implicados en respuestas mediadas por células y en respuestas humorales. Las citocinas participan en la determinación de estos dos tipos de respuesta inmune. Las respuestas mediadas por células requieren que los linfocitos CD4 proinflamatorios estimulen el crecimiento y la diferenciación de linfocitos T citotóxicos, así como la activación de los macrófagos. La acción proinflamatoria de estos linfocitos es estimulada por la producción de las citocinas IL-12, IL-16, IFN γ y TNF β . En las respuestas mediadas por anticuerpos los linfocitos T CD4 cooperan con los linfocitos B estimulando su proliferación y diferenciación hacia células productoras de inmunoglobulinas. La acción cooperadora de los linfocitos CD4 es estimulada por las citocinas IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 y IL-14.

Los linfocitos T cooperadores de tipo 2 (Th2) producen IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 y IL-13 y son los responsables de la cooperación con las células B en las respuestas humorales.⁴⁹ La acción reguladora de las citocinas sobre las respuestas inmunes también puede ser negativa. Existen citocinas inhibitoras, así como formas solubles de los receptores, que inhiben específicamente la acción de las citocinas a las que se unen. Los linfocitos productores de TGF responsables de la inhibición de las respuestas inmunes y de la inducción de tolerancia se han denominado como TH3.

5.3 Efectos de las citocinas sobre la regulación del sistema inmune

I. Citocinas mediadoras de inmunidad natural.

Son aquellas que protegen frente a la infección viral (interferones de tipo I, MIP 1- α , RANTES) y las que inician las reacciones inflamatorias que defienden frente a las infecciones bacterianas (IL-15, TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-18).

II. Citocinas que regulan la activación y la diferenciación linfocitaria T

Son producidas principalmente por linfocitos activados por el antígeno. Promueven tanto las respuestas humorales como las mediadas por contacto celular directo (IL-2)

III. Citocinas promotoras de respuestas de anticuerpos
(IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-14)

IV. Citocinas proinflamatorias

Son producidas por linfocitos T proinflamatorios activados por el antígeno y sirven para activar las funciones de células que participan en la fase efectora de las respuestas inmunes mediadas por células (IL-12, IFN γ)

V Citocinas con efecto supresor de las respuestas inmunes
Factor transformante de crecimiento beta (TGF β).⁵⁰

5.4 Interleucinas y el pulmón

En el pulmón, las interleucinas son producidas por células propias del tejido pulmonar como los macrófagos alveolares, neumocitos, células endoteliales y fibroblastos y por células locales como neutrófilos, linfocitos y plaquetas que llegan al pulmón como respuesta a un estímulo local o sistémico.

Las células endoteliales también son responsables, en buena medida, de la respuesta inflamatoria. Así como 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 monocitos.⁵¹

6. Interleucina 6

La interleucina 6 es una citocina proinflamatoria multifuncional que actúa en un extenso número de tejidos, empleando la inducción de crecimiento, inhibiendo crecimiento, y con efectos sobre la inducción de la diferenciación, dependiendo de la naturaleza celular. Esto juega un papel central en los mecanismos de defensa del huésped y las respuestas inmunoregulatoras, reacciones de fase aguda y hematopoyesis. La IL-6 es una citocina pleiotrópica por ser mediador de órganos lesionados distantes en respuesta a la isquemia-reperfusión; la reducción en estos niveles puede ser importante reduciendo el daño inflamatorio local y sistémico. Después de un periodo de isquemia-reperfusión, se han encontrado niveles elevados de IL-6 en linfonodos cardiacos, que persisten hasta por arriba de las 72 hrs

También actúa como coestimulador de la activación de las células T y de los timocitos. Así mismo actúa sobre los hepatocitos, estimulando la síntesis de diferentes proteínas

plasmáticas, como el fibrinógeno, que contribuyen a la respuesta inflamatoria de fase aguda.⁵²

7. Interleucina 10

La interleucina 10 es una citocina producida por linfocitos T, B y monocitos activados. Tiene efectos inmunosupresores y anti-inflamatorios. A través de la inhibición de la acción coestimuladora de macrófagos inhibe la proliferación y síntesis de citocinas en linfocitos T. Las implicaciones terapéuticas de IL-10 aparecen como inhibición global de la producción de citocinas; esto puede inhibir la producción de otras citocinas provenientes de macrófagos activados y células T cooperadoras o producción de radicales de oxígeno. La influencia antiinflamatoria de IL-10 puede ser manipulada para el impacto inmune y la respuesta inflamatoria mediada asociada a tranplantes. La IL-10 es conocida como inhibidor directo de liberación de citocinas proinflamatorias o indirectamente ejerce efectos antiinflamatorios por efecto gatillo al liberarse el receptor antagonico de IL-6.^{53, 54, 55, 56}

8. Preservación del pulmón

Con el fin de mantener la integridad estructural, funcional, metabólica y la viabilidad del pulmón durante los periodos de preservación menores a 6 horas, en la fase clínica del trasplante y hasta tiempos de 72 horas en otros órganos como el riñón o el páncreas, se han utilizado diversas soluciones de preservación basadas en el tipo de composición ya sea intra o extracelular, adicionadas con diferentes solutos y fármacos. Las soluciones de preservación que han sido estudiadas incluyen principalmente las de tipo intracelular (soluciones con alto potasio K^{*} y bajo sodio Na⁺) tales como la Euro-Collins y solución Universidad de Wisconsin, y soluciones de tipo extracelular (soluciones con bajo K⁺ y alto Na^{*}) tales como la solución Dextrán baja en potasio (LPD o Perfadex) y Celsior, las cuales se comportan de acuerdo al líquido extracelular, evitando la entrada de potasio a la célula, además de que contienen sustancias que actúan como impermeabilizantes por su alto peso molecular con lo que se incrementa la presión oncótica dentro del espacio

intravascular. También contienen antioxidantes que evitan la peroxidación lipídica de las membranas celulares.⁵⁷

8.1 Soluciones de preservación.

En el trasplante pulmonar se utilizan la perfusión vascular con distintas soluciones a través de la arteria pulmonar. Estas soluciones tienen como objetivo minimizar los efectos de la isquemia y el impacto que ésta tiene sobre la posterior reperfusión del injerto pulmonar, por lo que debe contemplar varios principios:

Prevenir el edema celular:

Como el pulmón necesita la presencia de oxígeno intraalveolar para mantener su metabolismo durante la preservación (isquemia oxigenada). 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 Potasio (K⁺) y así evitan que el Sodio (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). 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 paro cardíaco por hiperpotasemia tras la reperfusión.⁵⁸

Existen soluciones de preservación extracelulares y bajas en Potasio(K⁺). 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.

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, también

contiene antioxidantes como el glutatión, que inhibe la producción de radicales libres de oxígeno.⁵⁹

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.

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. Para contrarrestar un posible estado de acidosis es necesario mantener un pH lo más fisiológico posible, por lo que se utilizan sustancias tampón como en la solución Celsior. El Perfadex tiene un pH de 5,5, lo que permite una estabilidad de almacenamiento de tres años.

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.⁶⁰

Prevenir la acción de los radicales libres de oxígeno (RLO). La célula produce normalmente determinados RLO que se eliminan mediante la presencia de limpiadores endógenos como la superóxido dismutasa, que actúa sobre los radicales superóxido (O₂⁻), la glutatión peroxidasa, que actúa sobre el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), y el tocoferol, que inhibe la peroxidación lipídica. 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 nicotinaminadenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa.⁶¹

Con el fin de obtener una mejor preservación pulmonar, algunos autores añaden a la solución de perfusión nitroprusiato sódico o nitroglicerina no sólo por su efecto vasodilatador, sino también como generadores de NO₃.⁶²

La disfunción del injerto puede ocurrir entre el 10% y el 20% postrasplante.

Se ha demostrado que el uso de las soluciones llamadas intracelulares por sus altas concentraciones de potasio; provocan vasoconstricción, daño endotelial, aumento de la presión hidrostática, incremento de la permeabilidad y edema por reperfusión⁶⁵ por lo que han sido sustituidas por las llamadas soluciones extracelulares con bajo contenido de potasio, como Celsior o Dextrán baja en Potasio (LPD o Perfadex), que mejoran la circulación y que preservan la barrera endotelio-epitelial.

8.2 Temperatura y vía de administración de la solución

La hipotermia es uno de los puntos básicos de la preservación de órganos, pero interfiere en múltiples actividades celulares termodependientes,⁶⁶ lo que explicaría la presencia de lesiones en el endotelio pulmonar o en la producción de surfactante por afectación de los neumocitos tipo II. 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. Los 4° C es la temperatura más comunmente utilizada para la perfusión y el almacenamiento del pulmón.⁶⁷

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 alveolocapilar. 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 pulmonares. 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 vascular. 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.⁶⁸

JUSTIFICACIÓN

El trasplante pulmonar es la única opción que existe para el tratamiento de enfermedades pulmonares terminales irreversibles, ya que este mejora la respiración de los pacientes y los retira de ser inválidos respiratorios. Sin embargo, se ha observado que pulmones que se han preservado por más de 6 horas, sufren cambios fisiopatológicos secundarios a los daños por isquemia y por reperfusión como consecuencia de lesión de la membrana alveolo capilar y de la liberación de citocinas que se manifiesta como factores pronflamatorios dando como resultado edema y disfunción pulmonar.

Por lo que fue de vital importancia determinar el efecto de 12 horas de preservación pulmonar con diferentes soluciones (Celsior y Perfadex) sobre la expresión post-trasplante de las interleucinas IL-6 e IL-10 así como los cambios en los parámetros hemodinámicas, macroscópicos, microscópicos y gasométricos del pulmón trasplantado en un modelo experimental canino.

HIPÓTESIS

La preservación pulmonar durante 12 horas con solución Dextrán baja en potasio (LPD) disminuye la disfunción y la lesión pulmonar aguda post-alotrasplante, en comparación con la solución Celsior.

OBJETIVOS

Objetivo general.

Evaluar el efecto que ejerce la inmersión y perfusión de un pulmón durante 12 horas con dos diferentes soluciones de preservación sobre la función y morfología pulmonar postrasplante.

Objetivos específicos.

-Evaluar los cambios gasométricos, hemodinámicos, macroscópicos, microscópicos y los niveles séricos de IL-6 e IL-10 que se producen post trasplante pulmonar después de la preservación pulmonar durante 12 horas a 4°C con solución de LPD

--Evaluar los cambios gasométricos, hemodinámicos, macroscópicos, microscópicos y los niveles sérica de IL -6 e IL-10 que se producen post trasplante pulmonar después de la preservación pulmonar durante 12 horas a 4°C con solución de Celsior

-Comparar los niveles séricos de IL-6 e IL-10 con los hallazgos gasométricos, hemodinámicos, macroscópicos y microscópicos post-trasplante pulmonar después de un periodo de preservación de 12 horas a 4°C con soluciones LPD y Celsior.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron 30 perros mestizos que se obtuvieron de los centros antirrábicos. A su llegada al bioterio del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias se vacunaron contra rabia, leptospira, distemper y adenovirus tipo 2; se bañaron con jabón acaricida; se desparasitaron con pamoato de purantel, febantel y oxantel. Posteriormente, se mantuvieron en observación durante 40 días para corroborar que mostraran un comportamiento apropiado a la edad y el buen estado de salud, se alojaron en jaulas individuales, se estuvieron alimentando con alimentos balanceados de uso comercial (840 kcal/ día) y tenían agua a libre acceso. Estos animales fueron manejados de acuerdo a las Especificaciones Técnicas para el cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Norma Oficial Mexicana y la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals de los Estados Unidos de América.^{69, 70}

Criterios de inclusión.

Perros clínicamente sanos, machos, peso entre 15-18 Kg, condición corporal 3/5, sin antecedentes de alguna enfermedad desde su llegada al bioterio del INER y antes de que se les realizara el procedimiento quirúrgico.

Criterios de exclusión.

Los animales con datos clínicamente patológicos previos al procedimiento quirúrgico.

Criterios de eliminación.

Todo animal que presentó signos clínicos de cualquier patología sin ser provocada por el procedimiento quirúrgico al que fue sometido. Animales que presentaron complicaciones quirúrgicas tales como hemorragias por inadecuada anastomosis vascular, neumotórax por inadecuada anastomosis bronquial, dehiscencia de material de sutura, edema

pulmonar sin completar las mediciones previamente establecidas y animales que presentaron muerte súbita.

Grupos de estudio

Los animales se dividieron en 3 grupos que fueron los siguientes:

Grupo 1 (n=6): Testigo, solo se realizó toracotomía, disección del hilio pulmonar y pinzamiento arteriovenoso y bronquial de pulmón izquierdo.

Grupo 2 (n=6): Alotrasplante unilateral de pulmón izquierdo, preservado en Solución dextrans baja en potasio durante 12 hrs. a 4°C.

Grupo 3 (n=6): Alotrasplante unilateral de pulmón izquierdo, preservado en Solución Celsior por 12 hrs. a 4°C.

Los 12 animales restantes, se emplearon en el estudio como donadores de bloque cardiopulmonar. Donadores

Soluciones de preservación

Las soluciones de preservación LPD y Celsior fueron preparadas en el laboratorio de Cirugía Experimental del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, (Cuadro 1).

Anestesia.

Todos los animales se prepararon con 12 horas de ayuno para sólidos y 8 horas para líquidos, previamente bañados. La anestesia de todos los animales se llevó a cabo con acepromacina como preanestésico a dosis de 0.02 mg/kg administrada por vía intramuscular (IM) y atropina a 0.02 mg/kg vía intramuscular. Se administró propofol a dosis de 6 mg/kg por vía endovenosa para la inducción de la anestesia, posteriormente, ya anestesiados, rasurados en la región de abordaje quirúrgico (hemitórax izquierdo,

región inguinal derecha y cervical ventral lateral derecha para los grupos I al III, y región esternal para el grupo IV), y lavados con jabón quirúrgico, fueron colocados en la mesa quirúrgica en posición decúbito dorsal y se intubaron con una sonda orotraqueal. Se canalizaron de manera aséptica con catéter intravenoso calibre 20G a través de la vena safena lateral izquierda para mantener hidratación con una infusión de mantenimiento (960ml/24h) de solución isotónica (Ringer con lactato). Acto seguido se realizó antisepsia de región anatómica a intervenir con yodo povidona en 3 tiempos. Cada animal fue conectado a un ventilador de volumen (Harvard Apparatus, Boston MA, USA) y al aparato de anestesia inhalada a una frecuencia de 20 respiraciones/minuto, con un volumen corriente de 10 ml/kg, y una fracción inspirada (Fio₂) de O₂ al 100 %, la anestesia se mantuvo con isoflurano al 1.5% durante todo el procedimiento quirúrgico y hasta terminar la medición de 4 hrs post trasplante.⁶³

Técnica quirúrgica del donador

Se realizó esternotomía con límite superior en el hueco supraesternal y límite inferior con el apéndice xifoides. Se colocó un separador de finochieto, se disecó y seccionó la vena ácigos, se disecó y se refirieron las venas cava craneal, caudal y tráquea. Se seccionaron los ligamentos pulmonares. Posteriormente se seccionó el pericardio en su parte media, se disecó y se refirió el tronco de la arteria pulmonar y la aorta; se hizo una jareta sobre la base de la arteria pulmonar con material absorbible 4 ceros (*Prolene, Ethicon, New Jersey, USA*). Se administraron 5000 UI/kg de Heparina IV, se colocó una cánula fijada con una sutura en la jareta y se dirigió a través del tronco de la arteria pulmonar hacia la rama izquierda; 3 minutos después de la heparinización sistémica se perfundió el pulmón izquierdo con la solución a estudiar (LPD o Celsior) a 4°C a una presión de 40cmH₂O a dosis de 20 ml/kg, retirando los restos de sangre del pulmón izquierdo hasta tomar una coloración blanca. Se ligaron las venas cavas, se realizó un corte en la orejuela derecha para liberar la solución de perfusión. Una vez perfundido el pulmón izquierdo, se seccionaron cavas craneal y caudal, la aorta en su salida del corazón, la tráquea manteniendo insuflados los pulmones, la cual se traccionó suavemente hacia arriba para liberar el bloque cardiopulmonar y extraerlo.

El bloque cardiopulmonar ex vivo se disecó para obtener pulmón izquierdo junto con el hilio incluyendo un rodete de aurícula izquierda, y bronquio principal izquierdo manteniendo insuflado el órgano; se cubrió con gasas estériles y se sumergió en un recipiente estéril bañándolo con solución a estudiar, se cubrió el recipiente y así se mantuvo en refrigeración a 4°C durante 12 hrs.

Colocación de catéteres.

En los individuos de los 3 grupos se colocaron catéteres. Para la evaluación de los parámetros hemodinámicos se colocó un catéter de termodilución de 5F de diámetro (Swan Ganz) en la vena yugular derecha, el cual se dirigió hasta la arteria pulmonar, y conectado a una computadora de registro de gasto cardiaco (Hemodynamic Profile Computer Spectramed modelo SP-1445, Oxnard, CA-USA) para calcular el gasto cardiaco (GC) y las resistencias vasculares.⁶⁴ También se conectó a su vez a un monitor de electrocardiografía (Datacospe Passport). A través de éste catéter también se llevó a cabo la toma de muestras sanguíneas venosas para la evaluación de los gases sanguíneos con un gasómetro (AVL Compact 2, Blood gas analyzer) y la determinación de Interleucinas en suero.

Para la toma de muestras y medición de los parámetros hemodinámicos sistémicos, se realizó arteriodisección de la arteria femoral derecha y por medio de un catéter de polivinilo que se conectó a un monitor de electrocardiografía (Datacospe Passport, New Jersey, USA) para la evaluación de hemodinamia sistémica. A través de éste catéter también se llevó a cabo la toma de muestras sanguíneas arteriales para la evaluación de los gases sanguíneos con un gasómetro (AVL Compact 2, Blood gas analyzer).

Una vez terminadas las mediciones en los 11 tiempos, se retiraron los catéteres, se suturaron la arteria femoral y la vena yugular derechas. Se trasladó al perro a una jaula de terapia intensiva y a las 24 horas de haber realizado la anastomosis vascular y bronquial se volvió a someter al perro a anestesia para re-colocar catéteres y tomar

respectivas mediciones para finalmente tomar una biopsia de pulmón para el fin de estudio. Cada evento experimental tuvo una duración de 24 horas, al término del estudio cada individuo fue sometido a eutanasia por sobredosis de pentobarbital sódico.

Técnica quirúrgica del Grupo Testigo

Se colocó cada animal en decúbit o lateral derecho, se realizó asepsia y antisepsia de la región torácica izquierda, se colocaron campos estériles y se realizó toracotomía izquierda por planos a nivel del quinto espacio intercostal con sección del músculo dorsal ancho y serrato mayor, músculos intercostales hasta llegar a la pleura (figura 1A). Se colocó el separador de Finochietto, se cortó el ligamento inferior pulmonar, se envolvió al pulmón izquierdo con una compresa húmeda en solución salina fisiológica para ser traccionado suavemente y así exponer el hilio pulmonar izquierdo. Se disecaron y refirieron la arteria pulmonar izquierda, el bronquio principal izquierdo y venas pulmonares hasta su entrada a la aurícula izquierda (Figura 1B). Se pinzaron arteria y venas pulmonares, así como el bronquio principal izquierdo, simulando la neumonectomía (Figura 1C). Después de 30 min de mantener dichas estructuras pinzadas, se retiraron pinzas de las venas y arterias pulmonares que es el tiempo estimado en el que se realizaron las anastomosis vasculares en los otros 2 grupos de trasplante pulmonar. Posterior a la medición que corresponde a la reperfusión pulmonar, se despinzó el bronquio principal izquierdo 15 minutos después que es el tiempo estimado en que se realizó la anastomosis bronquial en los otros 2 grupos, se realizó la medición correspondiente al reinsuflar el pulmón. Se colocó una sonda endopleural tres espacios intercostales caudal a la herida quirúrgica conectada a un sello de agua, se cerró la toracotomía por planos, se reexpandió el pulmón y al observar una presión de intratorácica de -5 mmHg se retiró inmediatamente la sonda endopleural realizando una sutura de jareta en dicha zona.

Técnica quirúrgica del receptor

Se colocó cada animal en decúbit o lateral derecho, se realizó asepsia y antisepsia de la región torácica izquierda, se colocaron campos estériles y se realizó toracotomía izquierda por planos a nivel del quinto espacio intercostal con sección del músculo dorsal ancho y serrato mayor, músculos intercostales hasta llegar a la pleura. Se colocó el separador de Finochietto, se cortó el ligamento inferior pulmonar, se envolvió al pulmón izquierdo con una compresa húmeda en solución salina fisiológica para ser traccionado suavemente y así exponer el hilio pulmonar izquierdo. Se disecaron y refirieron la arteria pulmonar izquierda, el bronquio principal izquierdo y venas pulmonares hasta su entrada a la aurícula izquierda. Se pinzaron arteria y venas pulmonares, así como el bronquio principal izquierdo.

Concluido esto, se inició el trasplante del órgano preservado durante 12 h con la anastomosis del rodete de aurícula izquierda (Figura 1D) con patrón de sutura surgete continuo y material de sutura no absorbible 4 ceros (Prolene, Ethicon, New Jersey, USA), posteriormente se realizó anastomosis de la arteria pulmonar (Figura 2A) con patrón de sutura surgete continuo y material de sutura no absorbible 4 ceros (Prolene, Ethicon, New Jersey, USA), una vez finalizando se retiraron los clamps vasculares para reperfundir el pulmón. Posteriormente, se realizó la anastomosis del bronquio principal izquierdo (Figura 2B) con patrón de sutura surgete continuo con material absorbible 4 ceros, (PDS, Ethicon, New Jersey, USA).

Se colocó una sonda endopleural tres espacios intercostales caudal a la herida quirúrgica conectada a un sello de agua (Figura 2C), se cerró la toracotomía por planos (Figura 3), se reexpandió el pulmón y al observar una presión de intratorácica de -5 mmHg se retiró inmediatamente la sonda endopleural realizando una sutura de jareta en ese sitio.

Toma de muestras.

Las mediciones hemodinámicas, las determinaciones gasométricas y las muestras para determinar niveles de interleucinas séricas, se realizaron inmediatamente después de la colocación de los catéteres (la cual se consideró como basal), después de realizar la toracotomía, al concluir las anastomosis vasculares, inmediatamente después de concluir el trasplante (al finalizar la anastomosis bronquial), a los 15 minutos, 30, 60, 120, 180, 240 minutos y 24 horas postrasplante.

A las 24 hrs posterior al trasplante (tiempo tomado a partir de la reinsuflación del pulmón transplantado post anastomosis bronquial) se tomó biopsia de cada lóbulo del pulmón transplantado, previo procedimiento de preparación, anestesia, colocación de catéteres, abordaje lateral en el sitio de la herida quirúrgica (figura 4). Al concluir mediciones hemodinámicas, gasométricas y toma de biopsias, se administró sobredosis intravenosa de pentobarbital sódico.

Evaluación gasométrica

Para la evaluación gasométrica se tomó 1 ml de sangre arterial y venosa con jeringas heparinizadas (100UI) y se procesaron inmediatamente en un analizador de gases (*AVL Compact 2, Blood gas analyzer*) para determinar el efecto de la reperfusión y ventilación del injerto, se valoraron los siguientes parámetros:

- A) Presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2)
- B) Presión parcial arterial de bióxido de carbono ($PaCO_2$)
- C) Saturación arterial de oxígeno (SaO_2)
- D) Saturación venosa de oxígeno (SvO_2)
- E) Presión venosa de oxígeno (PvO_2)
- F) Presión venosa de dióxido de carbono ($PvCO_2$)
- G) pH arterial
- H) pH venoso
- I) Diferencia arterio venosa de oxígeno ($DaVO_2$)

Como parámetro de dinámica de distensibilidad pulmonar se empleó la presión inspiratoria máxima (PIM).

Evaluación hemodinámica

Hemodinámicamente se evaluó:

- A) Frecuencia cardiaca (FC)
- B) Gasto cardiaco (GC)
- C) Índice cardiaco (IC)
- D) Presión arterial media (PAM)
- E) Presión media de arteria pulmonar (PMAP)
- F) Presión de oclusión o de cuña (PO)
- G) Presión venosa central (PVC)
- H) Resistencia vascular pulmonar (RVP)
- I) Índice de resistencia vascular pulmonar (iRVP)
- J) Resistencia vascular sistémica (RVS)
- K) Índice de resistencia vascular sistémica (iRVS)
- L) Corto circuito (QsQt) (parámetro que evalúa ventilación y perfusión)

El gasto cardiaco fue obtenido mediante el método de termodilución que se basa en el registro electrónico de las presiones, del volumen a infundir y de la temperatura central del paciente que son detectadas por la computadora de GC, posteriormente el líquido ingresa a la aurícula derecha, ventrículo derecho y AP es registrado y finalmente la computadora reporta la diferencia de las temperaturas. Para la medición del GC, se inyectaron tres bolos de 5ml de solución salina a 7°C.⁷¹

Determinación de Interleucinas.

Las muestras de sangre obtenidas en los tiempos establecidos fueron centrifugadas a 1800 rpm durante 15 minutos a una temperatura de 5° C (CS-6R Centrifuge marca Beckman). Posteriormente el suero obtenido se colocó en criotubos que fueron

almacenados a -70 C en un REVCO, hasta el momento de realizar la determinación de IL-6 e IL-10. Dichas muestras fueron procesadas posteriormente para su determinación a través del método de ELISA utilizando un estuche comercial Canine IL-6 ELISA development Kit, DuoSet Economy Pack, catalogo DY160 9E marca R& D Systems y Canine IL-10 ELISA Kit, catalogo CA 1000, marca R&D Systems), catalogo DY160 9E marca R&D Systems de acuerdo con las especificaciones técnicas indicadas por el fabricante.

Evaluación macroscópica

Al concluir el tiempo de estudio (24 horas postrasplante) los animales se sometieron a eutanasia con una sobredosis de Pentobarbital Sódico (*Anestosal, Pfizer S.A. de C.V. México*), acto seguido se incidió nuevamente la herida quirúrgica y se valoró macroscópicamente el estado del pulmón trasplantado, así como el de las anastomosis y se tomaron muestras del lóbulo pulmonar caudal tanto en el grupo testigo como en los trasplantados (Figura 2D y Figura 3A).

Evaluación microscópica

Para la evaluación histológica las muestras se fijaron en formaldehído al 10%, se incluyeron en parafina, se realizaron cortes de 4 micras y se tiñeron con hematoxilina-eosina. El estudio se realizó con microscopía de luz y se determinó grado de edema y presencia de neutrófilos y eritrocitos en parénquima.

Análisis estadístico de los datos

Para los parámetros hemodinámicos y gasométricos se procesaron los datos por medio de: Andeva y Tukey. Considerando significativo valores de $p < 0.05$

Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS 13.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)

RESULTADOS

Criterios de eliminación

Se eliminaron 3 animales. Uno de ellos fue del grupo II que presentó muerte súbita a los 120 minutos pos-trasplante por choque hipovolémico pos dehiscencia de material de sutura de la arteria pulmonar. Los otros dos animales fueron del grupo III, uno muerto a los 240 minutos y el otro a los 30 minutos pos-trasplante, ambos por edema pulmonar.

Gasometría

Los resultados de los valores de la SaO₂, SvO₂, PaCO₂, PvCO₂, DavO₂, los pH arteriales y venosos se mantuvieron dentro de los valores fisiológicos de referencia. Las tablas de datos de resultados corresponden a los cuadros 2, 3,4, 5, 6, 10 y 11 respectivamente.

Los parámetros que a continuación se presentan mostraron diferencia estadística significativa.

Los resultados presentados en el paréntesis corresponden a la media del grupo con la desviación estándar en el tiempo señalado y la significancia obtenida a partir del análisis de varianza (ANDEVA) y la prueba de diferencia mínima significativamente honesta (Tukey).

Presión arterial de oxígeno

En comparación con su respectivo valor basal, se observó una disminución de la PaO₂ postoracotomía, postpinzamiento del hilio pulmonar y posneumonectomía en los 3 grupos. En los grupos II y III, se mantuvieron constantes estos valores hasta la última medición, en cambio en el grupo I se regresó a los valores normales de referencia a partir de los 30 minutos postpinzamiento.

Sin embargo estadísticamente a los 120 y 180 minutos postrasplante el grupo I presentó un incremento significativo en la media (314.5 ± 74.4 , 276.83 ± 67.32 , $P < 0.05$) con respecto

al grupo II (149 ± 94.20 , 150.33 ± 78.23) y al grupo III (208.6 ± 139.27 , 178 ± 92.01) pero no se observó significancia estadística en este último ($p < 0.05$ ANDEVA, Tukey). A las 24 horas poscirugía en los grupo I y II la PaO₂ retornó a sus valores normales a diferencia del grupo III en el que nunca se recuperaron ($p < 0.01$ ANDEVA, Tukey). Ilustración en Gráfica 1.

Resultados cuadro 7

Presión venosa de oxígeno

En los tres grupos en comparación con su respectivo valor basal, se observó una disminución de la PvO₂ después de la neumonectomía y de las anastomosis vasculares, incrementándose ligeramente al concluir el trasplante y poestriormente, a los 15 minutos de finalizado éste volvió a disminuir manteniéndose así hasta concluir los tiempos de estudio.

Estadísticamente esta disminución solo fue significativa ($P < 0.05$, ANDEVA) a los 180 minutos postrasplante, donde el grupo I presentó un incremento (53 ± 8.34) significativo con respecto al grupo III (34.6 ± 5.41 , $P < 0.01$ Tukey). Ilustración en gráfica 2

Resultados. Cuadro 8

Presión inspiratoria máxima

Se observó un incremento de la PIM después de las anastomosis vasculares y la neumenectomía en los tres grupos, en el grupo I regresó a sus valores basales tras terminar el trasplante (anastomosis bronquial) manteniéndose así hasta concluir el estudio. Estadísticamente fueron significativos ($p < 0.05$ ANDEVA, $p < 0.01$ Tukey) el incremento de ambos grupos a los 30, 60, 120, 180 y 240 minutos postrasplante con respecto al grupo I (ilustración grafica 3).

Resultados cuadro 9

Hemodinamia

Hemodinámicamente la FC, GC, IC, PVC, presiones arteriales sistémicas, RVS e iRVS, QsQt y la PO (cuña) no mostraron cambios importantes durante todo el estudio, manteniéndose dentro de sus valores de referencia

Resultados cuadros 16, 17, 18, 12, 25, 26, 15

Presión sistólica de la arteria pulmonar

En los tres grupos se observó que la PSAP se incrementó con respecto a sus valores basales después de la neumonectomía, mientras que en el grupo I regresó a valores basales después del pinzamiento bronquial; sin embargo estadísticamente este incremento fue significativo en el grupo II con respecto al grupo I (ANDEVA y Tukey $P < 0.05$). Ilustración en gráfica 4

Resultados. Cuadro 20

Presión diastólica de la arteria pulmonar

Se observó un incremento de la PSAP postneumonectomía con respecto a su basal en los grupos II y III, posteriormente disminuyeron a valores basales después de terminar las anastomosis vasculares y a los 15 minutos postrasplante se volvieron a incrementar manteniéndose así hasta terminar las mediciones.

Estadísticamente la presión se incremento en el grupo II a las 24 horas con respecto al grupo I presentó significancia (14.6 ± 1.94 , 8.83 ± 2.92 ANDEVA y Tukey $P < 0.01$) Ilustración en gráfica 5

Resultados. Cuadro 21

Presión media de la arteria pulmonar

Con respecto a sus valores basales la PMAP se incrementó después de la neumonectomía en los tres grupos, sin embargo disminuyeron al concluir las anastomosis vasculares y en los grupos II y III se volvieron a incrementar a los 15 minutos postrasplante manteniéndose así hasta el final de las mediciones Se observó significancia estadística a los 15, 60, 120 minutos postrasplante (ANDEVA $P < 0.05$) en el grupo I. A los 15 minutos el grupo II presentó incremento con respecto al grupo I

(18.83±2.78, 12±4.6 Tukey P<0.01). A los 30 minutos y a las 24 horas el grupo III mostró aumento en la presión con respecto al grupo I (20.5±2.12, 15.16±2.31 Tukey P<0.05).

Ilustración en gráfica 6

Resultados. Cuadro 22

Resistencias vasculares pulmonares

Con respecto a las RVP se observa que con respecto a sus valores basales un incremento postneumonectomía en los tres grupos; pero en el grupo I bajan a valores basales después de retirar el pinzado bronquial. En el grupo II al concluir las anastomosis vasculares, los valores retomaron su nivel basal, pero a los 60 minutos volvió a incrementarse manteniéndose así hasta los 240 minutos. Mientras que en el grupo III, este incremento se mantuvo hasta los 240 minutos postrasplante. Estadísticamente post anastomosis vascular, el grupo III mostró incremento en las resistencias con respecto al grupo II (831.66±467.66 Tukey P<0.01). A los 120, 180 y 240 minutos el grupo III mostró aumento (1011.2±405.94, 895.4±244.04 y 1052±191.19) con respecto al grupo I (387.16±319.71, 409.16±275.04 y 494.6±30.4 Tukey P<0.01). Ilustración en gráfica 7

Resultados. Cuadro 23

Índice de resistencias vasculares pulmonares

El RVPi con respecto a sus valores basales se observó incremento a partir de la neumonectomía en los grupos II y III manteniéndose así hasta la medición de los 240 minutos postrasplante hasta la medición de las 24 horas que regresó a su valor basal. Mientras que en grupo I también se incrementó pospinzamiento del hilio, pero éste regresó a valor basal al despinzamiento manteniéndose así hasta terminar el estudio. Estadísticamente se pudo observar significancia después de la anastomosis vascular y a los 15, 120, 180 y 240 minutos postrasplante (ANDEVA P<0.01). Después de la anastomosis, el grupo III presentó un incremento con respecto al grupo II (Tukey P<0.05). Se mostró incremento del grupo II con respecto al grupo I a los 60 y 180 minutos postrasplante (p<0.01 ANDEVA, Tukey P<0.05). Ilustración en gráfica 8

Resultados. Cuadro 24

Hallazgos macroscópicos.

En el grupo I se observó que 5 de los 6 individuos (83.3%) presentaban pulmón trasplantado de aspecto normal, en el individuo restante (16.6%) se observó edema leve (poca espuma en bronquio principal)

En el grupo II también se observó el pulmón trasplantado de aspecto normal en 5 de los 6 individuos (83.3%), mientras que el individuo restante (16.6%) presentó edema severo y aparente congestión.

En el grupo III, en los 6 individuos (100%) se observó congestión y edema, así como zonas de atelectasia, más marcado en el lóbulo caudal de cada individuo. Estadísticamente hubo significancia al comparar entre grupos, el edema del grupo III fue muy marcado con respecto a los otros 2 grupos ($p < 0.001$ ANDEVA, Tukey) (Figura 5).

Hallazgos microscópicos.

En el grupo I tres de los individuos (50%) presentaron hemorragia y edema, considerándose moderado en 2 individuos (33.3%) y en uno severo (16.6%), así como también se observó en uno de éstos individuos la presencia de infiltrado por neutrófilos leve.

En el grupo II en todos los individuos (100%) los hallazgos microscópicos arrojan presencia de eritrocitos infiltrados en parénquima (hemorragia) que se consideró leve en uno de ellos (16.6%), moderada en 4 individuos (66.6%) y severa en uno de ellos (16.6%). Con respecto a la presencia de edema, todos los individuos lo presentaron, dos de ellos de manera leve (33.3%), tres de manera moderada (50%) y uno de manera severa (16.6%). En cuanto al infiltrado por neutrófilos sólo lo presentaron 2 individuos de éste grupo (33.35), uno se consideró moderado y el otro severo.

En el grupo III se observó hemorragia, edema e infiltrado por neutrófilos en los 6 individuos (100%); con respecto a la hemorragia y edema se observó que en uno de los individuos se consideró leve (16.6%), en tres individuos moderado (50%) y severo en los otros dos individuos restantes (33.3%) Cuadro 4. Con respecto al infiltrado por

neutrófilos, se consideró leve en dos individuos (23.3%) y moderado en 4 de ellos (66.6%).

Estadísticamente sólo se observó diferencia relevante al comparar el grupo III con el grupo I con respecto al infiltrado por neutrófilos ($p < 0.027$ ANDEVA, $p < 0.020$ Tukey).

Niveles de Interleucinas séricas

Con respecto a la Interleucina 6 se observó un incremento significativo en el grupo III con respecto a los grupos I y II, el cual se mantuvo constantemente elevado con tendencia a seguir aumentando hasta el final del estudio. En los grupos I y II se observa un incremento con respecto a sus valores basales a partir de los 60 min postrasplante, siguiendo con tendencia a elevarse hasta terminado el estudio. Ilustración en gráfica 9

Resultados cuadro 30

Sin embargo con respecto a la interleucina 10, se observa una tendencia constante en los tres grupos con respecto a su valor basal, cabe mencionar que en el grupo II se observa ligeramente más elevada con respecto a los grupos I y III. Ilustración en la gráfica 10.

Resultados cuadro 31

DISCUSION

Actualmente en nuestro país sólo se han trasplantado a 31 pacientes en los últimos 20 años, esto, comparado con el trasplante de otros órganos, es un porcentaje mínimo, este grupo de personas beneficiadas por el trasplante de pulmón es tan pequeño debido a múltiples factores, por citar algunos están la falta de cultura de donación, donadores cadavéricos potenciales (sin infecciones por intubación y ventilación), el tiempo que transcurre entre la declaración de muerte cerebral, la autorización de la donación, la procuración pulmonar y el traslado del pulmón al sitio en donde se realizará el trasplante. El periodo de tiempo que transcurre entre la obtención del pulmón a trasplantar y la implantación de dicho órgano al paciente receptor, puede prolongarse debido a la distancia entre un hospital y otro, cuestiones de trámites legales e intrahospitalarios, lo cual pone en peligro la funcionalidad del órgano independientemente de la solución que se utilice para su preservación. El fin principal de este estudio fue demostrar que existe adecuada viabilidad y función del órgano trasplantado tras ser preservado por tiempo prolongado, en este caso a las 12 hrs, manteniendo integridad morfológica y funcional del pulmón, y que disminuya la liberación de mediadores químicos al restablecer la circulación sanguínea en el pulmón trasplantado y esto se reflejó a través de hemodinamia, gasometría, cambios morfológicos macroscópica y microscópicamente, así como expresión de mediadores de inflamación como las Inteleucinas 6 y 10 principalmente), con 2 diferentes soluciones de preservación.

La disfunción hiperaguda del trasplante pulmonar es el principal problema en el postquirúrgico inmediato. La causa se supone es multifactorial, y en ella intervienen factores del donante, la procuración pulmonar, la implantación y la reperfusión postisquémica. A pesar de las mejoras en la preservación del pulmón donado, en la técnica quirúrgica y en los cuidados postoperatorios, la lesión isquemia-reperfusión es una complicación que produce un fallo del injerto en el 15-20% de los pacientes aproximadamente.⁷²

La repercusión clínica de la falla primaria del injerto puede variar desde una moderada hipoxemia con escasos infiltrados alveolares en la radiografía de tórax, hasta un cuadro similar al síndrome de distrés respiratorio del adulto, requiriendo ventilación con presión

positiva, terapia farmacológica y en ocasiones oxigenación mediante una membrana extracorpórea^{73,74} En el presente estudio observamos que existió una sobrevivencia mayor en los animales del grupo I y II; esto pudo originarse porque en estos animales no se presentó daño de la membrana alveolo capilar y permitió mantener la función pulmonar y cardiaca a diferencia de los animales del grupo III en los que se produjo lesión isquemia reperfusión la cual generó edema pulmonar y cambios en la hemodinamia y oxigenación de estos animales, lo cual finalmente provocó falla cardiaca derecha, esto coincide con lo descrito por Franke y cols⁷⁵ que realizaron trasplantes de pulmones preservados por 24 horas en cerdos y observaron que los órganos preservados con solución LPD tienen mejor sobrevida que los preservados con Celsior. Sin embargo los resultados observados en este trabajo no se relacionan con los observados por Sommer y cols⁷⁶ que también preservaron pulmones por 24 horas con las mismas soluciones LPD y Celsior y reportaron que con cualquiera de las dos soluciones utilizadas para la preservación, el pulmón tenía buen funcionamiento durante las 2 a 4 horas posteriores al trasplante, pero después de este tiempo desarrollaban daño isquemia reperfusión caracterizado por edema pulmonar.

Gasométricamente el mantenimiento de la SaO_2 , SvO_2 , $PaCO_2$, $PvCO_2$, $DavO_2$ y pH arteriales y venosos dentro de los valores fisiológicos de referencia, se lo podríamos atribuir a que los animales se mantuvieron con ventilación controlada con una FiO_2 del 100% y tenían el pulmón derecho sano, lo cual quizá compensó el deterioro del pulmón izquierdo.

La disminución de la PaO_2 en todos los grupos de estudio después del pinzamiento del hilio pulmonar (Grupo I) o posneumonectomía (Grupos II y III) en comparación con sus valores basales, fue originada porque al ocluir la luz de los vasos sanguíneos y del bronquio se interrumpió el paso de sangre y aire hacia un pulmón lo cual evitó el correcto intercambio gaseoso. En el grupo I el retorno de la PaO_2 a sus valores normales a los 15 minutos después de despinzar el hilio y el mantenimiento de éstos hasta el final del estudio se debió a que eran pulmones sanos en los que al restablecerse el flujo sanguíneo se permitió su funcionamiento normal⁷⁷ a diferencia de los descrito por P van

der Kaaij y cols⁷⁸ que en un modelo de isquemia caliente en ratas notaron disminución de la PaO₂ en el primer día de haberlos sometidos a ésta. En los animales que fueron trasplantados, es decir los grupos II y III, la PaO₂ no retornó a sus valores basales a pesar de que se encontraban ventilados con una FiO₂ del 100%, posiblemente porque al restablecerse el aporte sanguíneo en el pulmón trasplantado se presentó daño alveolo capilar y DIR que ocasionaron una disminución en la relación ventilación perfusión e hipoxemia como lo describieron Salvatierra y Okada.^{79, 80}

Lo observado en este estudio no coincide con lo descrito por Keshavjee y cols⁸¹ quienes encontraron una PaO₂ por arriba de los 500 mmHg inmediatamente después del trasplante de pulmones preservados por 12 horas con LPD. Tampoco concuerdan con lo reportado por Franke y cols⁸² que después de trasplantar pulmones preservados con Celsior y LPD por 24 horas en cerdos encontraron que la PaO₂ permanecía mejor después del trasplante en los pulmones preservados con LPD.

Por otro lado, el incremento en la PIM posneumonectomía en los tres grupos y al concluir la anastomosis vascular, fue probablemente ocasionado porque el bronquio se encontraba pinzado y sólo se estaba ventilando un pulmón. En el grupo I ésta regresó a sus valores normales porque ambos pulmones estaban sanos y al retirar la pinza del bronquio se permitió el paso de aire a los 2 pulmones. Mientras que en los grupos II y III al concluir el trasplante el incremento en la PIM fue mayor en el grupo III, esto fue originado por que el daño sufrido en la membrana alvéolo- capilar durante la isquemia y la reperfusión ocasionó edema intraalveolar que afectó la distensibilidad pulmonar y ésto se correlaciona con lo reportado por Theodore⁸³ y Hachida⁸⁴ quienes observaron que el edema pulmonar que se produjo después de trasplantar pulmones preservados por 12 horas en perros, deterioró la distensibilidad del mismo.

El incremento en las presiones de la arteria pulmonar (PSAP, PDAP y PMAP) y las resistencias vasculares pulmonares después de la neumonectomía se atribuye al pinzamiento del hilio pulmonar, ya que solo un pulmón recibe aporte sanguíneo y disminuye de forma severa el flujo en el lecho vascular pulmonar, lo que incrementa significativamente presión y resistencias vasculares pulmonares (RVP).⁸⁵ Este

incremento también fue probablemente originado por que el daño endotelial que sufre la membrana alveolo capilar, provoca la quimiotaxis, agregación, adhesión y migración de algunas células sanguíneas que obstruyen de forma mecánica el paso de sangre y disminuyen la vasodilatación dependiente del endotelio^{86,87,88,89}

En otro estudio realizado por Sommer y cols⁷⁶ donde compararon la preservación pulmonar con soluciones Celsior y LPD, describieron que la solución LPD produce incremento en las presiones pulmonares, y está asociado a edema pulmonar producido por el DIR que se produce al concluir el trasplante. Otro Factor que pudo provocar el incremento de las RVP y presiones de la arteria pulmonar es la hipoxia observada debida al edema pulmonar como lo descrito por Tabhut⁹⁰ que comparó diferentes soluciones extracelulares y demostró que la solución Celsior reduce la presentación de edema por reperfusión del injerto en estudios clínicos en humanos, sin embargo estos resultados no se comparan con los observados en este trabajo, en los cuales el edema observado de forma macroscópica y el incremento en las RVP se presentó con mayor severidad en el grupo tratado con solución Celsior.

Con respecto a los hallazgos macroscópicos y microscópicos principalmente del grupo III que corresponde a edema pumonar posreperfusión que tiene un doble origen: la activación leucocitaria, la cascada inflamatoria con incremento de la permeabilidad endotelial y la sobrecarga hidrostática sobre el pulmón injertado,⁹¹ sin embargo otros autores mencionan que la solución LPD disminuye el edema pulmonar posreperfusión después de preservar durante diferente tiempo pulmones con LPD.^{92, 93, 94, 95} El infiltrado neutrofílico en los grupos trasplantados se originó en todos los animales operados de este estudio, posiblemente ocasionado por la acumulación de células inflamatorias que no es un signo de proceso inflamatorio activo, sino de incremento en la alerta inmunológica por la presencia de materiales extraños siendo un factor perpetuante del daño por isquemia reperfusión. Los resultados de este estudio coinciden con lo descrito por Sommer quien después de 7 horas de reperfundir pulmones preservados con Celsior y LPD en cerdos encontró edema alveolar e infiltración neutrofílica⁷⁶. En otra investigación en ratas en la que se valoró la lesión isquemia reperfusión en trasplante

pulmonar con tiempo de isquemia prolongado se observó que después de 10 horas de isquemia se presentó hemorragia pulmonar e infiltrado neutrofílico.⁹⁶

Los hallazgos del infiltrado neutrofílico también se relaciona a un gran número de citocinas pro o antiinflamatorias liberadas y que a través de ciertos estudios se comprueba que se han presentado en las lesiones de isquemia-reperfusión. En un reciente estudio clínico Mal et al han comprobado que determinadas citocinas proinflamatorias, como las interleucinas 10, 6, 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 al⁹⁰ 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. 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.

Un gran número de citocinas pro o antiinflamatorias se han evaluado en el daño por isquemia y reperfusión. Se ha comprobado que determinadas citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL- 6), están significativamente relacionadas con el fracaso hemodinámico que padecen en el postoperatorio inmediato algunos pacientes trasplantados y que otras interleucinas anti-inflamatorias como la interleucina 10 (IL-10), desempeñan un importante papel en las lesiones de isquemia-reperfusión en el trasplante pulmonar. Las concentraciones de dichas citocinas se elevaron durante un periodo de isquemia y decrecieron rápidamente durante la reperfusión pulmonar.

CONCLUSIONES

La preservación pulmonar durante 12 horas con soluciones Celsior y Perfadex no evitan el daño isquemia- reperfusión per se, sin embargo podemos concluir lo siguiente:

Los individuos del grupo II (solución LPD) que se comportó de manera semejante al grupo I (control) y se encontraban dentro de valores fisiológicos normales, presentaron menor variación hemodinámica, gasométrica comparado con el grupo III (Celsior).

La interleucina 6 que se considera proinflamatoria al presentarse más elevada en el grupo Celsior, hace inferir que el órgano presenta un grado de lesión mayor comparado con el grupo I y II (grupos control y LPD respectivamente)

La interleucina 10 considerada como reguladora al incrementarse en el grupo II (LPD), hace pensar que el pulmón tras su preservación presenta mejor estabilidad bioquímica. Estos hallazgos harían concluir que la solución estudiada en este grupo es la responsable de dicha estabilidad, sin embargo existen múltiples factores bioquímicos que regulan la liberación de dichas interleucinas.

En cuanto a los hallazgos macroscópicos y microscópicos, la presencia de edema, hemorragia e infiltrado por neutrófilos presente en los tres grupos que fue más marcado en el grupo Celsior, estas alteraciones en los tres grupos se puede asociar principalmente a la isquemia que generó el procedimiento quirúrgico, aunque no se descarta que tras la preservación con solución Celsior se presente mayor lesión al órgano. Sin embargo, al no estar relacionado directamente con la gasometría, y hemodinamia, podríamos inferir que se debe a que el pulmón nativo compensa la oxigenación al organismo, este hallazgo podría dar pauta a un nuevo modelo experimental en el que se evalúe exclusivamente el pulmón trasplantado pinzando el pulmón nativo para corroborar la viabilidad funcional del pulmón trasplantado.

La preservación del injerto pulmonar con preservación con solución LPD comparado con el uso de solución Celsior parece demostrar una buena función pulmonar en la fase inicial post trasplante, aun así todavía faltan muchos estudios por realizar ya que éste solo está limitado a el estudio de la respuesta al injerto en las primeras 24 horas post trasplante.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Frecuencia Cardíaca (FC): Latidos del corazón por minuto. Evalúa el estado hemodinámico del corazón, es un componente del gasto cardíaco, juega un papel importante en el llenado y volumen sanguíneo diastólico.

Presión Arterial (PA): Fuerza ejercida por la sangre contra una unidad de superficie de la pared del vaso. Es el producto del gasto cardíaco multiplicado por la resistencia periférica.

Presión Arterial Sistólica y Diastólica (PAS y PAD): Presión máxima que alcanza la sangre en las arterias se llama presión sistólica y a la mínima presión que ocurre al final de la diástole inmediatamente antes de la apertura de la válvula aórtica se le llama diastólica.

Presión Arterial Media (PAM): Es la media de las presiones arteriales medidas milisegundo a milisegundo en un periodo de tiempo y no es igual a la media de las presiones sistólica y diastólica, porque la presión arterial sigue estando más cercana a la presión diastólica que a la presión sistólica durante la mayor parte del ciclo cardíaco. Por lo tanto está determinada en un 60% por la presión diastólica y en un 40% por la presión sistólica.

Presión Sistólica de Arteria Pulmonar (PSAP): Fuerza que ejerce la sangre sobre la arteria pulmonar durante la sístole.

Presión Diastólica de Arteria Pulmonar (PDAP): Fuerza ejercida por la sangre a su paso por la arteria pulmonar durante la diástole.

Presión Media de Arteria Pulmonar (PMAP): La media de las presiones sistólica y diastólica pulmonar.

Presión en cuña (wedge, enclavijamiento): Refleja la presión de llenado del atrio izquierdo.

Presión Venosa Central (PVC): Es igual a la presión del atrio derecho porque ahí fluye la sangre de todas las venas sistémicas. Regulada por:

- La capacidad del corazón de bombear la sangre hacia el exterior de la aurícula y el ventrículo derechos hacia los pulmones.
- La tendencia de la sangre a fluir desde las venas periféricas hacia la aurícula derecha.

Gasto Cardíaco (GC): Cantidad de sangre eyectada por el ventrículo por minuto (l/min).

Índice Cardíaco (IC): Ofrece información más precisa de la función ventricular al agregar el tamaño corporal, para obtener un valor de índice hemodinámico se utiliza la medida y el peso del paciente.

Resistencia Vascular Pulmonar (RVP): Evalúa la poscarga del ventrículo derecho, clínicamente se mide la resistencia vascular calculada $PMAP-P.C/GC \times 80$

Índice de Resistencia Vascular Pulmonar (RVPI): Es la resistencia vascular pulmonar expresada en unidad de superficie corporal.

Resistencia Vascular Sistémica(RVS): Mide la poscarga o resistencia del ventrículo izquierdo, midiendo el gradiente entre el comienzo y el fin del circuito (presión arterial media y la presión arterial).

Índice de Resistencia Vascular Sistémica (RVSi): Es la resistencia vascular sistémica expresada en unidad de superficie corporal.

Diferencia Arterio-Venosa de oxígeno (DavO2): Diferencia entre los contenidos arterial y venoso de oxígeno.

Corto circuito (Q_s-Q_x): Parte del gasto cardiaco que no contribuye al intercambio gaseoso sanguíneo pulmonar y se regresa sin oxigenar hacia la sangre arterial en el hombre en reposo y consta de 2 componentes principales:

- 1) corto circuito anatómico: porción del gasto cardiaco que se encuentra en los capilares pulmonares, representa menos del 2% del GC y en su mayor parte es debido al drenaje venoso bronquial hacia el interior de las venas pulmonares.
- 2) Corto circuito capilar: porción del GC que perfunde alveolos no ventilados, lo cual se debe a la desigual relación ventilación perfusión, atelectasia, o al gradiente de difusión

Se define como corto circuito la transferencia de sangre desde la circulación derecha a la circulación izquierda sin pasar por las unidades de intercambio gaseoso. Este fenómeno ocurre cuando los alvéolos no son ventilados porque existe una obstrucción distal a ellos, se encuentran llenos de líquido u obliterados o porque existe una comunicación vascular directa entre el sistema venoso y arterial.

Presión Parcial de Oxígeno (P_{aO_2}): Cantidad de CO_2 disuelto en el plasma que ejerce una presión parcial en las arterias.

Potencial de Hidrogeno arterial, venoso (pH): Potencial de hidrogeno plasmático en sangre arterial. Potencial de hidrogeno plasmático en sangre venosa.

Presión Venosa de Oxígeno (P_{vO_2}): Cantidad de O_2 disuelto en el plasma que ejerce una presión parcial en las venas.

Presión Venosa de CO_2 (P_{vCO_2}): Cantidad de CO_2 disuelto en el plasma que ejerce una presión parcial en las venas.

Saturación Arterial de Oxígeno ($S_{aO_2\%}$): Porcentaje de oxígeno saturado en sangre arterial.

Saturación Venosa de Oxígeno ($S_{O_2\%}$): Porcentaje de oxígeno saturado en sangre venosa.

Presión Inspiratoria Máxima (PIM): Capacidad que tienen los pulmones de distenderse, es subjetivo porque depende de la distensibilidad del parénquima alveolar más el volumen de aire.

Fracción Inspirada de Oxígeno (FiO₂): Cada molécula se encuentra en cierto porcentaje con relación a las otras en la mezcla de gases. Así el aire contiene 20.93% de oxígeno, 0.93% de argón, 0.03% de dióxido de carbono y 78.11% de nitrógeno. Este porcentaje se denomina la fracción del gas en la mezcla.

ANEXO I

IMÁGENES

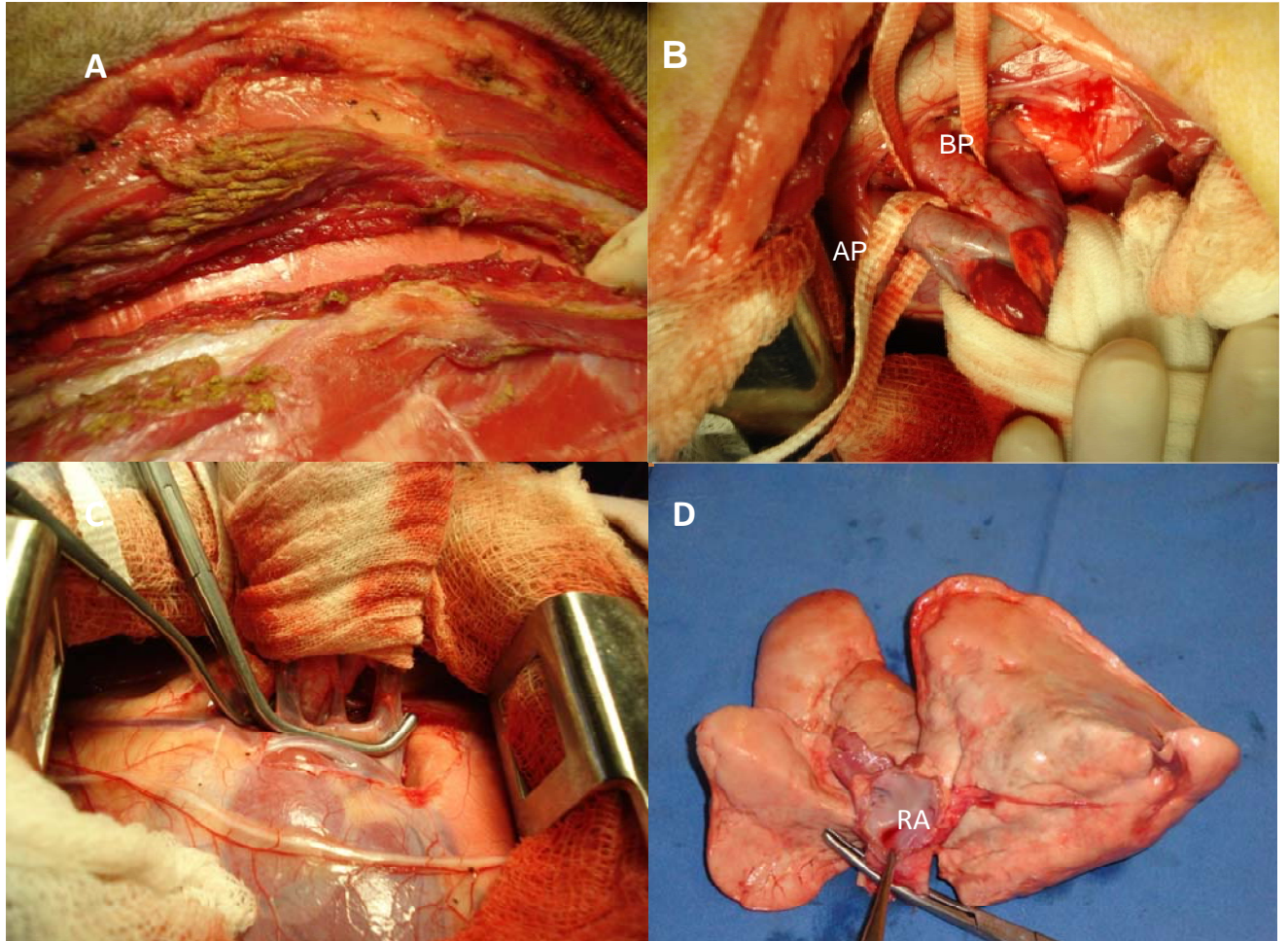


Figura 1. A) Fotografía en la que se observa el abordaje de tórax a nivel de quinto espacio intercostal en el que se observan los diferentes planos hasta llegar a la pleura. **B)** Fotografía en la que se observa la disección de hilio pulmonar en donde se muestran referidos el bronquio principal (BP) y la arteria pulmonar (AP). **C)** Fotografía en la que se aprecia el pinzamiento de venas pulmonares. **D)** Órgano preservado durante 12 horas en donde se observa el rodete de aurícula (RA).

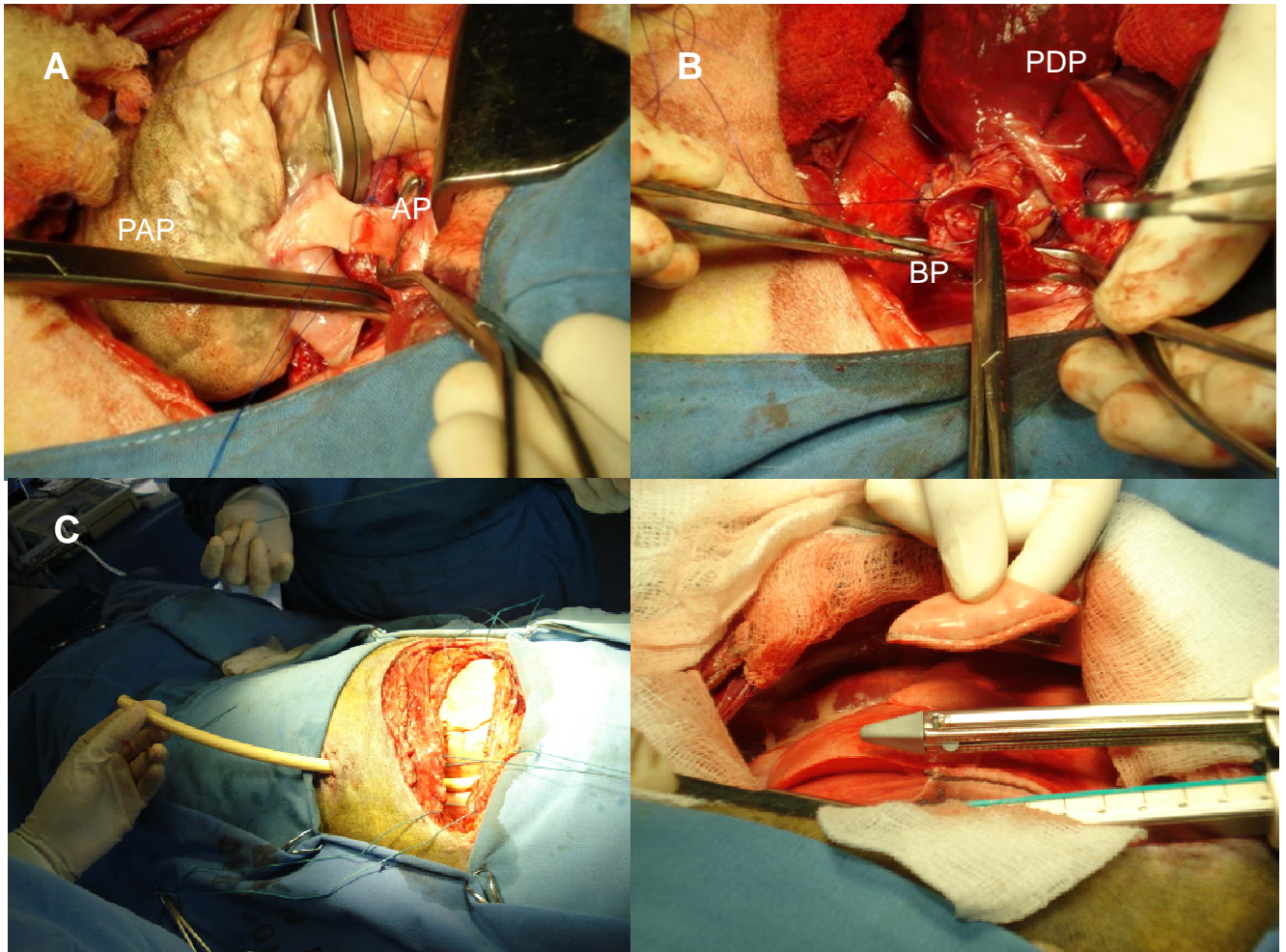


Figura 2. **A)** Fotografía en la que se observa la anastomosis de la arteria pulmonar (AP), también se observa el pulmón trasplantado antes de la perfusión (PAP), donde se observa su coloración blanquecina. **B)** Fotografía en la que se observa la anastomosis del bronquio principal (BP), en esta imagen se observa también el pulmón trasplantado después de la perfusión (PDP) el cual toma una coloración rojiza. **C)** Fotografía donde se observa el cierre de la cavidad torácica y la colocación de la sonda endopleural. **D)** Fotografía en la que se observa la toma de biopsia después de 24 horas de ser trasplantado el pulmón.

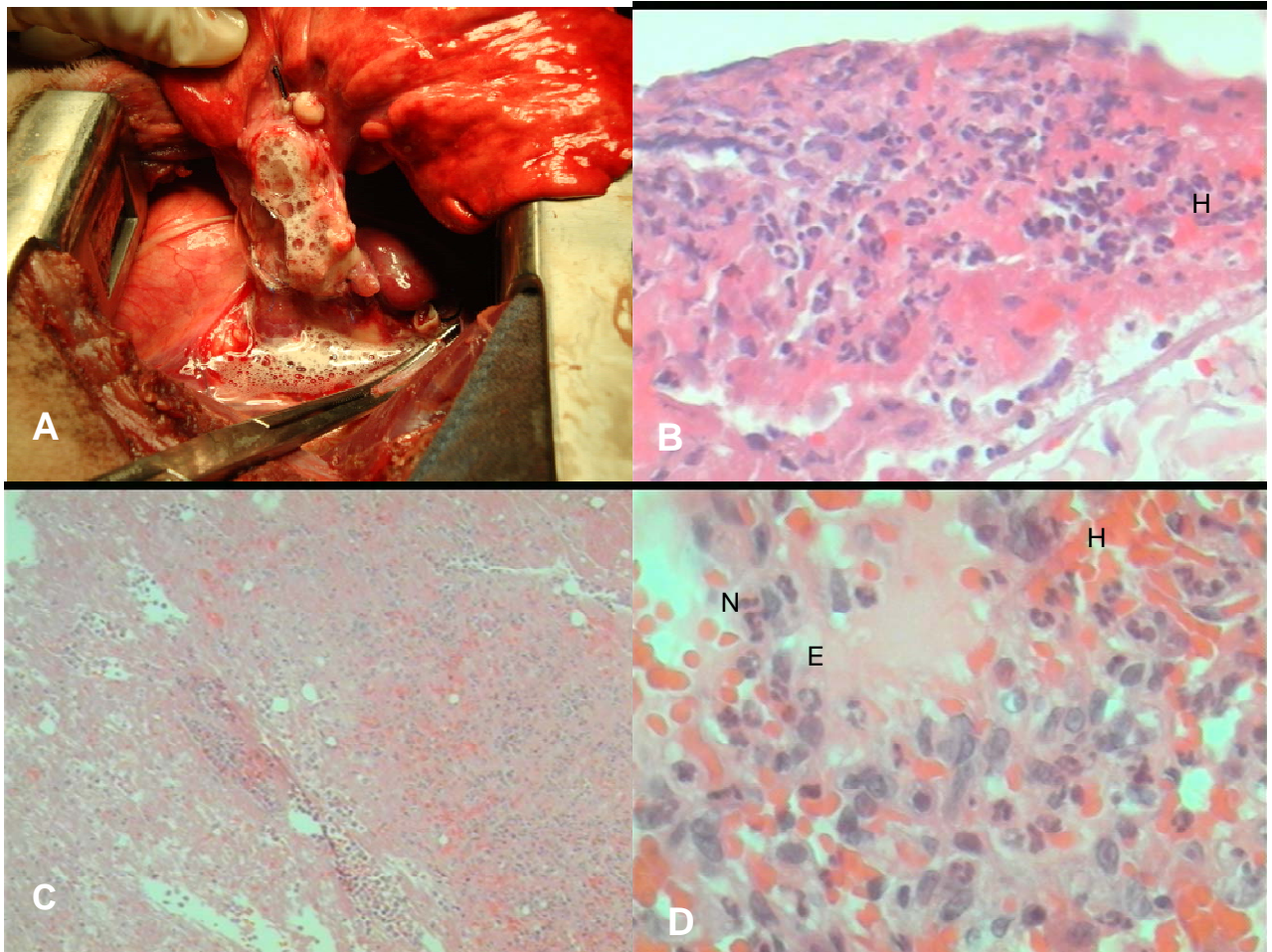


Figura 3. **A)** Fotografía del pulmón trasplantado después de 24 horas en la que se observa espuma en bronquio principal, así como coloración rojiza del órgano sugerente de congestión. **B)** Fotografía de corte histológico de pulmón del grupo Testigo con tinción HyE (40x) después de 24 horas de trasplante, se observa ligero infiltrado hemorrágico (H). **C)** Fotografía de corte histológico de pulmón del grupo LPD con tinción HyE (10x) después de 24 horas de trasplante, se observa ligero infiltrado hemorrágico. **D)** Fotografía de corte histológico de pulmón del grupo Celsior con tinción HyE (40x) después de 24 horas de trasplante, se observa ligero infiltrado hemorrágico (H), zonas con edema (E) e infiltrado por neutrófilos (N).

ANEXO II

CUADROS

Compuesto	Dextrán Baja en Potasio	Celsior	Función
<i>Dextrán 40 (g/L)</i>	20	-	<i>Impermeabilizante</i>
<i>Potasio (mmol/L)</i>	6	15	<i>Electrolito</i>
<i>Sodio (mmol/L)</i>	138	100	<i>Electrolito</i>
<i>Magnesio (mmol/L)</i>	-	13	<i>Electrolito</i>
<i>Cloro (mmol/L)</i>	142	0.26	<i>Electrolito</i>
<i>Calcio (mmol/L)</i>	-	41.5	<i>Precursor energético</i>
<i>HPO₄ (mmol/L)</i>	0.8	-	<i>Restauración niveles de energía</i>
<i>SO₄ (mmol/L)</i>	0.8	-	
<i>Manitol (mmol/L)</i>	-	60	<i>Impermeabilizante</i>
<i>Histidina (mmol/l)</i>	-	30	<i>Antioxidante</i>
<i>Glutamato (mmol/L)</i>	-	20	<i>Sustrato</i>
<i>Glucosa (g/L)</i>	0.9	-	<i>Impermeabilizante</i>
<i>Glutamato (mmol/L)</i>	-	20	<i>Sustrato energético</i>
<i>Lactobionato (mmol/L)</i>	-	80	<i>Impermeabilizante</i>
<i>Glutación (mmo/L)</i>	-	3	<i>Antioxidante</i>
<i>Osmolaridad (mOsm/L)</i>	300	320	
<i>pH</i>	7.4	7.3	

Cuadro 1. Composición de las soluciones preservadoras utilizadas para éste estudio, así como la función principal de cada analito. Fueron preparadas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)

Cuadros de resultados de las evaluaciones gasométricas.

Tiempos	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Testigo 2	99	99	99	89	87	98	100	100	100	100	100	99
Testigo 3	99	99	99	93	100	98	100	100	100	100	100	100
Testigo 4	100	100	100	97	100	100	100	100	100	99	99	100
Testigo 5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Testigo 6	99	99	100	95	100	99	99	99	99	99	99	99
LPD 1	100	100	100	99	100	99	99	88	84	97	93	100
LPD 2	100	100	100	100	100	81	87	96	89	71	69	100
LPD 3	100	100	100	98	95	97	100	99	99	99	100	100
LPD 4	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	98
LPD 5	100	100	99	92	99	96	92	100	100	100	100	100
LPD 6	100	100	99	92	99	96	92	100	100	100	100	100
Celsior 1	96	95	94	98	98	97	98	98	98	93	93	RIP
Celsior 2	100	100	100	99	97	86	95	95	98	100	99	99
Celsior 3	100	100	100	92	100	100	100	100	100	100	100	RIP
Celsior 4	100	100	100	93	95	93	100	94	99	99	99	RIP
Celsior 5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Celsior 6	100	100	100	100	100	100	93	100	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 2. Saturación arterial de oxígeno (porcentajes) en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición.

Tiempo	Tiempos(minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Testigo 2	99	99	99	89	87	98	100	100	100	100	100	99
Testigo 3	99	99	99	93	100	98	100	100	100	100	100	100
Testigo 4	100	100	100	97	100	100	100	100	100	99	99	100
Testigo 5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Testigo 6	99	99	100	95	100	99	99	99	99	99	99	99
LPD 1	100	100	100	99	100	99	99	88	84	97	93	100
LPD 2	100	100	100	100	100	81	87	96	89	71	69	100
LPD 3	100	100	100	98	95	97	100	99	99	99	100	100
LPD 4	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	98
LPD 5	100	100	99	92	99	96	92	100	100	100	100	100
LPD 6	100	100	99	92	99	96	92	100	100	100	100	100
Celsior 1	96	95	94	98	98	97	98	98	98	93	93	RIP
Celsior 2	100	100	100	99	97	86	95	95	98	100	99	99
Celsior 3	100	100	100	92	100	100	100	100	100	100	100	RIP
Celsior 4	100	100	100	93	95	93	100	94	99	99	99	RIP
Celsior 5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Celsior 6	100	100	100	100	100	100	93	100	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 2. Saturación venosa de oxígeno (porcentajes) en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición.

Tiempo	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	16	16	16	15	16	19	17	17	13	11	12	13
Testigo 2	31	44	41	33	35	29	27	20	33	42	32	22
Testigo 3	22	33	37	48	44	42	33	31	27	30	29	27
Testigo 4	16	13	17	26	21	18	13	22	26	36	30	24
Testigo 5	16	18	19	20	16	16	16	15	20	19	23	22
Testigo 6	16	25	28	29	30	33	23	29	28	32	33	26
LPD 1	24	25	33	34	48	36	35	35	39	29	33	27
LPD 2	18	16	20	19	19	29	36	31	47	48	64	24
LPD 3	17	16	15	20	27	18	17	16	19	20	21	16
LPD 4	14	11	16	28	20	16	17	11	17	18	15	15
LPD 5	21	28	34	46	46	43	38	28	35	39	ND	ND
LPD 6	19	21	33	45	39	30	33	28	27	22	38	18
Celsior 1	12	18	25	30	31	26	24	20	26	23	30	ND
Celsior 2	20	22	33	23	25	21	19	16	16	14	15	25
Celsior 3	16	21	25	52	38	31	32	29	21	22	20	RIP
Celsior 4	16	22	20	27	23	21	19	22	16	15	17	RIP
Celsior 5	13	14	16	18	16	19	17	17	13	15	20	22
Celsior 6	19	17	20	28	27	24	28	23	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 3. Presión arterial de bióxido de carbono (porcentaje) en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado.

Tiempo	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	21	20	19	19	23	22	23	18	15	18	17	20
Testigo 2	42	51	51	51	46	41	38	31	35	48	40	32
Testigo 3	37	41	42	50	50	38	34	37	31	34	34	35
Testigo 4	23	30	23	34	26	31	27	27	30	38	35	32
Testigo 5	22	22	26	29	28	26	24	24	27	28	32	27
Testigo 6	21.3	29	28	33	32	43	34	39	36	38	40	37
LPD 1	29	28	36	44	50	39	37	39	37	35	32	30
LPD 2	25	21	21	18	22	31	4	27	54	62	41	29
LPD 3	17	23	30	25	29	24	23	21	21	26	26	19
LPD 4	22	19	16	36	36	24	23	24	23	28	27	28
LPD 5	26	29	42	52	53	50	48	40	38	46	ND	RIP
LPD 6	27	30	32	58	50	50	36	38	32	28	40	18
Celsior 1	16	21	27	36	36	36	31	31	35	32	39	RIP
Celsior 2	26	31	38	30	33	31	24	27	21	20	23	30
Celsior 3	24	27	30	56	49	45	40	45	29	28	28	RIP
Celsior 4	23	26	29	34	29	30	22	30	23	21	25	RIP
Celsior 5	19	18	19	22	27	23	23	25	21	24	24	31
Celsior 6	22	18	22	32	26	30	29	33	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 4. Presión venosa de bióxido de carbono (porcentaje) en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado.

Tiempo	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	5.9	4.3	2.8	2.9	2.3	2.4	2.2	1.9	2.1	2.2	2.0	2.4
Testigo 2	5.9	5.5	7.7	6.5	5.0	5.7	5.4	5.2	9.9	3.6	6.2	8.8
Testigo 3	6.8	5.3	3.0	3.0	2.9	2.9	3.9	2.3	2.2	3.2	3.8	4.5
Testigo 4	3.4	5.4	7.2	9.0	5.8	8.7	8.2	4.0	3.2	3.5	4.4	5.4
Testigo 5	1.7	1.6	3.4	5.1	7.0	6.0	5.0	4.0	5.1	6.2	7.0	3.8
Testigo 6	3.0	5.4	5.1	4.2	3.6	4.3	4.1	3.0	4.4	2.4	4.0	5.3
LPD 1	4.3	2.0	2.6	2.6	3.2	2.2	2.4	3.7	4.8	3.3	5.1	3.5
LPD 2	6.6	9.0	11.4	4.4	2.4	3.7	4.0	10.8	2.7	2.8	3.1	5.1
LPD 3	4.4	5.1	2.2	3.0	2.3	3.6	3.0	2.6	2.5	3.2	3.1	4.0
LPD 4	4.0	4.3	6.1	3.6	3.8	3.3	3.2	3.7	5.3	4.3	7.0	5.8
LPD 5	4.5	3.0	2.8	3.7	4.0	4.1	4.2	4.5	4.6	5.7	ND	ND
LPD 6	3.1	3.1	3.2	5.7	3.6	5.7	5.0	2.6	2.2	1.8	2.1	2.9
Celsior 1	12.8	8.1	3.3	4.2	4.0	3.9	2.3	2.3	3.3	4.9	4.7	RIP
Celsior 2	13.9	3.4	3.2	3.1	3.3	3.9	4.9	3.9	3.1	4.7	4.6	3.7
Celsior 3	3.1	2.7	3.0	3.2	2.7	3.5	3.6	3.8	4.8	5.2	5.0	RIP
Celsior 4	2.6	2.9	4.0	3.2	1.9	2.3	3.6	2.5	3.7	3.9	3.9	RIP
Celsior 5	2.6	2.3	2.2	3.8	5.4	3.8	4.1	4.0	4.4	4.5	3.4	3.6
Celsior 6	2.5	3.2	4.5	5.5	4.9	5.9	4.1	5.3	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 5. Diferencia arteriovenosa en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonecтомía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado.

Tiempos	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	384	384	383	358	347	244	412	334	384	362	362	322
Testigo 2	347	208	180	63	55	111	356	343	376	313	308	302
Testigo 3	329	178	183	81	294	123	198	353	317	294	281	268
Testigo 4	336	274	243	506	276	200	315	279	308	186	258	330
Testigo 5	266	186	140	94	186	248	309	283	325	300	285	311
Testigo 6	352	99	125	80	106	102	227	215	177	206	220	174
LPD 1	364	271	361	189	215	180	165	63	59	88	70	241
LPD 2	306	250	367	369	179	41	61	75	68	50	52	326
LPD 3	257	ND	236	102	72	75	365	113	122	154	192	145
LPD 4	279	350	284	243	254	295	259	263	248	226	257	519
LPD 5	326	218	159	79	111	102	157	173	114	131	ND	ND
LPD 6	413	159	173	81	156	87	70	380	283	253	255	292
Celsior 1	327	232.5	138	90	84	95	108	102	105	60	69	RIP
Celsior 2	404	338	190	145	82	47	67	69	107	173	165	146
Celsior 3	429	354	306	70	252	262	281	398	352	287	299	RIP
Celsior 4	402	313	245	67	76	64	300	58	109	122	124	RIP
Celsior 5	414	468	358	303	265	164	218	439	370	248	274	227
Celsior 6	304	277	260	142	96	116	62.8	174	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 6. Presión arterial de oxígeno (mmHg) en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonecтомía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado.

Tiempo	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	33	39	46	44	49	47	55	53	43	54	60	53
Testigo 2	42	43	36	33	34	42	40	40	30	57	44	30
Testigo 3	34	40	52	47	61	51	47	65	62	52	50	48
Testigo 4	43	40	36	32	40	31	32	50	60	60	47	33
Testigo 5	48	48	45	41	34	38	41	43	42	37	40	42
Testigo 6	46	37	37	35	46	46	42	54	42	58	46	29
LPD 1	44	60	66	56	55	52	54	40	40	44	41	45
LPD 2	39	35	61	46	52	28	42	41	49	37	40	49
LPD 3	30	25	20	35	43	34	38	46	44	44	44	38
LPD 4	38	38	22	47	45	46	43	41	35	37	31	34
LPD 5	47	55	62	48	42	43	44	42	43	46	ND	ND
LPD 6	27	30	32	58	50	50	36	38	32	28	40	18
Celsior 1	57	51	45	50	50	50	52	52	47	31	35	RIP
Celsior 2	39	44	45	39	37	28	30	32	43	34	39	39
Celsior 3	41	46	42	42	52	46	44	40	41	43	47	RIP
Celsior 4	55	49	37	41	49	41	42	39	37	36	37	RIP
Celsior 5	39	41	45	33	23	31	30	33	30	29	37	31
Celsior 6	55	52	50	50	49	45	41	48	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 7. Presión venosa de oxígeno (mmHg) en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado.

Tiempo	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	12	16	20	20	14	16	12	13	13	14	13	15
Testigo 2	10	10	20	21	18	13	15	12	13	12	14	15
Testigo 3	11	12	15	14	14	12	14	10	11	11	12	12
Testigo 4	14	13	21	21	16	18	13	11	10	13	15	16
Testigo 5	16	21	22	22	21	21	14	15	15	18	18	19
Testigo 6	15	23	28	28	21	21	18	20	20	21	18	22
LPD 1	19	19	20	19	21	19	25	26	27	26	26	24
LPD 2	12	15	20	19	23	22	20	20	16	18	19	12
LPD 3	19	20	20	20	17	20	19	20	20	21	21	20
LPD 4	22	23	19	19	21	18	19	20	20	21	22	26
LPD 5	16	16	20	21	22	14	25	25	30	31	ND	ND
LPD 6	10	15	15	17	15	19	19	18	18	17	15	14
Celsior 1	15	20	11	19	18	19	21	21	20	22	21	RIP
Celsior 2	13	15	20	23	25	30	25	25	30	30	30	20
Celsior 3	15	18	20	25	30	30	30	24	25	25	25	RIP
Celsior 4	9	8	14	12	12	21	17	19	19	20	18	RIP
Celsior 5	13	21	22	21	22	20	23	20	21	21	23	21
Celsior 6	11	10	24	14	16	17	16	20	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 8. Presión inspiratoria máxima (mmHg) en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado.

Tiempos (minutos)												
Tiempo	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo1	7.5	7.5	7.6	7.6	7.6	7.5	7.5	7.6	7.6	7.6	7.5	7.4
Testigo2	7.4	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.4	7.5	7.3	7.3	7.4	7.4
Testigo3	7.4	7.3	7.3	7.2	7.3	7.3	7.3	7.3	7.4	7.3	7.3	7.3
Testigo4	7.6	7.5	7.4	7.4	7.3	7.4	7.5	7.4	7.4	7.3	7.3	7.4
Testigo5	7.5	7.5	7.4	7.4	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.4	7.4	7.4
Testigo6	7.5	7.4	7.4	7.3	7.3	7.2	7.3	7.2	7.2	7.2	7.2	7.3
LPD 1	7.5	7.5	7.4	7.3	7.2	7.3	7.3	7.2	7.3	7.3	7.3	7.4
LPD 2	7.6	7.5	7.5	7.6	7.5	7.4	7.3	7.3	7.1	7.1	7.0	7.4
LPD 3	7.6	7.6	7.5	7.4	7.4	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
LPD 4	7.6	7.7	7.6	7.4	7.5	7.5	7.6	7.5	7.6	7.5	7.5	7.4
LPD 5	7.4	7.4	7.3	7.2	7.2	7.3	7.3	7.3	7.3	7.2	ND	ND
LPD 6	7.6	7.5	7.4	7.2	7.3	7.3	7.3	7.4	7.4	7.4	7.3	7.5
Celsior 1	7.6	7.5	7.4	7.3	7.3	7.3	7.4	7.4	7.3	7.4	7.3	RIP
Celsior 2	7.5	7.5	7.3	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.5	7.4	7.3
Celsior 3	7.7	7.6	7.5	7.2	7.3	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	RIP
Celsior 4	7.5	7.5	7.4	7.4	7.3	7.4	7.4	7.5	7.5	7.5	7.4	RIP
Celsior 5	7.7	7.7	7.6	7.6	7.5	7.5	7.5	7.6	7.5	7.5	7.5	7.5
Celsior 6	7.6	7.6	7.5	7.4	7.4	7.4	7.4	7.5	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 9. pH arterial en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado.

Tiempos (minutos)												
Tiempo	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	7.4	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.6	7.5	7.5	7.3
Testigo 2	7.3	7.3	7.2	7.2	7.3	7.2	7.3	7.4	7.3	7.2	7.3	ND
Testigo 3	7.3	7.3	7.3	7.2	7.2	7.2	7.2	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3
Testigo 4	7.5	7.5	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.3	7.2	7.3	7.3
Testigo 5	7.5	7.5	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4
Testigo 6	7.5	7.3	7.3	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2
LPD 1	7.5	7.5	7.4	7.3	7.2	7.3	7.3	7.2	7.2	7.2	7.3	7.3
LPD 2	7.5	7.5	7.5	7.5	7.4	7.4	7.3	7.3	7.1	7.1	7.0	7.3
LPD 3	7.4	7.4	7.4	7.4	7.3	7.4	7.4	7.4	7.5	7.5	7.5	7.5
LPD 4	7.5	7.5	7.6	7.4	7.4	7.4	7.5	7.5	7.5	7.5	7.4	7.4
LPD 5	7.4	7.4	7.2	7.2	7.2	7.3	7.2	7.3	7.2	7.1	ND	ND
LPD 6	7.5	7.4	7.3	7.1	7.2	7.3	7.3	7.4	7.4	7.4	7.3	7.4
Celsior 1	7.6	7.5	7.4	7.3	7.5	7.5	7.3	7.3	7.3	7.3	7.2	RIP
Celsior 2	7.5	7.4	7.3	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.3	7.3
Celsior 3	7.6	7.5	7.5	7.2	7.3	7.3	7.3	7.4	7.4	7.4	7.3	RIP
Celsior 4	7.5	7.4	7.4	7.3	7.3	7.3	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	RIP
Celsior 5	7.6	7.6	7.5	7.5	7.5	7.5	7.4	7.5	7.6	7.5	7.4	7.4
Celsior 6	7.5	7.5	7.5	7.3	7.4	7.4	7.4	7.4	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 10. pH venoso en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado.

Resultados de la evaluación hemodinámica

Tiempo	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	11	8	5	5	4	3	5	3	4	3	4	8
Testigo 2	9	8	8	8	9	8	7	5	7	6	6	6
Testigo 3	10	5	4	3	12	5	6	5	2	2	6	9
Testigo 4	3	7	8	7	8	7	6	5	4	5	7	8
Testigo 5	6	1	1	0	1	4	3	1	2	1	2	1
Testigo 6	5	6	6	12	8	8	6	4	5	2	4	6
LPD 1	2	8	12	7	5	5	10	10	11	11	11	12
LPD 2	3	5	3	0	1	2	0	-1	-1	-1	-1	7
LPD 3	10	12	8	2	8	7	6	2	2	5	2	4
LPD 4	7	8	8	7	7	7	6	6	8	8	5	10
LPD 5	9	4	4	4	6	6	7	7	8	10	ND	ND
LPD 6	8	7	9	8	11	10	10	7	6	9	7	7
Celsior 1	11	6	5	6	5	3	5	2	2	8	0	RIP
Celsior 2	4	2	2	3	7	5	5	2	3	5	3	6
Celsior 3	3	2	5	7	19	15	19	11	12	10	9	RIP
Celsior 4	7	6	8	3	3	4	6	2	2	2	2	RIP
Celsior 5	2	2	3	6	9	4	8	9	5	4	3	5
Celsior 6	6	1	3	3	1	1	1	1	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 11. Presión venosa central en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado.

Tiempo	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	59	72	85	64	64	72	71	78	72	66	69	57
Testigo 2	80	82	62	60	57	60	58	62	68	69	63	57
Testigo 3	50	49	69	72	53	48	46	57	80	63	53	43
Testigo 4	78	66	54	44	57	42	44	84	83	87	62	37
Testigo 5	88	107	124	123	56	52	64	65	70	73	66	70
Testigo 6	91	88	59	62	63	37	70	63	50	56	60	30
LPD 1	55	84	77	46	48	57	64	50	54	58	51	54
LPD 2	51	60	118	56	64	62	63	68	56	34	45	83
LPD 3	48	52	31	76	68	57	63	83	81	80	80	63
LPD 4	68	70	65	70	106	93	74	64	65	61	52	54
LPD 5	97	81	63	56	57	64	51	57	62	67	ND	ND
LPD 6	97	105	77	34	52	41	46	78	78	80	79	72
Celsior 1	66	84	53	62	54	55	53	45	53	44	52	RIP
Celsior 2	64	111	78	63	63	50	67	65	78	60	63	55
Celsior 3	94	89	75	45	47	66	59	60	64	63	37	RIP
Celsior 4	68	101	70	68	60	67	51	66	61	74	78	RIP
Celsior 5	82	100	62	42	57	71	63	58	65	53	68	85
Celsior 6	76	101	94	65	55	45	59	61	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 12. Presión arterial media (mmHg) en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado

Tiempo	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	80	92	104	81	85	97	92	99	100	86	95	82
Testigo 2	84	93	74	76	72	74	72	74	84	84	79	73
Testigo 3	66	65	91	95	76	67	65	89	105	88	77	66
Testigo 4	99	96	73	62	77	60	62	111	118	119	94	69
Testigo 5	116	146	164	154	61	70	88	90	95	98	89	100
Testigo 6	105	104	73	68	94	63	73	89	75	91	99	53
LPD 1	72	97	91	64	68	79	64	59	80	81	78	90
LPD 2	69	75	120	66	76	78	72	87	111	92	100	123
LPD 3	66	65	43	96	91	81	92	115	112	106	108	92
LPD 4	92	89	65	97	137	112	102	89	86	87	81	97
LPD 5	113	120	90	50	77	59	63	103	89	95	104	ND
LPD 6	113	95	86	75	79	84	71	85	88	89	ND	ND
Celsior 1	79	98	67	83	74	73	75	63	71	71	89	RIP
Celsior 2	80	125	92	79	76	69	80	81	99	85	85	78
Celsior 3	113	138	100	72	95	91	90	87	91	92	73	RIP
Celsior 4	83	104	83	89	85	90	78	84	62	84	96	RIP
Celsior 5	104	104	65	76	78	96	88	93	99	88	98	122
Celsior 6	100	109	99	77	63	54	74	75	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 13. Presión arterial sistólica (mmHg) en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado

Tiempo	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	7	10	13	15	19	26	13	24	17	19	20	21
Testigo 2	10	16	13	34	42	22	8	9	4	13	11	ND
Testigo 3	10	18	27	43	17	33	20	17	22	17	17	17
Testigo 4	15	12	11	6	11	10	7	16	16	25	18	10
Testigo 5	52	58	39	20	13	12	11	15	10	10	9	14
Testigo 6	15	21	19	30	26	24	19	25	20	30	20	18
LPD 1	10	27	15	29	21	33	32	40	39	33	28	9
LPD 2	11	9	7	26	46	33	11	11	34	31	25	19
LPD 3	13	14	18	13	31	56	54	42	56	64	67	13
LPD 4	16	11	11	19	18	17	20	18	14	17	10	4
LPD 5	12	23	31	40	28	28	22	21	25	20	ND	ND
LPD 6	9	26	27	31	25	25	35	13	24	31	27	19
Celsior 1	9	23.5	38	28	29	31	41	41	32	33	34	RIP
Celsior 2	8	14	23	30	35	46	30	35	34	22	21	25
Celsior 3	8	15	17	42	22	18	16	8	9	12	12	RIP
Celsior 4	12	18	18	44	52	51	16	49	28	26	26	RIP
Celsior 5	12	14	19	15	13	22	19	6	10	16	18	20
Celsior 6	21	19	15	19	21	17	40	16	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 14. Corto circuito en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado

Tiempo	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	111	114	116	107	103	100	97	94	92	100	97	111
Testigo 2	103	100	105	100	96	95	94	94	94	105	100	94
Testigo 3	113	109	108	107	105	100	101	105	100	101	102	103
Testigo 4	120	120	115	118	115	107	104	100	112	95	100	105
Testigo 5	107	102	82	104	103	100	98	97	100	105	104	103
Testigo 6	118	98	107	103	103	107	108	113	117	120	122	107
LPD 1	108	108	123	114	120	124	129	128	126	135	132	151
LPD 2	115	110	113	153	155	164	154	179	120	110	114	109
LPD 3	120	113	107	112	97	101	94	117	106	104	100	109
LPD 4	120	115	108	109	109	115	118	113	111	115	113	111
LPD 5	125	127	128	121	123	124	120	115	113	116	ND	ND
LPD 6	125	113	114	90	103	105	107	105	105	108	105	111
Celsior 1	95	91	107	91	120	86	89	101	94	99	128	RIP
Celsior 2	110	118	98	100	96	98	98	107	118	115	118	105
Celsior 3	122	85	125	100	102	105	105	105	113	107	115	RIP
Celsior 4	115	109	101	104	103	96	95	105	101	95	107	RIP
Celsior 5	77	115	103	93	96	93	95	100	105	98	103	122
Celsior 6	138	141	118	126	127	126	126	126	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 15. Frecuencia cardíaca (latidos por minuto) en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado

Tiempos	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	0.7	1.1	1.4	1.4	1.6	1.6	1.7	1.4	1.6	1.8	1.6	1.4
Testigo 2	1.3	1.4	1.0	1.1	1.2	1.0	1.1	1.0	1.9	2.0	1.8	1.7
Testigo 3	1.2	1.2	1.8	1.8	1.7	1.3	1.2	2.4	1.7	2.3	1.8	1.3
Testigo 4	1.5	1.0	1.2	1.1	1.5	1.1	0.9	2.4	3.1	2.9	2.0	1.1
Testigo 5	1.4	1.3	1.4	1.3	0.9	0.9	1.3	1.4	1.3	1.5	1.1	1.5
Testigo 6	0.8	0.7	0.7	0.7	1.0	0.6	1.0	1.4	0.6	1.2	1.0	0.8
LPD 1	1.2	1.4	1.5	1.5	1.8	1.8	1.6	1.0	1.0	1.2	1.0	4.2
LPD 2	1.3	1.2	1.5	1.3	1.1	3.0	2.7	2.4	3.2	2.9	2.2	2.2
LPD 3	1.5	1.4	1.1	1.4	1.5	1.5	1.7	2.2	1.6	1.7	1.5	1.9
LPD 4	1.2	3.5	1.6	1.4	1.7	1.6	1.4	1.0	1.0	0.8	0.9	1.5
LPD 5	1.9	2.0	1.8	1.9	2.3	1.6	1.5	1.5	1.4	1.2	ND	ND
LPD 6	1.7	1.4	1.1	1.1	2.0	1.2	1.5	1.8	1.7	1.7	1.7	1.9
Celsior 1	1.2	1.1	0.9	1.2	1.1	1.3	1.2	1.0	0.9	1.0	1.6	RIP
Celsior 2	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.9	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	1.3
Celsior 3	1.0	1.0	1.1	1.0	1.7	1.2	1.1	1.0	0.9	0.8	0.7	RIP
Celsior 4	1.7	1.6	1.4	1.5	1.6	1.8	0.8	1.1	1.2	1.1	1.4	RIP
Celsior 5	0.9	1.0	1.0	0.8	0.8	0.7	0.8	0.8	0.7	0.7	0.7	1.7
Celsior 6	2.1	1.8	1.5	1.6	1.4	1.4	1.3	1.4	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 16. Gasto cardíaco (L/min) en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado

Tiempo	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	51	64	76	53	52	59	57	64	57	53	55	44
Testigo 2	82	75	56	52	49	52	49	51	55	57	53	48
Testigo 3	43	39	59	57	42	38	37	69	71	52	44	35
Testigo 4	63	54	45	37	45	34	35	65	61	66	47	27
Testigo 5	77	100	100	112	42	45	55	54	59	62	55	56
Testigo 6	81	79	50	60	50	26	67	45	38	37	40	13
LPD 1	45	77	68	38	39	46	64	36	40	48	41	41
LPD 2	42	52	117	49	52	51	49	55	33	16	26	69
LPD 3	39	47	27	65	54	44	51	66	64	64	62	48
LPD 4	58	61	65	58	90	76	61	53	54	49	41	40
LPD 5	88	71	50	43	43	52	40	44	47	52	ND	ND
LPD 6	86	99	69	27	38	34	38	61	66	66	62	58
Celsior 1	56	73	46	50	46	45	43	36	43	32	36	RIP
Celsior 2	55	102	71	54	54	59	56	52	67	48	49	42
Celsior 3	85	107	84	35	40	53	47	47	51	50	28	RIP
Celsior 4	57	102	63	57	52	55	46	56	60	66	69	RIP
Celsior 5	67	96	60	30	45	58	51	44	49	40	55	65
Celsior 6	60	96	90	56	46	35	50	50	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 17. Presión arterial diastólica (mmHg) en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado.

Tiempo	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	20	22	24	7	19	19	18	17	18	18	18	21
Testigo 2	20	23	19	24	25	22	21	20	17	26	25	23
Testigo 3	18	19	27	20	16	16	17	14	13	10	18	25
Testigo 4	26	22	30	23	28	23	21	29	30	35	29	23
Testigo 5	17	20	24	21	17	16	15	16	14	12	16	20
Testigo 6	16	27	26	25	26	21	16	21	19	21	21	25
LPD1	20	22	26	22	23	21	23	27	28	29	27	25
LPD2	17	20	25	21	25	38	28	28	34	44	49	36
LPD3	18	17	19	21	29	24	20	27	25	28	15	25
LPD4	21	18	18	25	26	27	23	21	21	24	22	24
LPD5	22	25	36	27	12	27	25	28	33	39	ND	ND
LPD6	23	25	25	23	29	25	26	31	28	29	30	23
Celsior 1	22	16	35	28	24	27	26	24	26	27	29	RIP
Celsior 2	13	14	13	16	16	15	16	21	23	20	23	23
Celsior 3	23	23	38	27	37	32	29	27	25	27	23	RIP
Celsior 4	16	24	21	30	23	25	23	20	21	24	23	RIP
Celsior 5	24	14	24	17	17	18	25	22	26	15	22	20
Celsior 6	19	18	26	21	16	21	16	13	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 18. Presión sistólica de la arteria pulmonar (mmHg) en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado

Tiempo	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	10	8	7	22	6	7	5	4	4	3	4	6
Testigo 2	14	15	6	16	16	11	13	12	10	14	12	9
Testigo 3	10	9	14	6	4	5	7	5	2	1	7	12
Testigo 4	12	11	12	11	13	10	9	11	11	13	9	5
Testigo 5	8	11	11	22	10	10	8	7	7	9	8	9
Testigo 6	11	16	15	16	16	11	10	13	12	12	11	12
LPD 1	9	18	17	13	12	11	16	19	19	19	18	18
LPD 2	8	18	11	6	5	13	8	10	10	13	11	14
LPD 3	11	12	9	13	14	10	8	13	11	12	9	14
LPD 4	11	13	15	15	15	15	13	11	11	14	10	14
LPD 5	14	12	18	12	7	14	13	15	17	20	ND	ND
LPD 6	16	19	16	10	14	11	11	10	10	10	10	13
Celsior 1	12	11	26	17	12	14	14	10	13	13	8	RIP
Celsior 2	8	5	8	6	7	7	9	11	11	9	10	13
Celsior 3	11	12	14	10	11	10	9	10	9	11	6	RIP
Celsior 4	10	16	13	17	14	10	15	12	12	14	12	RIP
Celsior 5	8	6	15	10	13	11	18	17	16	7	11	12
Celsior 6	12	10	14	14	10	12	11	8	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 19. Presión diastólica de la arteria pulmonar (mmHg) en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonecromía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado

Tiempo	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	15	14	12	13	11	11	10	10	9	9	9	13
Testigo 2	15	19	12	20	20	4	16	16	14	20	18	15
Testigo 3	13	13	20	13	11	12	13	10	7	6	12	18
Testigo 4	17	15	20	16	20	16	13	19	21	22	18	14
Testigo 5	13	15	17	15	13	12	11	11	10	11	12	13
Testigo 6	14	18	20	20	20	17	14	18	15	18	17	18
LPD 1	14	14	21	17	17	15	19	22	24	24	23	21
LPD 2	12	14	16	13	14	23	17	19	22	26	25	24
LPD 3	14	14	13	17	20	17	14	20	18	18	11	20
LPD 4	15	16	15	20	20	20	19	16	16	18	16	20
LPD 5	18	18	25	19	10	20	18	20	24	28	ND	ND
LPD 6	20	22	21	16	23	18	18	18	18	17	19	19
Celsior 1	16	20	30	20	18	19	19	16	19	19	19	RIP
Celsior 2	10	9	11	12	13	11	13	14	16	14	16	19
Celsior 3	16	16	24	17	21	19	18	16	15	16	14	RIP
Celsior 4	13	19	17	23	19	17	19	15	17	18	17	RIP
Celsior 5	13	10	20	14	15	14	22	20	20	11	15	22
Celsior 6	17	14	19	18	12	16	14	11	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 20. Presión media de la arteria pulmonar (mmHg) en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonecromía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado

Tiempo	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	337	563	788	473	305	307	240	277	197	178	197	394
Testigo 2	223	503	81	603	666	313	504	583	211	448	366	283
Testigo 3	333	336	632	480	393	601	873	237	184	106	293	481
Testigo 4	526	569	820	546	139	603	564	374	416	449	518	587
Testigo 5	340	477	680	605	496	434	470	294	300	386	518	315
Testigo 6	736	121	1646	1159	897	1249	874	592	1015	888	1076	922
LPD1	774	345	467	631	545	439	441	950	1029	896	989	173
LPD2	481	677	639	317	856	509	641	641	523	647	640	537
LPD3	259	175	370	710	888	717	470	573	633	478	467	538
LPD4	396	162	738	342	533	539	651	627	577	674	846	365
LPD5	251	403	808	374	41	603	575	582	741	1103	ND	ND
LPD6	419	414	792	432	433	599	383	437	484	428	529	334
Celsior 1	466	333	170	687	950	912	965	554	1217	1217	1279	RIP
Celsior 2	192	666	571	1080	1142	959	934	911	1156	639	1205	242
Celsior 3	489	475	953	871	704	338	928	791	425	1038	1043	RIP
Celsior 4	333	809	493	947	461	407	1000	711	794	908	832	RIP
Celsior 5	172	470	824	809	911	540	506	426	1467	675	901	658
Celsior 6	373	363	330	596	345	521	105	231	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 21. Resistencias vasculares pulmonares en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado

Tiempo	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	189	315	441	265	171	172	134	155	110	100	110	221
Testigo 2	149	337	54	404	446	210	338	391	141	300	245	190
Testigo 3	296	299	562	427	350	535	777	211	164	94	261	428
Testigo 4	447	560	697	464	118	513	479	318	354	382	426	470
Testigo 5	299	420	598	532	436	382	414	259	264	340	456	277
Testigo 6	155	25	346	243	188	262	184	124	213	186	226	516
LPD 1	635	283	383	517	447	360	362	779	844	735	811	142
LPD 2	399	562	530	263	710	422	532	532	434	537	531	446
LPD 3	212	144	303	582	728	588	385	470	519	392	383	425
LPD 4	296	720	422	576	617	541	555	449	707	590	736	365
LPD 5	213	343	687	318	35	513	489	495	630	938	ND	ND
LPD 6	448	348	665	363	364	503	322	367	407	360	444	281
Celsior 1	298	213	109	440	608	584	618	355	779	779	819	RIP
Celsior 2	132	460	394	745	788	662	644	629	798	441	831	167
Celsior 3	328	318	639	584	472	561	622	530	285	695	699	RIP
Celsior 4	2584	4279	3564	2783	2825	3157	3037	3157	3812	3345	3550	RIP
Celsior 5	114	310	544	534	601	356	334	281	966	446	595	434
Celsior 6	2616	352	320	578	335	505	393	224	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 22. Índice de resistencias vasculares pulmonares en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado

Tiempo	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	5406	7209	9011	3495	3036	3537	3179	4165	3356	2814	3208	2759
Testigo 2	3971	4138	406	3923	3199	4077	3674	4748	2580	2570	2491	2412
Testigo 3	2665	2956	2936	3015	1791	2585	2688	1761	3605	2158	2101	2044
Testigo 4	3946	4864	3144	2528	683	2640	3575	2688	2057	2301	2214	2127
Testigo 5	4650	6326	6976	7452	3209	3781	3587	3763	4088	3971	4738	3630
Testigo 6	9044	9936	6233	5795	4488	3623	7998	3495	5712	3691	4306	2460
LPD1	3160	4602	3687	2157	1953	2416	2698	3167	3483	3378	3379	886
LPD2	2006	3727	6131	3554	4498	1609	2125	2294	1394	846	1253	2725
LPD3	1973	2334	1702	4383	3554	2757	2680	2904	3852	3591	4050	2444
LPD4	4031	1437	7013	3599	4798	4219	4028	4547	4617	5106	4422	2299
LPD5	3684	3109	2650	2165	2124	2916	2299	2648	2860	3929	ND	ND
LPD6	4140	5805	4899	1873	1614	2065	1971	3102	3489	3379	3468	2721
Celsior 1	3665	5198	4083	3499	3879	3647	3308	3404	4433	3129	4158	RIP
Celsior 2	5780	10378	7235	6484	6855	4798	6439	6377	7226	5864	6573	2968
Celsior 3	7426	6888	5136	3008	1317	3288	2856	3879	4423	5505	3244	RIP
Celsior 4	2903	4808	3400	3420	2920	2850	4510	4550	3900	5020	4210	RIP
Celsior 5	6879	7683	4864	3643	4858	7241	5568	5225	6758	5519	7321	3763
Celsior 6	362	4543	5018	2632	2106	2549	3360	3476	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 23. Resistencias vasculares sistémicas en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado

Tiempo	Tiempos (minutos)											
	B	PT	PN	PAV	PAB	15	30	60	120	180	240	24h
Testigo 1	3027	4036	5046	1957	1711	1981	1780	2332	1879	1576	1796	1545
Testigo 2	2661	2772	2952	2628	2143	2732	2462	3181	1729	1722	1679	1616
Testigo 3	2372	2631	2613	2683	1594	2301	2392	1567	3208	1921	1870	1819
Testigo 4	3354	4134	2672	2149	581	2244	3039	2285	1748	1956	1829	1702
Testigo 5	4092	5567	6139	6558	3000	3727	3157	3311	3597	4494	4169	3194
Testigo 6	1900	2087	1309	1217	942	761	1680	734	1200	775	904	1378
LPD 1	2591	3774	3023	1769	1601	1981	2212	2597	2856	2770	2771	727
LPD 2	2395	3093	5089	2950	3733	1335	1764	1904	1157	702	1040	2262
LPD 3	1618	1914	1396	3594	2914	2261	2198	2381	3159	2945	3321	1931
LPD 4	3507	1250	6101	3131	4174	3671	3504	3956	4017	4442	3847	2000
LPD 5	3131	2643	2253	1840	1805	2479	1954	2251	2431	3340	ND	ND
LPD 6	4428	4876	4115	1573	1356	1735	1656	2606	2931	2838	2913	2286
Celsior 1	2346	3327	2613	2239	2483	2334	2117	2179	2837	2003	2661	RIP
Celsior 2	3988	7161	4992	4474	4730	3311	4443	4400	4986	4046	4535	2048
Celsior 3	4975	4615	3441	2015	882	2203	1914	2599	2963	3688	2173	RIP
Celsior 4	2584	4279	3564	2783	2825	3157	3037	3157	3812	3345	3550	RIP
Celsior 5	4550	5071	3210	2404	3206	4779	3675	3449	4460	3643	4832	2484
Celsior 6	2538	4407	4867	2553	3013	2473	3259	3372	RIP	RIP	RIP	RIP

Cuadro 24. Índice de resistencias vasculares sistémicas en los tres grupos. Mediciones: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial. RIP: muerte al momento de esta medición. ND: no determinado

Hallazgos microscópicos.

Grado	Testigo	LPD	Celsior
Ausente (0-10%)	3	0	0
Ligero (11-25%)	0	1	1
Moderado (26-50%)	2	4	3
Severo (51-100%)	1	1	2

Cuadro 25. Se describen los porcentajes de hemorragia en los tres grupos, así como su clasificación de acuerdo al grado de presentación en las observaciones a la microscopía.

Grado	Testigo	LPD	Celsior
Ausente (0-10%)	3	0	0
Ligero (11-25%)	0	2	1
Moderado (26-50%)	2	3	3
Severo (51-100%)	1	1	2

Cuadro 26. Se describen los porcentajes de edema en los tres grupos, así como su clasificación de acuerdo al grado de presentación en las observaciones a la microscopía.

Grado	Testigo	LPD	Celsior
Ausente (0-10%)	4	4	0
Ligero (11-25%)	1	0	2
Moderado (26-50%)	0	1	4
Severo (51-100%)	0	1	0

Cuadro 27. Se describen los porcentajes de infiltrado por neutrófilos en los tres grupos, así como su clasificación de acuerdo al grado de presentación en las observaciones a la microscopía.

Niveles de interleucinas séricas

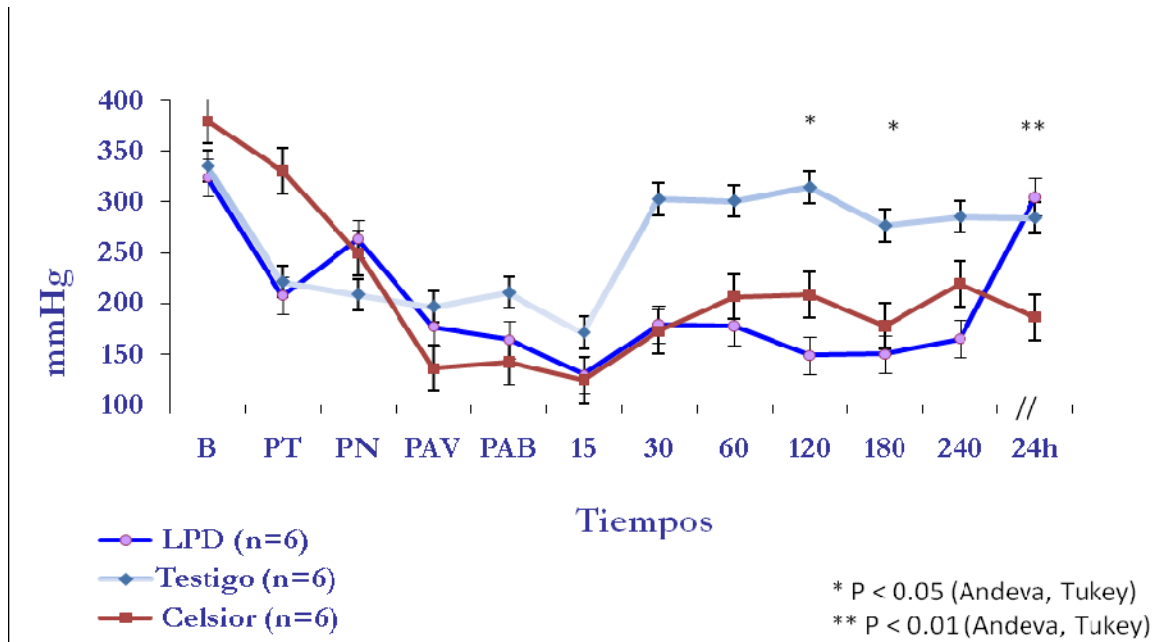
GRUPO	Bas	PAV	PAB	60min	120min	240min	24h
Testigo	0.13	0.31	0.18	0.08	0.08	0.20	1.51
	0.38	0.08	0.58	0.47	0.08	0.16	0.26
	0.19	0.13	0.08	0.11	0.12	0.16	0.12
	0.28	0.49	0.13	0.33	0.12	0.44	1.26
	0.15	0.12	0.14	0.12	0.27	0.14	0.41
LPD	0.10	0.08	0.16	0.09	0.13	1.06	0.47
	0.17	0.09	0.43	0.38	0.18	0.14	0.78
	0.76	0.35	0.09	0.11	0.19	0.12	0.12
	0.19	0.32	0.13	0.14	0.11	0.38	0.19
	0.12	0.12	0.13	0.93	0.21	0.11	0.11
	0.13	0.16	0.12	0.26	0.20	0.09	0.20
	0.39	0.22	0.13	0.16	0.38	0.72	0.24
	0.12	0.15	0.19	0.37	0.55	0.73	0.57
	0.16	0.33	0.24	0.31	0.76	0.34	0.37
	0.14	0.45	0.45	0.27	0.49	0.18	0.23
Celsior	0.07	0.07	0.06	0.07	0.12	0.09	0.12
	0.07	0.11	0.09	0.07	0.09	0.21	0.09
	0.09	0.10	0.15	0.10	0.09	0.11	0.11
	0.69	0.16	0.10	0.12	0.09	0.20	0.09
	0.08	0.12	0.38	0.31	0.78	1.25	0.53
	0.10	0.14	0.20	0.30	0.51	0.65	0.55
	2.10	1.94	2.28	2.28	2.29	2.17	1.67
	2.09	2.15	2.17	2.18	2.18	2.05	1.77

Cuadro 28. Niveles de Interleucina 6 determinadas por método de ELISA de los tres grupos. Mediciones basal, PAV post anastomosis vascular, PAB post anastomosis bronquial, 60, 120 y 240 minutos y 24 horas post trasplante.

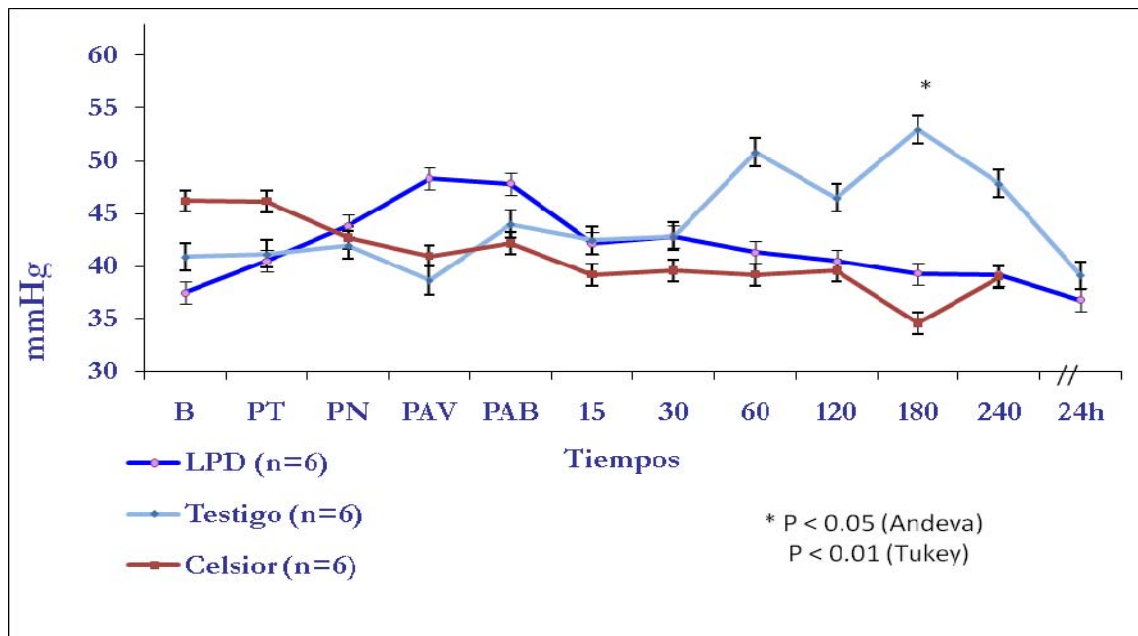
GRUPO	Bas	PAV	PAB	60m	120m	240m	24h
Testigo	0.08	0.01	0.11	0.06	0.07	0.05	0.05
	0.11	0.15	0.1	0.15	0.1	0.06	0.07
	0.05	0.08	0.06	0.13	0.10	0.07	0.10
	0.06	0.06	0.06	0.07	0.09	0.08	0.14
	0.06	0.07	0.06	0.07	0.07	0.06	0.07
	0.06	0.07	0.06	0.07	0.07	0.06	0.07
LPD	0.08	0.16	0.08	0.15	0.08	0.07	0.07
	0.10	0.18	0.07	0.12	0.06	0.07	0.06
	0.07	0.06	0.07	0.05	0.09	0.16	0.12
	0.07	0.05	0.08	0.06	0.08	0.11	0.08
	0.12	0.10	0.12	0.13	0.11	0.08	0.07
	0.10	0.10	0.11	0.09	0.08	0.08	0.08
Celsior	0.05	0.06	0.07	0.06	0.06	0.07	0.07
	0.07	0.06	0.07	0.11	0.07	0.07	0.09
	0.07	0.08	0.70	0.07	0.07	0.05	0.06
	0.13	0.12	0.12	0.08	0.07	0.05	0.09
	0.07	0.06	0.07	0.06	0.07	0.06	0.07
	0.07	0.06	0.06	0.06	0.07	0.07	0.08

Cuadro 29. Niveles de Interleucina 10 determinadas por método de ELISA de los tres grupos. Mediciones basal, PAV post anastomosis vascular, PAB post anastomosis bronquial, 60, 120 y 240 minutos y 24 horas post trasplante.

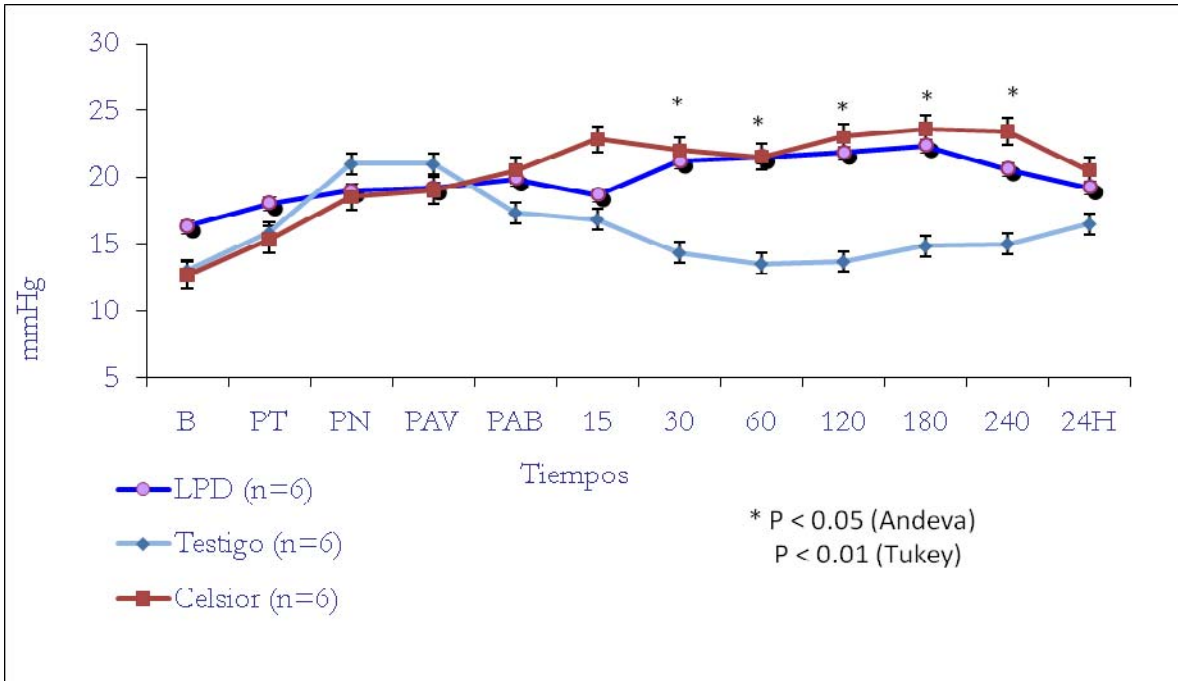
ANEXO III GRÁFICAS



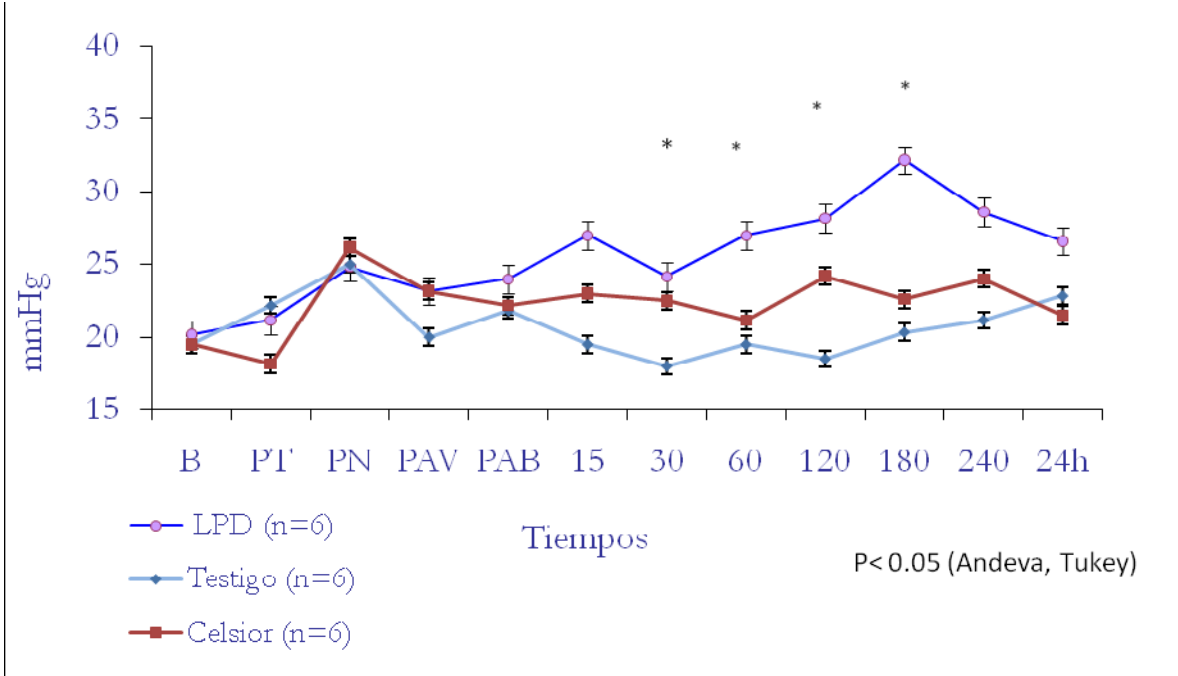
Gráfica 1. Presión arterial de oxígeno (mmHg). Se ilustran los promedios y desviación estándar de los tres grupos. Los asteriscos señalan en que evento hubo significancia estadística. Tiempos: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial; post trasplante: a los 15, 30, 60, 180, 240 minutos y 24 hrs.



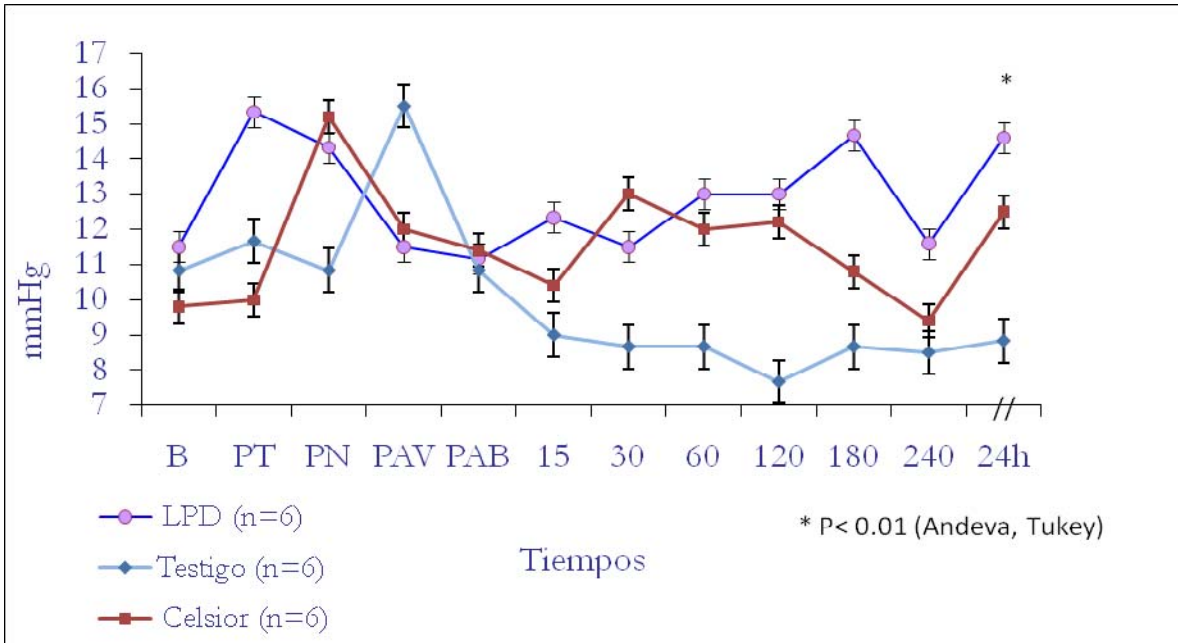
Gráfica 2. Presión venosa de oxígeno (mmHg). Se ilustran los promedios y desviación estándar de los tres grupos. Los asteriscos señalan en que evento hubo significancia estadística. Tiempos: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial; post trasplante: a los 15, 30, 60, 180, 240 minutos y 24 hrs.



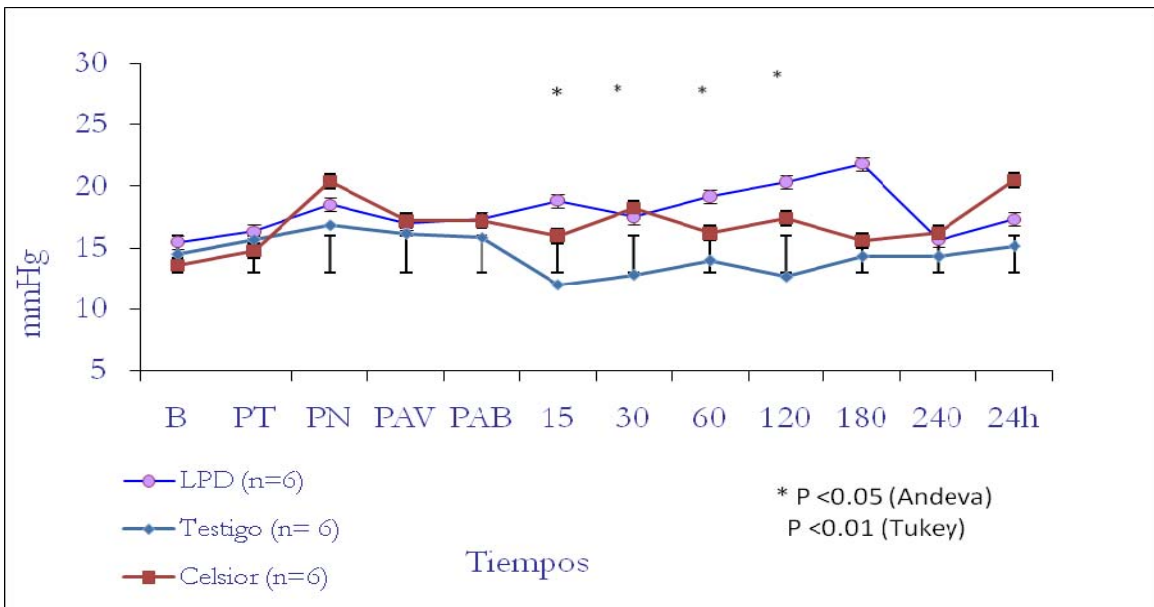
Gráfica 3. Presión inspiratoria máxima (mmHg). Se ilustran los promedios y desviación estándar de los tres grupos. Los asteriscos señalan en que evento hubo significancia estadística. Tiempos: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial; post trasplante: a los 15, 30, 60, 180, 240 minutos y 24 hrs.



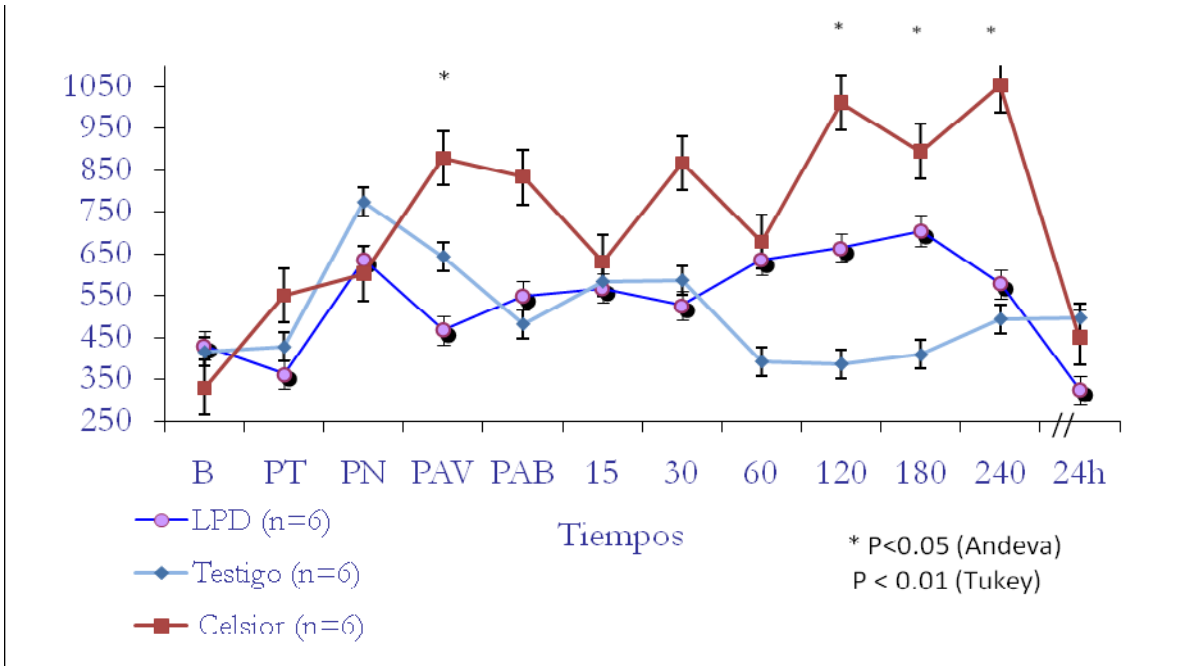
Gráfica 4. Presión sistólica de la arteria pulmonar (mmHg). Se ilustran los promedios y desviación estándar de los tres grupos. Los asteriscos señalan en que evento hubo significancia estadística. Tiempos: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial; post trasplante: a los 15, 30, 60, 180, 240 minutos y 24 hrs.



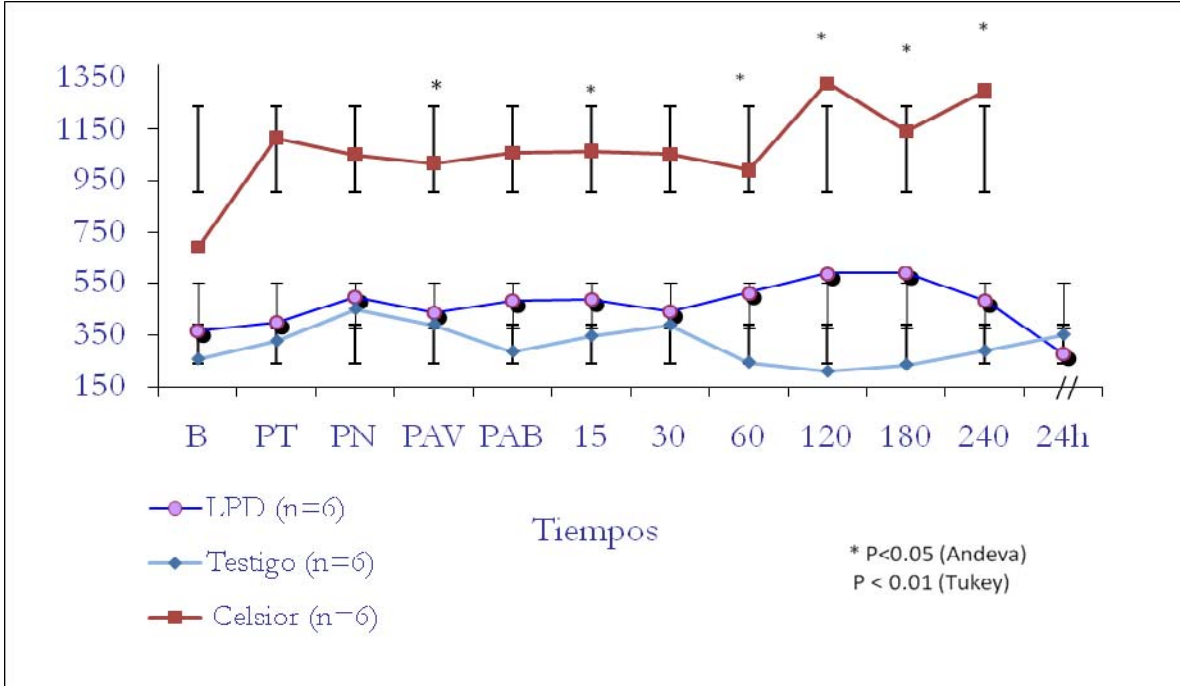
Gráfica 5. Presión diastólica de la arteria pulmonar (mmHg). Se ilustran los promedios y desviación estándar de los tres grupos. Los asteriscos señalan en que evento hubo significancia estadística. Tiempos: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonecromía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial; post trasplante: a los 15, 30, 60, 180, 240 minutos y 24 hrs.



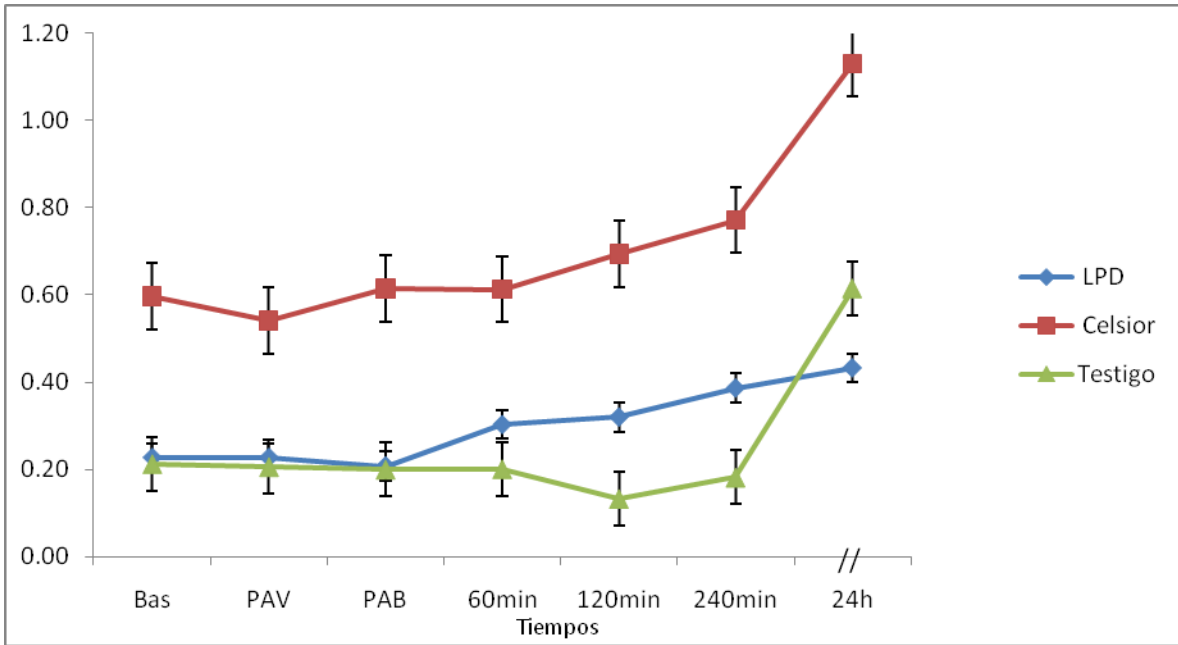
Gráfica 6. Presión media de la arteria pulmonar (mmHg). Se ilustran los promedios y desviación estándar de los tres grupos. Los asteriscos señalan en que evento hubo significancia estadística. Tiempos: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonecromía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial; post trasplante: a los 15, 30, 60, 180, 240 minutos y 24 hrs.



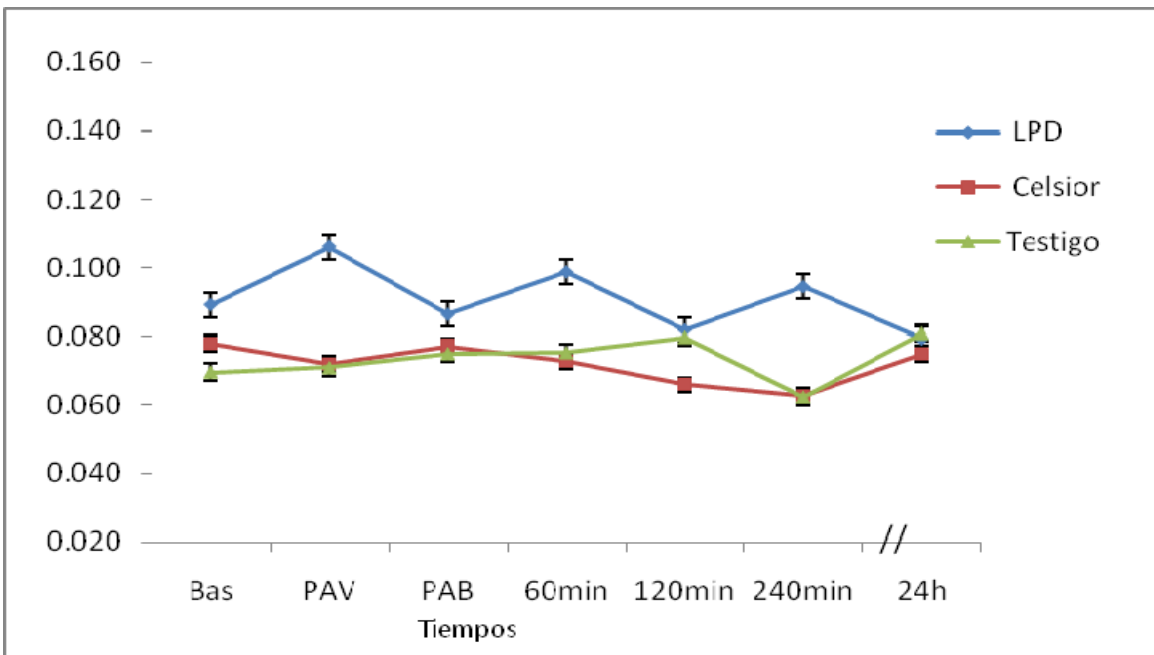
Gráfica 7. Resistencias Vasculares Pulmonares. Se ilustran los promedios y desviación estándar de los tres grupos. Los asteriscos señalan en que evento hubo significancia estadística. Tiempos: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial; post trasplante: a los 15, 30, 60, 180, 240 minutos y 24 hrs.



Gráfica 8. Índice de Resistencias Vasculares Pulmonares. Se ilustran los promedios y desviación estándar de los tres grupos. Los asteriscos señalan en que evento hubo significancia estadística. Tiempos: B: basal, PT: post-toracotomía, PN: post-neumonectomía, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial; post trasplante: a los 15, 30, 60, 180, 240 minutos y 24 hrs.



Gráfica 9. Niveles de Interleucina 6 (pg/ml). Se ilustran los promedios y desviación estándar de los tres grupos. Tiempos: B: basal, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial; post trasplante: a los 60, 120, 240 minutos y 24 hrs.



Gráfica 10. Niveles de Interleucina 10 (pg/ml). Se ilustran los promedios y desviación estándar de los tres grupos. Tiempos: B: basal, PAV: post-anastomosis vascular, PAB: post-anastomosis bronquial; post trasplante: a los 60, 120, 240 minutos y 24 hrs.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lu BS, Bhorade SM. Lung transplantation in interstitial lung disease. Clin Chest Med 2004; 25 777-782
2. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. Chest 2003; 124 (3): 922-928
3. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. Am J Respir Crit Care med. 2001; 164 (7): 1171-81
4. Reid LM. Reduction in bronchial subdiagonosis in bronchiectasis. Thorax. 1950; 5: 233-47. Armengol M, Carda Batalla C, Escribano A. Estudio de la ultraestructura ciliar nasal en pacientes con síndrome de Kartagener. Arch Bronconeumol 2005; 41: 11-5
5. American Thoracic Society. Standards for the diagnostics and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit care Med 1995; 152: S77-S121
6. Morales J, Alonso D. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias. En Cano, Ibarra, Morales. Enfermedades Respiratorias. Ed. Elsevier España 2006; 283-293.
7. Sáenz de la Calzada C, Sánchez Sánchez V, Velázquez Martín MT. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 194-210
8. Conte JV, Borja MJ, Patel CB, Yang SC, Jhaveri RM, Orens JB. Lung transplantation for primary and secondary pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg. 2001; 72: 1673-1680
9. Hured S, Hodges T, Grover F y col. Secondary pulmonary Hypertension does not adversely affect outcome after single lung transplantation. J Thorac cardiovasc Surg 2000; 119: 458-465

10. International Society for heart and lung transplantation (ISHLT)/American Thoracic Society (ATS)/ American Society for transplant Physician (ASTP)/ European Respiratory Society (ERS). International Guidelines for selection of lung transplant candidates. *Am. J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 335-339
11. Tierney L.M. Jr., McPhee S.J., and Papadakis M.A.: Diagnóstico clínico y tratamiento. 32 Ed. México, D.F.: Manual Moderno 1997: 221-240.
12. Snider G.L.: Emphysema the first two centuries and beyond. A historical overview, with suggestions for future research. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146: 1334-1355.
13. Cooper, J., Trulock, E.P., Triantafillou, A.N., Patterson, A., Pohl, M.S., Deloney, P.A., Sundaresan, R.S. and Roper, C.L.: Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *Journal Thoracic and Cardiovasc Surg.* 1995; 109:106-119.
14. Krucylak, P.E. Naunheim, K.S., Keller, C.A. and Baundendistal, L.J. Anesthetic management of patients undergoing lung reduction for treatment of end-stage emphysema. *Anesthesia and Analgesia.* 1995; 80: 35-41.
15. Montero R, Vicente R; Tratado de trasplantes de Órganos Tomo II Madrid: ARAN Publicaciones Médicas. 2006.
16. García, Salermo, Panos, et al. Estado Actual del Trasplante Pulmonar. *Gac Méd Méx* 2007; 143: 323-332
17. Hardy J, Eraslan S, et al; Transplantation of the Lung. *Annals of Surgery.* 1964; 160: 440-448.
18. Santillán P, Jasso R, Olmos R, et al. Trasplante de Pulmón. *Rev de Inv Clín.* 2005; 57: (2) 350-357
19. Cano VF, Ibarra PC, Morales GJ. Enfermedades respiratorias. Temas selectos. Editorial Elsevier, México 2006
20. Sollinger H, D'Alessandro A. deierthoi M, Kirk A. Introducción trasplante en Schartz. *Principios de Cirugía.* 7ª Ed. Mc Graw Gill. 2002, cap 10; 397-9.
21. Date H, Aoe M, Sano Y, Nagahairo I. et al. Improved survival after living lobar donor transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128 (6): 933-40

22. hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 194-210
23. Conte JV, Borja MJ, Patel CB, Yang SC, Jhaveri RM, Orens JB. Lung transplantation for primary and secondary pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg. 2001; 72: 1673-1680
24. Hured S, Hodges T, Grover F y col. Secondary pulmonary Hypertension does not adversely affect outcome after single lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119: 458-465
25. Jason D. Christie, MD, MS, FCCP; Jeffrey S. Sager, MD; Stephen E. Kimmel, MD et al. Impact of Primary Graft failure on Outcomes Following Lung Transplantation. Chest 2005; 127: 161-165
26. Gomez F, Planas A, Usseti J y col. Factores pronósticos de morbilidad en el postoperatorio inmediato del trasplante pulmonar. Arch Bronconeumol 2003; 39 (8): 353-60
27. Kelly WF, Sanghani S, Barnett SD. Significance of early bronchoscopic airway abnormalities after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2003; 22 (5): 583-6
28. Kotloff RM, Ahya VN. Medical complications of lung transplantation. Eur Respir J 2004; 23 (2): 33-42
29. Alexandre BD, Tapson VF. Infectious complications of lung transplantation. Transpl Infect Dis 2001; 3 (3): 128-37
30. Nielsen TD, Bahnson T, Davis RD, Palmer SM. Atrial fibrillation after pulmonary transplant. Chest. 2004; 126 (2): 496-500
31. Haas M, Kletzmayer J, Staudiger T, et al. Hypothyroidism as a cause of tacrolimus intoxication and acute renal failure: a case report. Wien Klin Wochenschr 2000; 112 (21): 939-41
32. Burns KE, Iacono AT, et al. Pulmonary embolism on postmortem examination: an under-recognized complication in lung transplant recipients? Transplantation 2004; 77 (5): 692-8

33. Hoekstra HJ, Hawkins K, de Boer WJ. Gastrointestinal complications in lung transplant survivors that require surgical intervention. *Br j Surg* 2001; 88 (3): 433-8
34. Pakhale S, Hadjiliadis D, Howel D, palmer S, gutierrez C, Waddell T, et al. Upper Lobe fibrosis: a novel manifestation of chronic allograft dysfunction in Lung transplantation. *J Heart Lung transplant* 2005; 1-9
35. Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21 (2):271-81
36. Anyanwu AC, Townsend ER, Banner NR, Burke M. primary lung carcinoma after heart or lung transplantation: management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124 (6):1190-7
37. Silverborn M, Ambring A, Nilsson F, Fribger P, Jeppson A. Increased Arterial Stiffness in cyclosporine-treated lung transplant recipient early after transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18 (4): 473-9
38. Gnaiger E, Rieger G, Kuznetsov A, et al. Mitochondrial ischemia-reoxygenation injury and plasma membrane integrity in human endothelial cells. *Transplant Proc* 1997; 29: 3524-6
39. Jason D. Christie, MD, MS, FCCP; Jeffrey S. Sager, MD; Stephen E. Kimmel, MD et al. Impact of Primary Graft failure on Outcomes Following Lung Transplantation. *Chest* 2005; 127:161-165
40. Hochachka PW, Buck LT, Doll CJ, et al. Unifying theory of hypoxia tolerance: Molecular/metabolic defense and rescue mechanisms for surviving oxygen lack. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9493-8
41. Schachter M, Foulds S. Free radicals and the xanthine oxidase pathway. In Grace PA, Mathie RT, editors. *Ischaemia-Reperfusion injury*. Blackwell Science; Oxford 1999: 137-47
42. Fisher AB, Dodia C, Ayene I, et al. Ischemia-reperfusion injury to the lung. *Ann NY Acad Sci* 1994; 13: 998-1002
43. Goldsby R, Kindt T, Osborne B, Kuby S. *Immunology*, 5a ed, Mc Graw Hill, New York, 2004, 665pp

44. V., Abbas A. K., Fausto N. (2005) Acute and chronic inflammation. In: Pathological Basis of Disease, 7 a ed, pp. 87-118. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders
45. Chau F., Gauldie J., Laurent G. J., (2005). Pulmonary fibrosis. *Am.J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 33, 9-13
46. Goldsby R, Kindt T, Osborne B, Kuby S. *Immunology*, 5a ed, Mc Graw Hill, New York, 2004, 665pp -William A. H., Wallace, Paul M. Fitch, A. John Simpson, (2007), Inflammation associated remodeling and fibrosis in the lung- a process and an end point. *Int. J. Exp. Path*, 88,103-110
47. Alvarez-Mon M, Kehrl JH, Fauci AS: A potential role for adrenocorticotropin in regulating human B lymphocytic functions. *J Immunol.* 1985; 135: 3823-6.
48. Taniguchi T, Minami Y: The IL-2/IL-2 receptor system: a current overview. *Cell.* 1993; 73: 5-8
49. Mosmann TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol.* 1989; 7:145-73
50. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol.* 1986; 136:2348-57.
51. 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
52. Hirano: "Interleukin 6", En *The Cytokine handbook* 2nd ed Academic press, New York 1994 p145-66
53. Marc de Perrot; Stefan Fischer; Mingyao Liu; Yumiko Imai; et al. Impact of human interleukin-10 on vector-induced inflammation and early graft. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*; May 2003; 28, 5
54. Kelley J. Cytokines of the lung. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141: 765-788
55. Nosé P. Cytokines and reperfusion injury. *J Card Surg.* 1993; 8: 305-308

56. Hirano: "Interleukin 6", En The Cytokine handbook 2nd ed Academic press, New York 1994 p145-66.
57. Jason D. Christie, MD, MS, FCCP; Jeffrey S. Sager, MD; Stephen E. Kimmel, MD et al. Impact of Primary Graft failure on Outcomes Following Lung Transplantation. Chest 2005;127;161-165
58. Nelson DL, Cox MM. Lehninger. Principles of biochemistry. New York: Worth Publisher, 2000; p. 448-9
59. Hopkinson DN, Bhabra MS, Hooper TL. Pulmonary graft preservation: a worldwide survey of current clinical practice. J Heart Lung Transplant 1998 17:525-31.
60. 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
61. Al-Mehdi AB, Shuman H, Fisher AB. Intracellular generation of reactive oxygen species during nonhyposic lung ischemia. Am J Physiol 1997;272:1294-300
62. Al-Mehdi AB, Shuman H, Fisher AB. Intracellular generation of reactive oxygen species during nonhyposic lung ischemia. Am J Physiol 1997;272:1294-300)
63. Meyers BF, Lynch J, Trulock EP, Guthrie T, Cooper JD, Patterson CJ. Lung transplantation: a decade of experience. Ann Surg 1999; 230:362-70
64. Keenan RJ, Vega JD. Lung transplantatio for emphisema. En: Franco K, Putnam J, editors. Advanced therapy in thoracic surgery. Hamilton: B.C. Decker Inc., 1998; p. 347-53
65. 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; 105:660-666
66. 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

67. 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
68. 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
69. Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. *Diario Oficial de la Federación* 6 dic, 1999. Estados Unidos Mexicanos.
70. Guía Para el Cuidado y Uso de Los Animales de Laboratorio. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health U.S.A. Edición Mexicana Auspiciada por la Academia Nacional de Medicina. México, D.F. 2002
71. Anesthesia and Models of the 12 th Annual Meeting and 1ST International Conference of the Academy of Surgical Research. University of Muenster Department of Surgery. Muenster, Germany, October, 1996
72. Lauga A, D'Ortencio. Monitoreo de las presiones de la arteria pulmonary catéter de Swan-Ganz parte I. *Rev Insuf Cardiac* 2007; 2: 5-11 y - Lauga A, D'Ortencio. Monitoreo de las presiones de la arteria pulmonary catéter de Swan-Ganz parte II. *Rev Insuf Cardiac* 2007; 2: 48-54
73. Haverich A. Experience with lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1999;76:305-12
74. King RC, Binns OA, Rodríguez F, Kanithanon RC, Daniel TM, Spotniz WD, et al. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1681-5
75. Franke U, Wittwer T, Fehrenbach A, et al. Pig lung transplantation using extracellular type preservation solutions. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21 (1):58
76. Sommer SP, Warnecke G, Hohlfield JM, et al. Pulmonary preservation with LPD and Celsior solution in porcine lung transplantation after 24 h of cold ischemia. *European Journal of Cardio Thoracic Surgery* 2004; 26: 151-157

77. Guyton AC. Overview of the circulation, and medical physics of pressure, flow and resistance. En Guyton AC, Hall JE. Medical physiology Philadelphia, USA. 11th ed. WB Saunders, 2005: 150-15
78. P van der Kaaij N, Kluin J, Haitsma J, et al. Ischemia of the lung causes extensive long term pulmonary injury: an experimental study. *Resp Res* 2008; 9: 28-43
79. Okada Y, Kondo T. Impact of lung preservation solutions, Euro Collins vs Low Potassium Dextran, on early graft function: A review of five clinical studies. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 12: 10-14
80. Salvatierra A. Trasplante Pulmonar en España. *Arch Bronconeumol* 2004; 40 (supl 6): 41-8
81. Keshavjee SH, Yamazaki F, Cardoso FP, et al. A method for safe twelve-hour pulmonary preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 529-534
82. Franke U, Wittwer T, Fehrenbach A, et al. Pig lung transplantation using extracellular type preservation solutions. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21 (1):58
83. Theodore J, Jamieson SW, Burke CM, et al. Physiological aspect of human heart-lung transplantation: pulmonary function status of the post transplanted lung. *Chest* 1984; 86: 349-257
84. Hachida M, Morton D. Lung Function after prolonged lung preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 911-919
85. Montero R, Vicente R; Tratado de trasplantes de Órganos Tomo II Madrid: ARAN Publicaciones Médicas. 2006
86. Wittwer T, Wahlers T, Cornelius F, et al. Celsior solution for improvement of currently used clinical standards of lung preservation in an ex vivo rat model. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1999; 15: 667-671
87. Domínguez LC, Gómez G. Síndrome de reperfusión en el paciente quirúrgico: fisiopatología, manifestaciones clínicas y nuevas alternativas de manejo. *Universitas Médica* 2005; 26 (3): 94-102
88. Collard C, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia reperfusion injury. *Anaesthesiology* 2001; 91 (6): 1133-1139
89. Allen DM, Chen. Pathophysiology and related studies of the no reflow phenomenon in skeletal muscle. *Clin Orthop* 1996; 314: 122-133

90. Tabhut L, G, Vinatier L, Stern JB, Lorient P, Fournier M. Primary graft failure following lung transplantation. Predictive factors of mortality. *Chest*. 2002; 121: 1876-1882
91. Rabanal JM, Mons R, Zurbarán F, Ruiz I, Alcívar JL, Ortega J. Edema de reimplantación en el trasplante pulmonar. ¿Isquemia-reperfusión o edema hidrostático? *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación*. 2001; 48: 146-150
92. Keshavjee SH, Yamazaki F, Cardoso FP, et al. A method for safe twelve-hour pulmonary preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 529-534
93. Kimblad PA, Sjöberg T, Massa G, et al. High potassium contents in organ preservation solutions causes strong pulmonary vasoconstriction. *Ann Thoracic Surg* 1991; 52: 523-528
94. Oka T, Puskas JD, Mayer E, et al. Low potassium UW solution for lung preservation. *Transplantation* 1991; 52: 984-988
95. Lopes R, Beló-Klein A, Feijó C, et al. Effect of systemically administered low potassium dextran solution on oxidative stress in rat model of lung ischemia. *Int J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 8: 3-6
96. Santana N, Barrasa JL, Ponce MA, López G et al. Valoración de la lesión por isquemia reperfusión y del rechazo agudo precoz en el trasplante pulmonar experimental con tiempo de isquemia prolongado. *Arch Bronconeumol* 2007; 43 (7): 373-377