



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRIA EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN Y DE LA SALUD ANIMAL
CIRUGIA EXPERIMENTAL**

**EFFECTO DE LA ASISTENCIA MECÁNICA VENTILATORIA Y
PRESERVACIÓN PULMONAR PROLONGADA SOBRE LA
PRODUCCIÓN Y EXPRESIÓN DE INTERLEUCINA 8 EN EL
TRASPLANTE PULMONAR EXPERIMENTAL**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS**

**PRESENTA:
ANTONIA LUNA FLORES**

**TUTOR PRINCIPAL
JUAN RAÚL OLMOS ZÚÑIGA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

MÉXICO, D. F. JUNIO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dedicatorias y agradecimientos

A mis padres Ángel Luna y Virginia Flores por todo por su apoyo en este gran logro, de muchos más...

A mis hermanos Martha Beatriz y Ángel Luna por ser mis amigos y compañeros.

A Rodrigo Salgado por estar conmigo en todo momento durante esta etapa de formación, por tu cariño, comprensión, confianza y apoyo incondicional, muchas gracias.

A los Doctores Raúl Olmos, Rogelio Jasso y Claudia Hernández por aceptarnos en este proyecto, ayudarnos en todo, aportarnos conocimientos y sobre todo por su paciencia y dedicación, mil gracias.

A Enrique Martínez amigo y compañero por su entusiasmo y empeño para lograr nuestro objetivo.

A los miembros del Departamento de Cirugía Experimental del INER, QFB Matilde Baltazarez Lipp, MVZ Sergio Martínez, MVZ Roberto Rueda por todo su apoyo y disposición.

A los miembros del Departamento de Morfología del INER, Dr. Miguel Gaxiola, Lupita y Erika por todo su apoyo y disposición.

A todo el equipo de trabajo y servicio de Terapia Respiratoria y Broncoscopía del INER por su apoyo y dedicación, muchísimas gracias.

A mi Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México y al INER.

A mis compañeros de maestría; Norma, Druso, Adrián, Melissa, Axel y Sarahí.

RESUMEN

Efecto de la asistencia mecánica ventilatoria y preservación pulmonar sobre la producción y expresión de Interleucina 8 en el trasplante pulmonar experimental.

MVZ Esp. Antonia Luna Flores

M. en C. J. Raúl Olmos Zúñiga

Introducción: El daño por isquemia reperusión (DPIR) en el trasplante pulmonar (TP) se origina de un proceso inflamatorio donde la IL-8 y neutrófilos promueven daño del injerto durante la isquemia, reperusión y probablemente durante la asistencia mecánica ventilatoria (AMV) del donador; sin embargo su papel durante el DPIR no ha sido reportado.

Objetivo: Evaluar la producción de IL-8 durante la AMV, isquemia caliente (IC), preservación, reperusión y cambios en la mecánica ventilatoria (MP), hemodinamia, gasometría, radiología e histología en cerdos sometidos a TP experimental. **Material y métodos:** En 30 cerdos ventilados con medidas protectoras se realizó: **Grupo I (n=5):** IC de 45 min. **Grupo II (n=5):** alotrasplante pulmonar izquierdo (API) inmediato. **Grupo III (n=5):** API con preservación prolongada (6 horas). Evaluamos la presencia de IL-8 en suero, lavado broncoalveolar (LBA) y tejido, MP, hemodinamia, gasometría, radiología e histología. **Resultados:** En todos los cerdos se produjo IL-8, en los donadores la expresión fue leve. La IL-8 sérica fue severa en el grupo II ($p < 0.05$ ANDEVA). En el LBA fue severa inmediatamente posreperusión del grupo II ($p < 0.05$ ANDEVA) y al final del estudio en el grupo III ($p < 0.05$ ANDEVA). En el tejido fue severa en el grupo III ($p < 0.05$ ANDEVA). El grupo III mostró cambios significativos en la MP, hemodinamia, gasometría, radiología e histología ($p < 0.05$ ANDEVA). **Conclusión:** La AMV no produce cambios fisiológicos pero si producción de IL-8, la isquemia prolongada promueve mayor producción de IL-8 en el LBA y expresión en tejido, mayor deterioro de la MP, hemodinamia, gasometría, radiología e histología del injerto.

Palabras clave: Trasplante pulmonar, daño pulmonar por isquemia reperusión, asistencia mecánica ventilatoria, interleucina 8.

ABSTRACT

Effect of mechanical ventilation assistance and prolonged lung preservation on the Interleukin 8 production and expression in experimental lung transplantation.

MVZ Esp. Antonia Luna Flores

M. en C. J. Raúl Olmos Zúñiga

Background: Lung ischemia reperfusion injury (LIRI) in lung transplantation (LT) is originated from an inflammatory process where IL-8 and neutrophils promote graft damage during ischemia, reperfusion and probably for mechanical ventilation assistance (MVA) of the donor; however their role in the LIRI has not been reported. **Objective:** Evaluation of IL-8 production during AMV, warm ischemia (WI), preservation, and reperfusion changes in lung mechanic (LM), hemodynamics, blood gases, radiology and histology in pigs under experimental LT. **Methods:** 30 pigs were under protective ventilation and was performed: Group I (n=5): WI 45 min. Group II (n=5) immediately left lung allograft transplantation (LLAT). Group III (n = 5): API with prolonged preservation (6 hours). The presence of IL -8 in serum, bronchoalveolar lavage (BAL) and tissue, LM, hemodynamics, blood gases, radiology and histology were evaluated. **Results:** All pigs produced IL-8, in donors the production was minor. Serum was severe in group II ($p < 0.05$ ANOVA). LBA was severe immediately posreperfusion in group II ($p < 0.05$ ANOVA) and the end of the study in group III ($p < 0.05$ ANOVA). In tissue in group III was severe ($p < 0.05$ ANOVA). Group III showed significant changes in the MP, hemodynamics, blood gases, radiology and histology ($p < 0.05$ ANOVA). **Conclusion:** AMV does not produce physiological changes but produces IL-8; prolonged ischemia promotes increased production of IL-8 in BAL and tissue, further deterioration of the MP, hemodynamics, blood gases, radiology and histology of the graft. **Keywords:** Lung transplantation, lung ischemia reperfusion injury, mechanical ventilation assistance , interleukin 8.

ÍNDICE

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.....	I
RESUMEN.....	II
ABSTRACT.....	III
LISTA DE CUADROS.....	VIII
LISTA DE FIGURAS.....	VIII
I. ANTECEDENTES	
1. INTRODUCCIÓN	
1.1. Anatomía.....	1
1.2. Fisiología y control neurológico de la respiración.....	3
1.3. Ventilación pulmonar.....	4
1.4. Mecánica ventilatoria pulmonar.....	4
1.5. Resistencias al flujo aéreo.....	6
1.6. Características elásticas del tejido pulmonar.....	6
1.7. Presiones de la vía aérea.....	7
2. TRASPLANTE PULMONAR	
2.1. Marco histórico.....	9
2.2. Indicaciones para el trasplante pulmonar.....	9
2.3. Contraindicaciones.....	10
2.4. Tipos de trasplante	11
2.5. Características de los donadores.....	12
2.6. Características de los receptores.....	13
2.7. Complicaciones del trasplante pulmonar.....	14
3. DAÑO ASOCIADO A LA ASISTENCIA MECÁNICA VENTILATORIA	
3.1. Mecanismos del daño por AVM.....	16
3.2. Biotrauma y su efecto sistémico.....	17
4. DAÑO PULMONAR POR ISQUEMIA REPERFUSIÓN	
4.1. Preservación pulmonar.....	18

4.2. Mecanismos moleculares del DPIR.....	19
4.3. Papel de las citocinas en el DPIR.....	20
5. INTERLEUCINA 8	
5.1. Características y funciones biológicas.....	21
5.2. Quimiotaxis y migración pulmonar.....	22
II. JUSTIFICACIÓN.....	24
III. HIPÓTESIS.....	24
IV. OBJETIVOS	
1. Objetivo general.....	25
2. Objetivos específicos.....	25
V. MATERIAL Y METÓDOS	
1. Diseño del estudio.....	25
2. Recursos.....	26
3. Animales de experimentación.....	26
4. Criterios de inclusión.....	26
5. Criterios de exclusión.....	26
6. Criterios de eliminación.....	26
7. Grupos de estudio.....	26
8. Procedimiento anestésico.....	27
9. Asistencia mecánica ventilatoria.....	27
10. Cateterismo arterial y venoso.....	28
11. Técnica quirúrgica del donador.....	29
12. Técnica quirúrgica del receptor.....	30
13. Evaluación.....	32
13.1 Mecánica ventilatoria.....	35
13.2 Hemodinamia.....	35
13.3 Gasometría.....	35
13.4 Radiológica.....	35

14. Determinación IL-8	
14.1 Suero.....	34
14.2 Lavado broncoalveolar.....	35
14.3 Tejido.....	37
15. Evaluación macroscópica	39
16. Evaluación gravimétrica	39
17. Evaluación microscópica	40
18. Análisis estadístico.....	40

VI. RESULTADOS

1. Mecánica ventilatoria

1.1 Volumen tidal, minuto y flujo máximo.....	41
1.2 Distensibilidad en dinámica y estática.....	43
1.3 Presión pico, media y plateau.....	44
1.4 Resistencias pulmonares.....	46

2. Hemodinamia

2.1 Presión media de arteria pulmonar.....	46
2.2 Resistencia vascular pulmonar.....	47
2.3 Cortocircuito intrapulmonar.....	48

3. Gasometría

3.1 Índice $PaO_2/FiO_2\%$	48
3.2 Diferencia arterio-venosa	49

4. Radiografía

4.1 Hallazgos radiográficos.....	50
----------------------------------	----

5. Concentraciones de IL-8

5.1 Suero.....	54
5.2 Lavado broncoalveolar	55

6. Hallazgos macroscópicos.....	59
7. Gravimetría.....	60
8. Hallazgos microscópicos.....	61
VII. DISCUSIÓN.....	63
VIII. CONCLUSIONES.....	81
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	83
X. ABREVIATURAS.....	97
XI. GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	99

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Indicaciones para el trasplante pulmonar.

Cuadro 2. Contraindicaciones del trasplante pulmonar.

Cuadro 3. Criterios de selección para donador de pulmón.

Cuadro 4. Características de los receptores a TP.

Cuadro 5. Complicaciones del TP.

Cuadro 6. Citocinas involucradas en el DPIR en el TP.

Cuadro 7. Escala para la evaluación de hallazgos microscópicos.

LISTA DE FIGURAS

Fig.1 Anatomía del sistema respiratorio.

Fig.2 Control neuronal de la respiración.

Fig.3 Mecánica ventilatoria durante la inspiración.

Fig.4 Presiones de la vía aérea.

Fig.5 Mecanismo básico del biotrauma.

Fig.6 Daño por isquemia reperfusión.

Fig.7 Cerdo bajo anestesia general y AMV.

Fig.8 Colocación del catéter arterial.

Fig.9 Técnica de procuración pulmonar.

Fig.10 Pinzamiento del hilio pulmonar izquierdo.

Fig.11 Técnica de neumonectomía.

Fig.12 Pulmón procurado y técnica de trasplante pulmonar.

Fig.13 Realización del LBA por broncoscopía flexible.

Fig.14 Proceso de lavado broncoalveolar.

Fig.15 Proceso de las biopsias de tejido pulmonar.

Fig.16 Método de evaluación de IHQ.

Fig.17 Volumen tidal.

Fig.18 Volumen minuto.

Fig.19 Flujo máximo.

Fig.20 Distensibilidad en dinámica.

Fig.21 Distensibilidad en estática.

Fig.22 Presión pico.

Fig.23 Presión media.

Fig.24 Presión plateau.

- Fig.25** Resistencia pulmonar.
- Fig.26** Presión media de la arteria pulmonar.
- Fig.27** Resistencia vascular pulmonar.
- Fig.28** Corto circuito intrapulmonar.
- Fig.29** Índice $PaO_2/FiO_2\%$.
- Fig.30** Diferencia arterio-venosa.
- Fig.31** Radiografía de tórax sin alteraciones aparentes.
- Fig.32 A** Radiografía PRP del grupo I.
- Fig.32 B** Radiografía final del grupo I.
- Fig.33 A** Radiografía PTP del grupo II.
- Fig.33 B** Radiografía final del grupo II.
- Fig.34 A** Radiografía PTP del grupo III.
- Fig.34 B** Radiografía final del grupo III.
- Fig.35** Concentraciones séricas de IL-8.
- Fig.36** Diferencial celular del LBA.
- Fig.37** Concentraciones de IL-8 en el sobrenadante del LBA.
- Fig.38** Grado de expresión de IL-8 en la preservación prolongada del
- Fig.39** Grado de expresión de IL-8 de los 3 grupos.
- Fig.40** Microfotografías de los grados de intensidad y proporción de IHQ de IL8.
- Fig.41** Cambios macroscópicos en el pulmón durante estudio.
- Fig.42** Gravimetría del tejido pulmonar durante el estudio.
- Fig.43** Cambios microscópicos del tejido pulmonar durante el estudio.
- Fig.44** Grados de infiltración de PMN (Neutrófilos) durante el estudio.

I. ANTECEDENTES

El sistema respiratorio es un conjunto de órganos cuya función principal es proporcionar oxígeno (O_2) y eliminar el dióxido de carbono (CO_2) entre el organismo y el medio ambiente (1).

1.1 Anatomía

El sistema respiratorio de acuerdo a su función se divide en: Zona de conducción; formada por cavidades y tubos interconectados fuera y dentro de los pulmones constituida por la nariz, faringe, laringe, tráquea, bronquios, bronquiolos y bronquios terminales. Zona respiratoria; formada por tejidos dentro de los pulmones constituido por bronquios respiratorios, conductos y sacos alveolares y los alvéolos (Fig.1) (1).

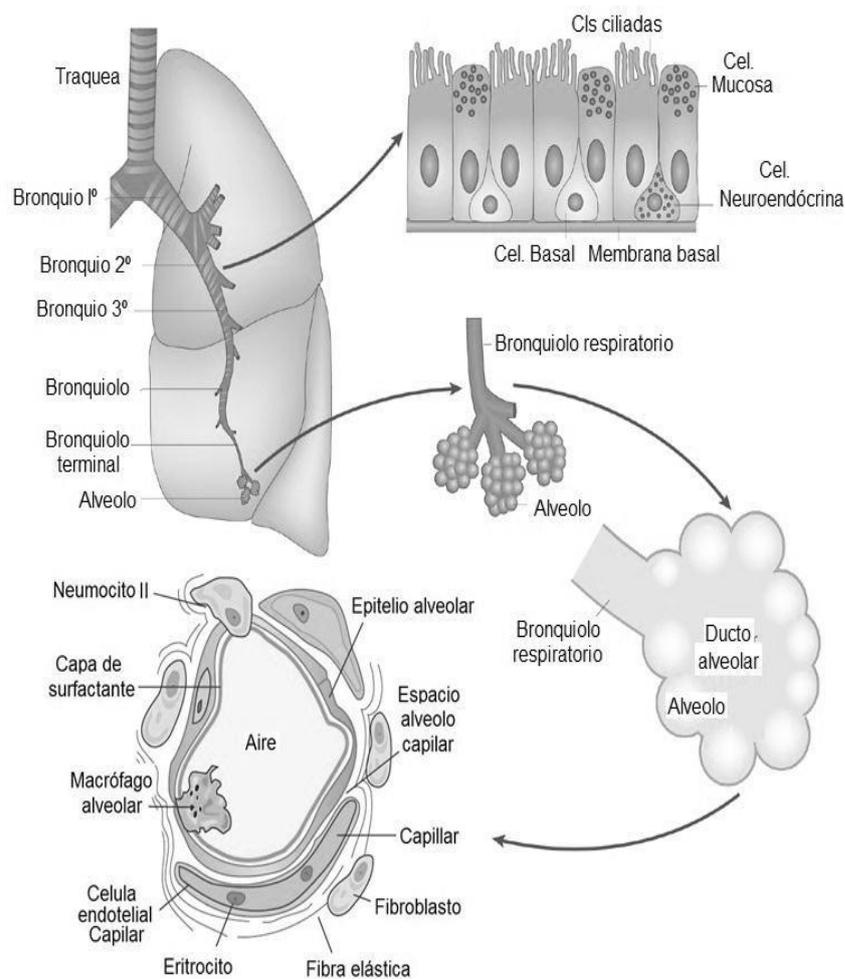


Fig.1 Anatomía del sistema respiratorio. (Modificado de Tortora 2011 y Dellmann 1993).

El pulmón derecho en el humano se encuentra formado por tres lóbulos (craneal, medio y caudal) y el izquierdo por dos lóbulos (craneal y caudal). Los pulmones están organizados en lóbulos primarios, segmentos, lobulillos y acinos se encuentran separados por septos. El acino pulmonar termina en un saco alveolar ciego, es la unidad del parénquima pulmonar ventilada por un bronquiolo respiratorio y es la zona de transición entre las vías conductoras y respiratorias (2).

Los pulmones reciben sangre de las arterias pulmonares y bronquiales. Las bronquiales suministran sangre a la mitad baja de la tráquea, pulmones, bronquio y nódulos linfáticos. Las pulmonares derecha e izquierda reparten sangre al pulmón para el intercambio gaseoso y pleura. La circulación bronquial irriga principalmente las vías aéreas, mientras que la circulación alvéolo-capilar se da por el suministro de la arteria pulmonar. La sangre desoxigenada pasa a través del tronco pulmonar, que se divide en arteria derecha e izquierda, la sangre oxigenada regresa al corazón por las venas pulmonares que drenan en la aurícula izquierda. Las arterias bronquiales son ramas de la aorta e irrigan a los bronquios y bronquiolos (1). Las venas pulmonares son relativamente independientes de las vías aéreas y siguen un curso separado de la periferia hacia el hilio. El sistema venoso pulmonar drena a la pleura, alvéolos, bronquios y los bronquiolos. Las venas pulmonares forman un solo drenaje pulmonar en la aurícula izquierda; mientras que las venas bronquiales drenan a la tráquea, esófago, pulmones, bronquios, nódulos linfáticos y entran a la vena cava superior (3).

La inervación está dada por ramas craneales del vago y por los nervios originados de los ganglios simpáticos torácicos superiores que forman los plexos anterior y posterior en el hilio y de allí dan origen al plexo peribronquial y periarterial que acompañan a los bronquios y arterias, respectivamente. La inervación pulmonar regula el tono muscular de la vía aérea, al igual que la secreción de las glándulas submucosas, permeabilidad y flujo sanguíneo en la circulación bronquial, además actúa sobre la actividad de las células neuroendocrinas del epitelio e interviene en el transporte de fluidos a través del epitelio (3).

2.2 Fisiología y control neurológico de la respiración

Para asegurar la correcta oxigenación de la sangre deben actuar en conjunto la ventilación pulmonar, circulación pulmonar y el intercambio gaseoso (4). La respiración transporta el O_2 desde la atmósfera hasta los alvéolos pulmonares y la eliminación de CO_2 desde los alvéolos hasta el exterior. Cada respiración es iniciada en el cerebro y el mensaje es transmitido a los músculos respiratorios a través de la médula espinal y los nervios que inervan a los músculos respiratorios. La respiración es automática, espontánea y generada por grupos de neuronas localizadas en el bulbo raquídeo (5) (Fig.2).

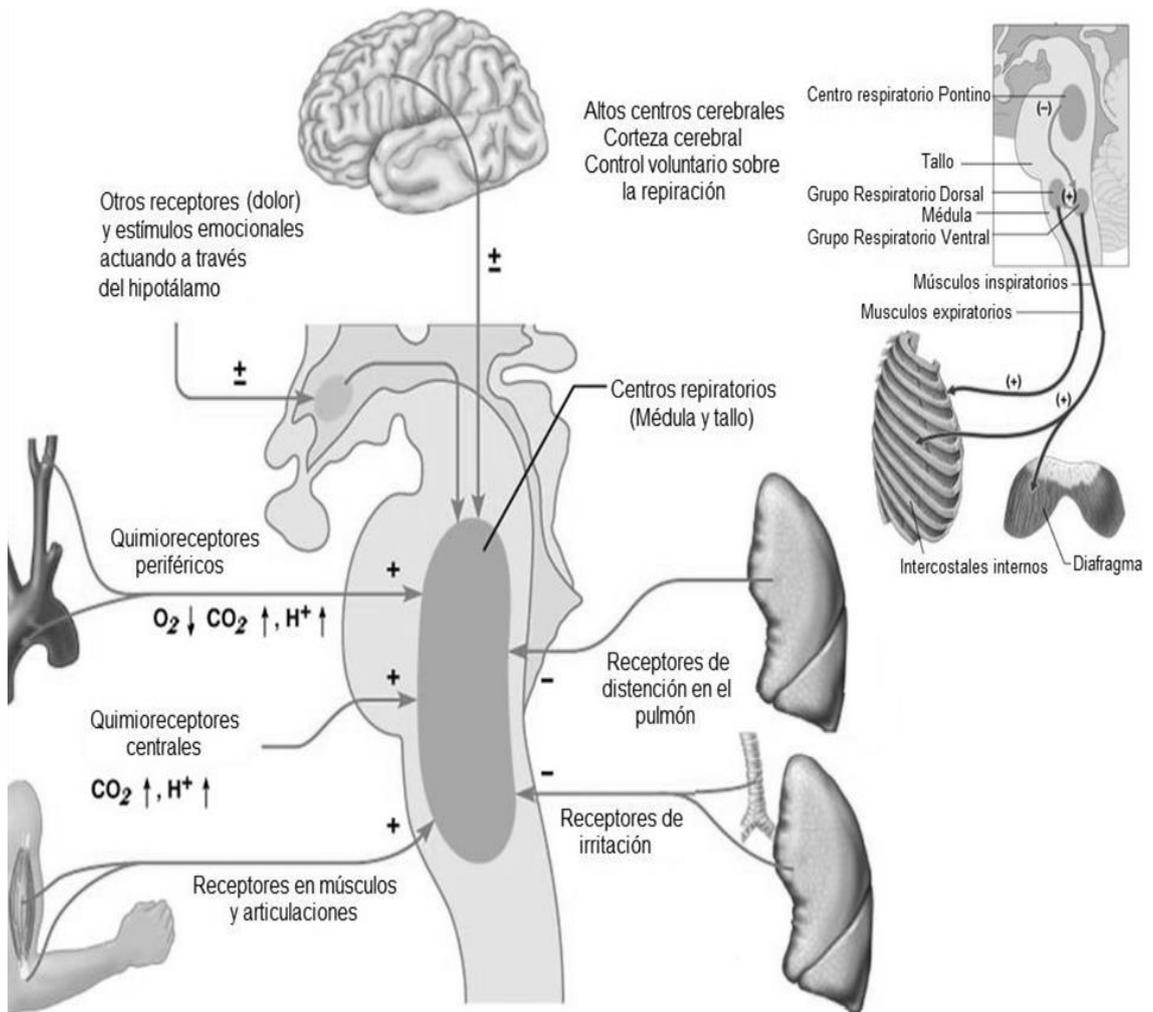


Fig. 2 Control neuronal de la respiración. (Copyright © Benjamin Cummings, Addison W. Longman, Inc.)

El estímulo se genera en el centro respiratorio conformado por diferentes grupos de neuronas; el grupo respiratorio dorsal que emite señales

inspiratorias rítmicas, el centro neumotáxico que determina la frecuencia respiratoria, el grupo respiratorio ventral que inicia la inspiración o espiración según las neuronas que sean estimuladas y el centro apnéusico cuya función es perpetuar el estímulo. Además, existe un área quimiosensible situada en la superficie ventral del bulbo raquídeo que responde a cambios en la presión de CO_2 e hidrogeniones. El control periférico está formado por quimiorreceptores localizados en los cuerpos carotídeos, aórticos principalmente y cambios en la presión arterial de O_2 son enviados a través de los nervios vago e hipogloso hacia el centro respiratorio. El control del tono muscular liso bronquial resulta de la interacción del sistema nervioso simpático y parasimpático; el estímulo de los receptores B_2 simpáticos produce broncodilatación con disminución de la resistencia y el estímulo de receptores colinérgicos parasimpáticos broncoconstricción y aumento de la resistencia al flujo de los gases (Fig.2) (4, 5).

1.3 Ventilación pulmonar

Es el proceso donde el gas es transportado desde la atmósfera hasta los alvéolos pulmonares y viceversa. El nivel de ventilación está regulado desde el centro respiratorio en función de las necesidades metabólicas, estado gaseoso y equilibrio ácido-base de la sangre y de las condiciones mecánicas del conjunto pulmón-caja torácica. En condiciones normales la respiración es un fenómeno automático y rítmico que tiene dos fases: inspiración y espiración, ambas forman el ciclo respiratorio. La inspiración es la entrada de un volumen de aire dentro de los pulmones y la espiración es la salida de un volumen de aire de similar cantidad pero de diferente composición (4, 6, 7).

1.4 Mecánica Ventilatoria

Se entiende por mecánica ventilatoria a las fuerzas que sostienen y mueven el pulmón y la pared torácica, así como los cambios volumétricos y de presión producidos en éstos (6). El pulmón es una estructura elástica que se colapsa y expulsa todo su aire por la tráquea si no existe una

fuerza que lo mantenga inflado. No hay un punto de fijación entre el pulmón y las paredes de la caja torácica, excepto en el lugar en el que se encuentra suspendido del mediastino por el hilio (8).

El movimiento de aire hacia el interior y exterior de los pulmones se debe a las diferencias de presión provocadas por los cambios en los volúmenes pulmonares y a las características físicas de la cavidad torácica y pulmón (distensibilidad y elasticidad), así como a la tensión superficial (4, 7).

Esto se produce por la acción de fuerzas generadas por los músculos respiratorios, las cuales ocasionan un cambio de volumen pulmonar y crean una diferencia de presión entre la atmósfera y los pulmones. En la fase inspiratoria la contracción del diafragma y los músculos intercostales externos hacen que la cavidad torácica se expanda y se genere un aumento del volumen intratorácico con la consecuente disminución de la presión en la misma cavidad, la cual se torna subatmosférica con lo que se crea un gradiente de presión en sentido atmósfera-alvéolo que produce el llenado pulmonar. En fase espiratoria el gradiente se invierte principalmente por acción de la elasticidad pulmonar que hace que la presión alveolar sea mayor que la atmosférica, durante esta lo músculos no intervienen (Fig.3) (8-10).

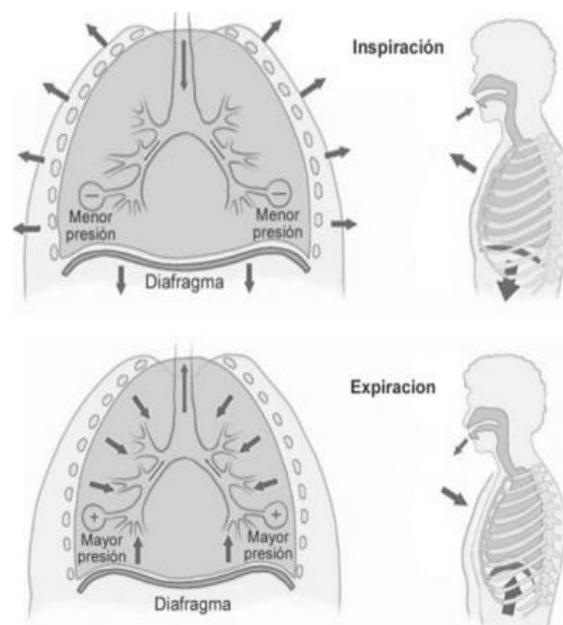


Fig.3 Mecánica ventilatoria durante la inspiración y expiración. (Tomado de www.aula2005.com)

1.5 Resistencias al flujo aéreo

La resistencia al flujo aéreo es el obstáculo que encuentra el aire para ventilar los pulmones, el 80% se presenta en las vías aéreas y el 20% en los tejidos (parénquima pulmonar). Las zonas de mayor resistencia al paso del aire se ubican entre la 5ª y 9ª generación de los bronquiolos y en la medida que disminuye la vía aérea hacia la periferia (2 mm de diámetro) la resistencia es mínima a nivel de los bronquiolos terminales (4, 6, 7, 11). Esta resistencia es provocada por el roce entre las moléculas del aire inspirado con las paredes de la misma, a esta resistencia se le denomina resistencia resistiva o, simplemente, resistencia (R_{aw}). Por otro lado, el parénquima también presenta una resistencia a la distensión llamada resistencia elástica y se debe a que toda la vía aérea se distiende y su radio aumenta, con lo que disminuye la resistencia al paso del aire de acuerdo a la ley de Poiseuille, por lo que la R_{aw} varía inversamente en relación con el volumen pulmonar, adoptando una curva lineal (12). Durante la inspiración el parénquima se distiende con el objeto de generar una presión subatmosférica y permite la entrada de aire desde el exterior. Además, se produce una dilatación de los bronquios, por lo que en su interior el volumen aumenta, la presión disminuye y por lo tanto la R_{aw} disminuye; mientras que durante la espiración, ocurre de manera inversa. Por esta razón, el valor de la R_{aw} es variable durante el ciclo respiratorio dado que el calibre de la vía aérea es mayor en la inspiración que en la espiración (13-15).

1.6 Características elásticas del tejido pulmonar.

En términos de presión y volumen la elasticidad se define como la proporción del cambio de presión con respecto al cambio en volumen del tejido pulmonar. Las características elásticas que hacen que el pulmón sea deformable se denominan elasticidad y distensibilidad las cuales dependen de la estructura fibro-elástica del parénquima pulmonar, tensión superficial en la interfase aire-líquido alveolar, tejido conectivo de vasos sanguíneos y bronquios, y contenido de sangre del lecho vascular pulmonar (7, 12).

Elasticidad. Es la propiedad de un cuerpo a volver a su estado original al ceder la fuerza que los estaba deformando. En la mecánica respiratoria la elasticidad mide los cambios de presión que se producen por cada unidad de cambio de volumen y representa la presión de retracción pulmonar (7, 12).

Distensibilidad. Es la capacidad que tienen los pulmones para expandirse y puede definirse como la modificación del volumen pulmonar por cada unidad de cambio de la presión transpulmonar (28).

La distensibilidad es la más utilizada en la clínica para evaluar la función pulmonar (7, 12), ya que detecta los cambios en la presión de las vías aéreas, presión transpulmonar, así como la presión pleural de la caja torácica, debido a que esta se da por la relación entre el incremento de volumen y el cambio de presión en las vías aéreas, estiramiento pulmonar y de la pared torácica (11, 12). La distensibilidad durante la ventilación puede ser dinámica y estática. La distensibilidad dinámica representa la capacidad que tienen los pulmones y la caja torácica para expandirse; mientras que la distensibilidad estática solo constituye la expansión del parénquima pulmonar (11, 15).

1.7 Presiones de la vía aérea

Durante la ventilación intervienen fuerzas que generan presiones cambiantes las cuales se miden en los ventiladores mecánicos o por espirometría. Las presiones de la vía aérea nos sirven para observar las alteraciones relacionadas con el flujo aéreo que cambian con los volúmenes y las capacidades del pulmón. Dentro de estas presiones se encuentran la presión pico (P_{pic}), media (P_{med}) y plateau (P_{Plat}) (Fig. 4) (8, 10).

Presión pico. Es la presión máxima generada en la vía aérea al final de la inspiración y depende del volumen tidal (V_T) y del flujo inspiratorio establecido. Representa la presión necesaria para vencer las resistencias friccionales al flujo que oponen las vías aéreas, el tubo endotraqueal y las resistencias elásticas del sistema respiratorio. Es un indicador de

sobredistensión alveolar y por lo tanto, un parámetro de riesgo para complicaciones (15).

Presión media. Es el promedio de las presiones a las que se ve expuesto el sistema respiratorio durante un ciclo ventilatorio y representa la presión necesaria para superar el retroceso elástico pulmonar. Se genera por la distribución del aire dentro del pulmón, hasta una situación de equilibrio pico. Se mide al final de una pausa inspiratoria de 2-3 segundos de duración, durante la cual el flujo es 0 (15).

Presión plateau. Es la presión que se produce cuando cesa el flujo al final de la inspiración y corresponde al momento en el que se mantienen e igualan las presiones entre las diferentes zonas pulmonares después de haberse alcanzado el nivel máximo de presión y se considera que es equivalente a la presión transalveolar. Se caracteriza por la ausencia de flujo y requiere el establecimiento previo de un tiempo de meseta. El valor de presión plateau indica la distensibilidad pulmonar (15).

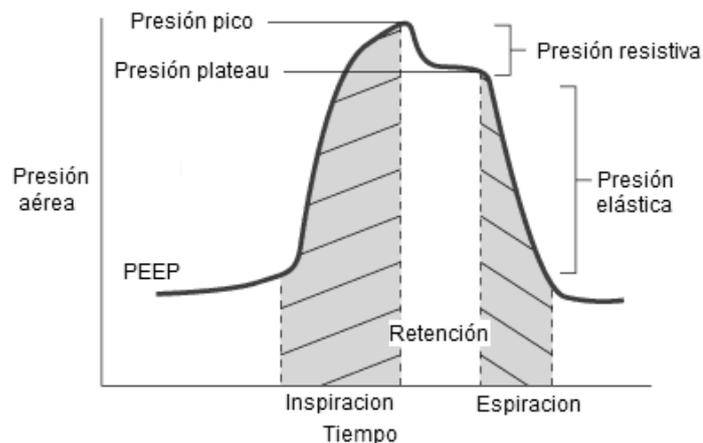


Fig.4 Presiones de la vía aérea. (Tomado de www.merckmanuals.com)

2. TRASPLANTE PULMONAR

2.1 Marco histórico

El antecedente del primer trasplante pulmonar (TP) se remonta a principios de la década de los 90's, cuando Carrel y Guthrie realizaron un trasplante heterotópico de pulmón como parte de sus experimentos en cirugía vascular (16, 17). Posteriormente en los años 40's Demikhov realizó los primeros trasplantes cardiopulmonares experimentales en animales (16). Sin embargo; hasta 1963 se realizó el primer TP en humanos y estuvo a cargo del Dr. James Hardy (en la universidad de Mississippi), el cual falleció por sufrir sepsis y falla orgánica múltiple a los 18 días postrasplante (16, 17). La siguiente década tuvo poca actividad, principalmente por las complicaciones asociadas a la cicatrización bronquial y a la toxicidad de fármacos inmunosupresores (principalmente esteroides). En la década de los 80's, surgió la ciclosporina A como inmunosupresor y el Dr. Joel Cooper de la Universidad de Toronto, después de estudiar los efectos de la inmunosupresión sobre la cicatrización bronquial y diferentes técnicas quirúrgicas para mejorarla; realizó en 1983 el primer TP exitoso, el cual tuvo una sobrevida de más de seis años (17).

En México, el primer TP se realizó en 1989 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por los doctores Patricio Santillán, Rogelio Jasso y Jaime Villalba, en un paciente con fibrosis pulmonar, quien sobrevivió 9 años (16, 18). En la actualidad el Centro Nacional de Trasplante en México, en su reporte del 2013, se han efectuado 7 trasplantes pulmonares durante 2012 (19) y de acuerdo al registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation, en su reporte de 2012, se reportaron 3519 trasplantes pulmonares en el mundo (20).

2.2 Indicaciones para el trasplante pulmonar

Existen diferentes patologías que afectan a los pulmones e interfieren con la ventilación y el intercambio gaseoso provocando insuficiencia respiratoria. Estas enfermedades de acuerdo a su fisiopatología se

clasifican en obstructivas, intersticiales, infecciosas y de origen vascular (Cuadro 1) (16, 17).

I. Neumopatía de origen obstructivo	II. Neumopatía de origen intersticial	III. Neumopatía de origen infeccioso	IV. Neumopatía de origen vascular
Enfisema / EPOC Enfisema / D α -1-A Bronquiolitis obliterante (retrasplante)	Fibrosis pulmonar idiopática Sarcoidosis Enfermedades del tejido conectivo Granuloma eosinófilo Enfermedad pulmonar ocupacional Neumonitis por hipersensibilidad Toxicidad por drogas Linfangioleiomiomatosis	Fibrosis quística Bronquiectasias	Hipertensión pulmonar primaria Hipertensión pulmonar secundaria con cardiopatía congénita (sx de Eisenmenger)
VEF ₁ < 25% predicho, no reversible y/o... PaCO ₂ => 55 mm Hg y/o... Cor pulmonale Preferencia sobre tratamiento con O ₂	Enfermedad sintomática y progresiva Función pulmonar anormal sin síntomas Capacidad vital < 60-70% predicho D _L CO < 50-60% predicho	VEF ₁ =/< 30% predicho o... VEF ₁ > 30 predicho L/min/m ² con internamientos frecuentes, descenso rápido VEF ₁ , hemoptisis masiva o caquexia PaCO ₂ > 50 mm Hg PaO ₂ < 55 mm Hg	NYHA III o IV Índice cardiaco < 2 Presión aurícula derecha > 15 mm Hg Presión arterial pulmonar media > 55 mm Hg

EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. D α -1A= Deficiencia de α -1 antitripsina. VEF1 = Volumen espiratorio forzado del primer segundo. DLCO = Capacidad de difusión de monóxido de carbono. NYHA = Clasificación funcional de la New York Heart Association. * Modificado de referencias.^{21,22}

Cuadro 1. Indicaciones para el trasplante pulmonar. (Tomado de Santillán-Doherty 2005).

Este tipo de pacientes para incrementar su sobrevida tienen como única alternativa de tratamiento el TP. Las principales indicaciones, según la International Society for Heart and Lung Transplantation en su reporte del 2012 son; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (34%), fibrosis pulmonar idiopática (23.2%), fibrosis quística (16,7%), deficiencia de alfa-1 antitripsina (6.1%), hipertensión arterial pulmonar idiopática (3.1%), bronquiectasias (2.8%), sarcoidosis (2.5%), retrasplante (1,5 %), otras causas (9.7%) (17, 20).

2.3 Contraindicaciones

El TP está contraindicado en enfermos que presenten infección por VIH, cirrosis hepática o infección activa por virus de hepatitis B o C, depuración de creatinina <50 mg/min, enfermedad ventricular avanzada o disfunción ventricular izquierda, neoplasias activas o historia de las mismas en los últimos 2-5 años según el caso, excepto cáncer basocelular y epidermoide de la piel así como en pacientes con

enfermedades sistémicas con afección a órganos blanco y farmacodependencias (incluido el alcoholismo) (Cuadro 2) (16, 17).

Absolutas:

Enfermedad extrapulmonar: riñón, corazón, hígado, sistema nervioso central.
Infección por VIH.
Enfermedad maligna activa en los últimos 2 años.
Antígeno positivo para virus B.
Serología para virus C positiva con evidencias histológicas de enfermedad hepática.
Enfermedad coronaria significativa no resuelta (salvo para trasplante de corazón pulmón).

Relativas:

Colonización con bacterias atípicas u hongos.
Requerimientos de corticoides elevados, equivalente a prednisona mayor o igual a 20 mg/día.
Pleurodesis o adherencia pleurales significativas.
Osteoporosis sintomática.
Enfermedad del sistema musculoesquelético severa.
Ventilación mecánica.
Índice de masa corporal mayor de 30 o menos de 19.
Dependencia a drogas, incluyendo tabaco y alcohol en los últimos 6 meses.
Problemas psicosociales.

Cuadro 2. Contraindicaciones del TP (Tomado de Ruíz 2007).

No obstante, también existen algunas contraindicaciones relativas como: enfermedades musculoesqueléticas severas, osteoporosis sintomática, desnutrición (<70% del peso ideal), u obesidad (>130% del peso ideal), tratamiento con corticoesteroides (>20 mg/día de prednisona), trastornos psiquiátricos y ventilación mecánica orotraqueal (Cuadro 2) (16, 17).

2.4 Tipos de trasplante

En la actualidad existen cuatro modalidades de TP: trasplante unilateral (un solo pulmón), trasplante bilateral doble o secuencial (ambos pulmones) y el trasplante corazón-pulmón (pulmones y corazón), así como el trasplante lobar (un solo lóbulo pulmonar) que aún se considera experimental (17).

El trasplante unilateral de pulmón es el más común y puede realizarse en pacientes con patologías restrictivas, obstructivas y con hipertensión pulmonar. Este tipo de trasplante, técnicamente consiste en la realización

de anastomosis a nivel de la arteria pulmonar, de un rodete de aurícula (para que se haga una sola luz para las venas pulmonares) y del bronquio principal. Además se realiza sin el apoyo de una bomba de circulación extracorpórea (17).

El trasplante bilateral doble o secuencial pulmonar se reserva para pacientes en quienes un solo pulmón resultaría insuficiente para mantener una buena función pulmonar o para aquellos en los que está contraindicado dejar uno de los pulmones enfermos (por mostrar fibrosis quística, infección pulmonar crónica o bronquiectasias). La técnica quirúrgica consiste en llevar a cabo una toracotomía anterior bilateral a través del quinto espacio intercostal con esternotomía transversa para posteriormente efectuar un trasplante unilateral en cada lado del tórax (17).

El trasplante de bloque cardiopulmonar se reserva para situaciones en las que hay enfermedad pulmonar y cardiopatía terminal. Este tipo de trasplante requiere de la utilización de circulación extracorpórea y se lleva a cabo mediante esternotomía media y consiste en realizar anastomosis termino-terminales de tráquea, aorta y cavas. Sin embargo para la realización de cualquier tipo de TP, los donadores y los receptores deben de cumplir con algunas características (17).

2.5 Características de los donadores

Actualmente, los parámetros utilizados para evaluar los pulmones donantes se basan en los antecedentes del donante, gasometría arterial, aparición de infiltrado en el estudio radiográfico de tórax, resultados de broncoscopia y el examen físico del pulmón al momento de la procuración. Estos parámetros intentan determinar la función y viabilidad de los pulmones, pero su precisión en la determinación del riesgo de lesión por reperfusión no es óptima. Sin embargo; en varios centros se han ampliado los criterios de selección de donadores para el uso de pulmones que no son ideales, debido a que los eventos que se presentan en el paciente donante antes de realizar la procuración tienen pocos efectos postrasplante.

En el cuadro 3 se muestran los criterios utilizados para establecer a los donadores ideales y criterios extendidos, así como algunos factores que se consideran contraindicaciones estrictas para la realización de trasplantes. Por otro lado es importante mencionar que la carencia de donadores en México es un gran problema y el pulmón es el órgano que menos se extrae de los donadores. Dos tercios de los pulmones de donadores se descartan por no cumplir con los criterios de selección, además de la presencia de otros factores como la tardanza en el diagnóstico de muerte cerebral, broncoaspiración, uso de ventilación mecánica y la presencia de infecciones pulmonares que complican la procuración pulmonar (16, 21, 22).

Criterios estándar	Criterios extendidos
Edad < 55 años, Compatibilidad ABO	Edad < 65 años
Radiografía de tórax normal (ausencia de infiltrados alveolares o intersticiales)	Infiltrados unilaterales → considerar uso de pulmón contralateral
PaO ₂ > 300 mm Hg a una FiO ₂ 1.0 y PEEP 5 cm H ₂ O	Oxigenación disminuida → evaluar posibles causas no-pulmonares (obesidad, atelectasia, derrame pleural, mala intubación, efecto de la altitud)
Ausencia de trauma torácico	Trauma unilateral → uso de pulmón contralateral
Ausencia de patología pulmonar concurrente	
Broncoscopia normal sin evidencia de salida de material gastrointestinal o secreciones purulentas	
Tinción gram de esputo sin microorganismos	Esputo positivo → profilaxis adecuada
Ausencia de antecedentes de cirugía torácica	
Índice tabáquico < 20 paquetes/año	IT > 20 paquetes/años → considerar uso si existe evidencia de falta de deterioro pulmonar

Cuadro 3. Criterios de selección para el donador de pulmón (Tomado de Santillán-Doherty 2005).

2.6 Características de los receptores

El paciente con enfermedad pulmonar terminal e insuficiencia respiratoria, debe ser evaluado por un neumólogo especialista en el área de TP, para que este pueda determinar si el paciente puede ser considerado candidato, así como descartar en la primera entrevista y exploración física inicial alguna contraindicación (18).

Los pacientes candidatos a someterse al TP deben de cumplir con estrictos criterios de selección para mejorar las probabilidades de

sobrevida y del éxito terapéutico. Para esto el paciente debe encontrarse en una etapa terminal de su enfermedad, ser dependiente de oxígeno y al mismo tiempo deben encontrarse en condiciones lo suficientemente buenas para tolerar el procedimiento.

En el cuadro 4 se presentan las guías internacionales utilizadas para seleccionar pacientes que puedan convertirse en receptores de un TP de acuerdo con la patología pulmonar subyacente originaria de su estado terminal (17, 18, 21).

-
1. Enfermedad pulmonar terminal
 2. Sobrevida estimada no mayor a 12-18 meses
 3. Ausencia de enfermedades sistémicas acompañantes
 4. Ausencia de enfermedad coronaria significativa
 5. Apego favorable al tratamiento
 6. Estabilidad psicológica sin adicciones
 7. Paciente ambulatorio con oxígeno según necesidad
 8. Sin necesidad de terapia a base de esteroides
 9. Trasplante unilateral:
 - a) Edad < 65 años
 - b) Sin enfermedad pulmonar crónica infecciosa (bronquitis crónica, bronquiectasias, fibrosis quística)
 - c) Enfermedad pulmonar obstructiva (enfisema), restrictiva (fibrosis pulmonar) o vascular (hipertensión pulmonar primaria)
 10. Trasplante bilateral:
 - a) Edad < 55 años
 - b) Enfermedad pulmonar crónica infecciosa (fibrosis quística, bronquiectasias, bronquitis crónica)
 - c) Enfermedad pulmonar obstructiva (enfisema) o vascular (hipertensión pulmonar primaria)
-

Cuadro 4. Característica de los receptores a TP (Tomado de Santillán-Doherty 2005).

2.7 Complicaciones del TP

El TP es una alternativa terapéutica que no se encuentra exento de complicaciones y en México uno de los principales problemas es la procuración del pulmón a trasplantar por la falta de donadores originada por una ausencia en la cultura para la donación de órganos. El deterioro pulmonar, durante el manejo previo a la toma de decisión sobre la donación de los órganos, se debe a que los pacientes con muerte cerebral son incapaces de proteger su vía aérea, por lo que a menudo cursan con broncoaspiración e infecciones y requieren ventilación mecánica (la cual puede originar o perpetuar una lesión). Otro problema

es la preservación pulmonar, ya que aún se encuentra limitada a un tiempo corto que rara vez excede las seis horas a pesar de utilizar soluciones especialmente diseñadas como la solución dextrans baja en potasio (SDBP). La cicatrización bronquial es otro obstáculo debido a que puede presentar estenosis o malacias. Finalmente las causas de mortalidad postrasplante que se relacionan a la falla primaria del injerto (FPI), secundaria al daño por isquemia reperusión (DPIR) (17).

Algunas de las complicaciones asociadas al trasplante pulmonar se muestran en el cuadro 5. Las complicaciones vasculares con relevancia clínica son muy raras ocurriendo en aproximadamente el 1 % de los pacientes. Los fármacos inmunosupresores, además de sus efectos adversos inherentes, predisponen a las infecciones (16).

<i>De la vía aérea</i>	Estenosis Bronquiomalacia Formación de tejido de granulación Dehiscencia
<i>Vasculares</i>	Estenosis de vena/arteria pulmonar Trombosis venosa
<i>Rechazo del injerto</i>	Agudo Crónico (Bronquiolitis obliterante)
<i>Lesión por isquemia-reperusión</i>	
<i>Relacionadas a fármacos inmunosupresores</i>	Infecciones Enfermedad linfoproliferativa postrasplante Osteoporosis Hipertensión arterial sistémica Insuficiencia renal Neurológicas Diarrea

Cuadro 5. Complicaciones del trasplante pulmonar. (Tomado de García-Covarrubias 2007)

3. DAÑO ASOCIADO A LA ASISTENCIA MECÁNICA VENTILATORIA

La asistencia mecánica ventilatoria (AMV) está asociada con grandes beneficios clínicos, sin embargo, no es del todo inocua y puede producir o perpetuar una lesión en los pulmones de donadores y lesión a órganos a distancia en el receptor, mediante la liberación de mediadores inflamatorios a la circulación sistémica contribuyendo al DPIR (8, 10, 23). Este fenómeno se produce tanto en los pulmones previamente sanos,

como en aquellos previamente dañados, sin embargo en los pulmones trasplantados aún no se ha descrito. Las variantes que comprende son: barotrauma, volutrauma, atelectrauma, biotrauma y efectos tóxicos causados por oxígeno (23).

Aunque la AMV en los donadores se realiza con estrategias de protección pulmonar, no se ha evaluado su efecto en la isquemia reperfusión, postrasplante inmediato y con preservación prolongada.

3.1 Mecanismos del daño por AMV

El mecanismo del daño por ventilación mecánica (DAMV) esta ocasionado por una repetida y excesiva tensión sobre el tejido pulmonar que deforma el fibroesqueleto, la microvasculatura pulmonar, pequeñas vías aéreas distales y tejidos yuxtaalveolares en las diferentes zonas del pulmón.

La sobredistensión es ocasionada por volúmenes altos (volutrauma) y flujos elevados (barotrauma) se presenta en las regiones ventiladas y puede inducir la ruptura de paredes alveolares, liberación de citocinas inflamatorias, aumento de la permeabilidad vascular y edema pulmonar (8, 10, 23). La apertura y cierre repetidos de bronquios y alvéolos, ocasionado por frecuencias elevadas y el uso presiones positivas al final de la espiración (PEEP) bajas (atelectrauma), resultan en fuerzas mecánicas perjudiciales con deterioro de la función del surfactante secundario a grandes cambios en el área de la superficie alveolar. El uso de FiO₂% elevadas promueven la producción de especies reactivas de O₂ (ERO) las cuales inducen fenómenos de apoptosis del epitelio alveolar y daño a membranas celulares. Esta deformación junto al estrés oxidativo da lugar a la activación principalmente de macrófagos y a través de la producción de IL-8, las células inflamatorias reclutadas amplifican la respuesta inflamatoria dentro del tejido pulmonar. Si los fenómenos de estiramiento alcanzan un nivel suficiente se produce ruptura de paredes alveolares y capilares pulmonares, produciendo una mayor cantidad de mediadores inflamatorios los cuales pueden pasar a la circulación sistémica (23).

3.2 Biotrauma y su efecto sistémico

El pulmón es un órgano metabólicamente activo y abierto al ambiente por donde pasa virtualmente toda la circulación sistémica, durante el DAMV se liberan mediadores inflamatorios; tromboxanos, leucotrienos, factor activador de plaquetas (FAP), factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina (IL) 8 e IL-6 a nivel local y de aquí a circulación sistémica por fenómenos de translocación. Los mediadores promueven la activación de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) y la migración de las células inflamatorias al tejido pulmonar amplificando el proceso inflamatorio contribuyendo al biotrauma. Los mediadores inflamatorios y la translocación de bacterias (o de sus productos) desde los espacios aéreos a la circulación sistémica tienen efecto no sólo en el pulmón sino que también pueden provocar lesión en órganos a distancia el cual se ha observado en un incremento en el índice apoptótico de células epiteliales tubulares renales y vellosidades intestinales provocando a su vez una falla orgánica múltiple (Fig.5) (8, 10, 23).

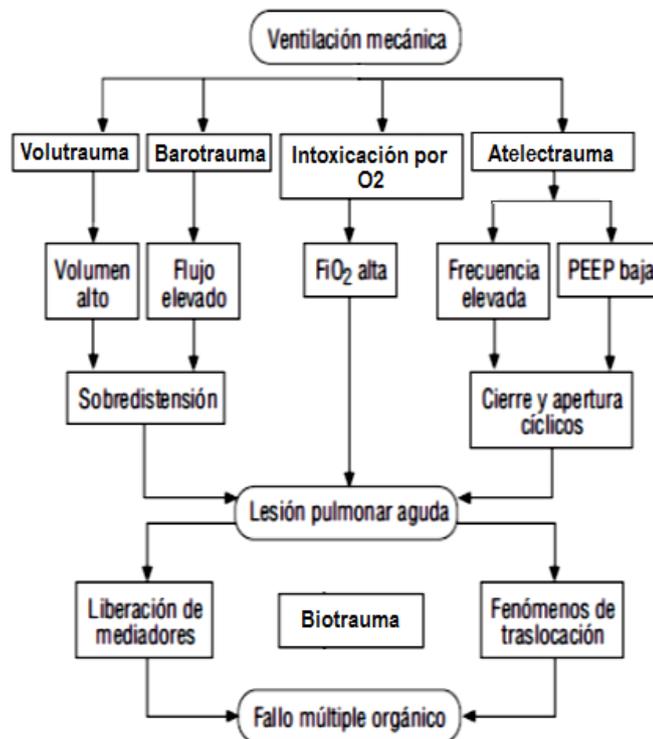


Fig.5 Mecanismo básico del biotrauma (Tomado de Gordo 2006).

4. DAÑO PULMONAR POR ISQUEMIA REPERFUSIÓN

Desde 1983, el TP se ha convertido en el pilar de la terapia para la mayoría de las enfermedades de pulmón en fase terminal y a pesar de los avances en la gestión de los donadores, preservación pulmonar, técnicas quirúrgicas y cuidados posoperatorios, el DPIR continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. Se estima que el DPIR se produce en 15% a 20% de los pacientes con TP con una mortalidad que va del 40% al 60%, ya que predispone a la FPI (22, 24, 25).

EL DPIR se presenta dentro de las primeras 72 horas después del TP y se caracteriza por el daño alveolar no específico, edema pulmonar e hipoxemia. Sin embargo; los signos pueden variar desde leve hipoxemia asociada a unos infiltrados en la radiografía de tórax hasta un cuadro similar al síndrome de disfunción respiratoria aguda (SIRA) (22).

El mecanismo por el cual se produce el DPIR es multifactorial, sin embargo en varios trabajos experimentales se ha demostrado que el DPIR se asocia a la preservación pulmonar como mecanismo fundamental de la lesión del injerto. No obstante, estudios clínicos de TP sugieren que hay factores adicionales los cuales pueden ser importantes en la etiología de esta patología. Dentro de estos factores se encuentran; lesiones previas del donador, muerte cerebral, AMV prolongada y la susceptibilidad a las infecciones sistémicas o intrapulmonares (26), que provocan una inflamación subclínica con altos niveles de IL-8 en los pulmones del donador, las cuales al ser trasplantados pueden predisponer al DPIR y a la FPI. A pesar de esto, la importancia de estos factores que se presentan en los donadores solo se han investigado a posteriori y a través de técnicas epidemiológicos (22, 26).

4.1 Preservación pulmonar

La preservación se refiere a los métodos y estrategias utilizadas para mantener la integridad morfológica, funcional y bioquímica de un órgano o tejido durante el proceso previo al trasplante. En estudios clínicos se ha observado que el tiempo de isquemia ideal para que el pulmón se mantenga funcional una vez trasplantado, oscila entre 4-6 horas (27) sin

embargo la procuración a distancia (lejos del sitio en el que se llevará a cabo el trasplante) requiere de la ampliación de este tiempo de isquemia (12-24 horas) (28). Para incrementar la viabilidad pulmonar con grandes periodos de isquemia se han utilizado diferentes métodos y soluciones de preservación. Entre los métodos utilizados sobresale la implantación inmediata (transportando al donador hasta el lugar donde se localiza el receptor); perfusión hipotérmica de la arteria pulmonar con almacenamiento hipotérmico (método más utilizado) (29). Mientras que de las soluciones la única diseñada para la preservación pulmonar y que ha mostrado buenos resultados es la SDBP (Perfadex), la cual es de tipo extracelular y contiene una molécula de alto peso molecular (dextrano), que actúa como agente oncótico que mantiene el agua dentro del compartimiento intravascular y disminuye el edema. También reduce la agregación eritrocitaria y plaquetaria; además de que tiene un bajo contenido en glucosa, el cual es suficiente para mantener el metabolismo celular durante la hipotermia (30). Por otro lado sus bajas concentraciones de potasio han mostrado tener efecto benéfico sobre el daño endotelial (31). Sin embargo; la preservación se asocia con una serie de eventos como el estrés oxidativo, inactivación de la bomba de sodio, sobrecarga de calcio intracelular, liberación de hierro, inducción de la muerte celular, expresión de moléculas en la membrana de la superficie celular y liberación de mediadores proinflamatorios que con el tiempo se activarán en los leucocitos del receptor tras la reperfusión (22).

4.2 Mecanismos moleculares del DPIR

El DPIR es un fenómeno que involucra daño endotelial y epitelial, el cual es el responsable de activar diferentes mecanismos moleculares que implican al sistema del complemento, citocinas y especies reactivas de oxígeno (ERO). El sistema del complemento se activa por el estrés quirúrgico y la reperfusión del órgano isquémico, y la isquemia estimula la producción y liberación de citocinas y mediadores proinflamatorios. Estos mediadores activan a los leucocitos y promueven la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio. Por otro lado el restablecimiento del flujo sanguíneo al injerto isquémico también estimula la producción de

ERO, que pueden dañar las membranas celulares a través de la peroxidación de lípidos y células endoteliales principales para la interacción de leucocitos. Aunque la ráfaga de ERO inician el proceso, la interacción leucocito-endotelial es responsable de continuar la lesión. Los leucocitos, en particular, los neutrófilos activados por el complemento son atraídos al endotelio por las moléculas de adhesión e inmediatamente se inicia el proceso de adherencia y transmigración. Durante la migración, los neutrófilos activados atraviesan la barrera endotelial, degranulan, liberan proteasas, colagenasas, lipoxigenasas y mieloperoxidasas, las cuales dañan la integridad del endotelio y tejido parenquimatoso, que conduce a edema, trombosis y en última instancia a la isquemia de los tejidos y la muerte celular (22, 32).

4.3 Papel de las citocinas en el DPIR

Durante la ventilación e isquemia reperfusión las células pulmonares dañadas, así como las inflamatorias producen y liberan mediadores de la inflamación, citocinas e interleucinas, las cuales 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 (22, 33). En el cuadro 6 se mencionan la fuente y función principal de las principales citocinas involucradas en el DPIR en el TP (34).

Citocina	Célula que la produce principalmente	Función
TNF- α	Macrófagos y linfocitos	Proinflamatoria
IFN- γ	Linfocitos	Proinflamatoria
PAM-1	PMN y células epiteliales	Quimiotaxis de macrófagos
IL-1	Macrófagos y fibroblastos	Proinflamatoria
IL2	Linfocitos	Proliferación LT
IL-6	Macrófagos, células epiteliales y endoteliales	Proinflamatoria
IL-8	Macrófagos, células epiteliales y fibroblastos	Quimiotaxis de neutrófilos
IL-10	Macrófagos y linfocitos	Antiinflamatoria
IL-12	Macrófagos	LT activados
IL-18	Macrófagos	LT activados

Cuadro 6. Citocinas involucradas en el DPIR en el TP (Modificado de De Perrot 2007).

En el pulmón, las interleucinas son producidas por macrófagos alveolares, neumocitos, células endoteliales, fibroblastos y por células locales como neutrófilos, linfocitos y plaquetas que llegan al pulmón como respuesta a un estímulo local o sistémico (35).

En la literatura se ha descrito que en el DPIR hay sobreexpresión de interleucina 8 (IL-8) durante la isquemia y a las 2 horas postrasplante (PTP), lo cual promueve la expresión de TNF- α e interferón (IFN)- γ por parte de los neutrófilos pulmonares activados y el consiguiente daño endotelial y la muerte de los pacientes (26, 36); sin embargo su papel en la AMV y su correlación con el DPIR no se ha reportado.

5. INTERLEUCINA 8

5.1 Características y funciones biológicas

La IL-8 es una proteína no glicosilada de 6-8 kDa, formada por 72 aminoácidos con estructura tridimensional compuesta por dos subunidades idénticas (dímero). Es miembro de la superfamilia de las β -Tromboglobulinas y pertenece a la familia de las quimiocinas (37-39). Esta tiene varios nombres: Quimiocina CXCL8; Factor quimiotáctico macrófago derivado; Factor quimiotáctico neutrófilo monocito derivado; IL-8; Péptido activador de neutrófilo linfocito derivado; Péptido activador de neutrófilo monocito derivado, entre otros (39, 40).

La IL-8 está implicada en diferentes procesos fisiológicos y patológicos; forma parte de sistema inmune humoral y su función principal es iniciar y amplificar las reacciones inflamatorias agudas por su efecto quimiotáctico de células inflamatorias al sitio de lesión. Promueve la producción de IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, induce la síntesis del FAP en los neutrófilos y activa a la lipoxigenasa para la formación de leucotrienos (39, 41). Participa en el proceso de angiogénesis así como en enfermedades con un componente inflamatorio crónico y degenerativo como el cáncer. Induce la quimiotaxis y migración de fibroblastos por lo tanto puede afectar a la progresión de la fibrosis (42).

5.2 Quimiotaxis y migración de PMN

La IL-8 es responsable de la migración quimiotáctica y la activación de los neutrófilos y otros tipos celulares como monocitos, linfocitos, basófilos y eosinófilos; es producida principalmente por el macrófago alveolar, células endoteliales, fibroblastos y células epiteliales pulmonares en respuesta a un estímulo inflamatorio (43-45). La IL-8 promueve el reclutamiento de neutrófilos al estimular la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y con esto facilita su diapédesis a través de las paredes de los vasos sanguíneos; la migración se desde el espacio vascular hacia el espacio intersticial y alveolar mediante concentración de gradientes quimiotácticos establecidos (38, 39, 42, 43, 45, 46). Es importante mencionar que la activación de los leucocitos se presenta tanto en la fase temprana de la reperfusión, como en la tardía. Durante la fase temprana dicha activación depende de las características del donador; mientras que en la tardía, la cual ocurre dentro de las 24 horas y depende de los factores del receptor. Durante la isquemia se activa, en el pulmón donador, el macrófago alveolar y produce citocinas que van a activar a las células de receptor posterior a la reperfusión para inducir el DPIR (Fig.6)(24).

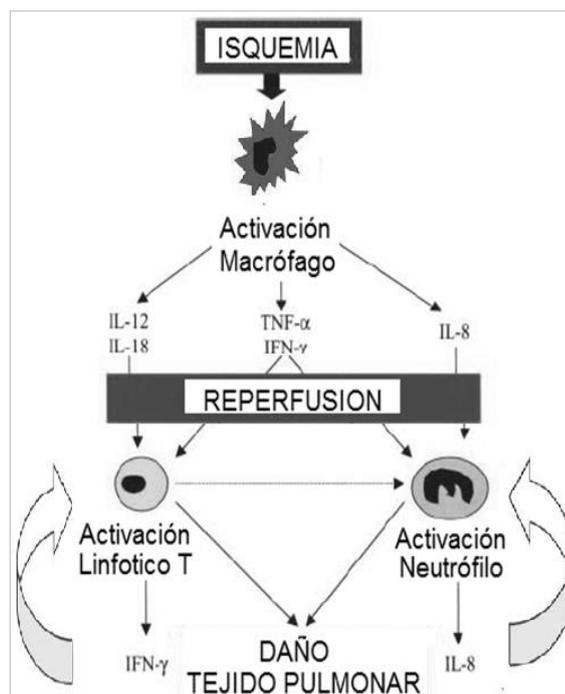


Fig.6 Daño por Isquemia-Reperfusión (Tomado de De Perrot 2007)

Los efectos biológicos de la IL-8 se regulan a través de receptores acoplados a proteína G que presentan siete dominios transmembrana. Se han descrito dos subtipos de receptores, CXCR1 y CXCR2. El primero se une principalmente a IL-8 con alta afinidad, mientras que el CXCR2 se une a IL-8 y otras quimiocinas. Debido a la desensibilización e internalización de CXCR2 se producen más rápido que la desensibilización de CXCR1 a una concentración inferior de CXCL8, CXCR1 puede jugar un papel importante en entornos tales como la inflamación aguda, donde los niveles más elevados de IL -8 pueden estar presentes (38-40).

Una de las propiedades de la IL-8 es la variación de sus niveles de expresión, normalmente, se secreta en mínimas cantidades, sin embargo su producción es inducida rápidamente por una amplia gama de estímulos que abarcan citoquinas pro-inflamatorias (TNF e IL-1), bacterias, productos virales y estrés celular. Algunos estímulos, como la IL-1 o TNF, estimulan la producción por más de 100 veces, mientras que otros, tales como ciertas bacterias o factor de crecimiento epidérmico de cinco a diez veces (39, 43, 44).

II. JUSTIFICACIÓN

El TP es la única opción de tratamiento que existe para personas con enfermedades pulmonares terminales. Durante este proceso pueden presentarse diferentes complicaciones y una de las más importantes son las asociadas al DPIR debido a su mortalidad postoperatoria elevada.

El DPIR es causado por una lesión en la membrana alvéolo-capilar (endotelio vascular) la cual es originada por una respuesta inflamatoria producida posiblemente durante la AMV, isquemia (preservación) y reperfusión (postrasplante). Este daño provoca la liberación de mediadores inflamatorios, infiltrado de células inflamatorias, daño a la membrana alvéolo-capilar y edema que predisponen a la FPI.

Uno de los mediadores liberados es la IL-8, la cual juega un papel importante durante la respuesta inflamatoria debido a que es un potente factor quimiotáctico activador de neutrófilos y monocitos. Estas células migran al pulmón amplificando y promoviendo la respuesta inflamatoria y el daño a la membrana alvéolo-capilar.

En la actualidad solo hay estudios que reportan la producción y expresión de IL-8 durante la isquemia-reperfusión (isquemia caliente) pero no durante la AMV previa y posterior al TP. Por esta razón en este estudio, se propone evaluar la producción y expresión de IL-8 como un marcador de daño pulmonar durante la AMV, TP inmediato y con preservación prolongada, que permita aplicar tratamientos y/o medidas terapéuticas que eviten o disminuyan el DPIR en los pacientes trasplantados de pulmón.

III. HIPOTESIS

La AMV, isquemia y reperfusión promueven daño a la membrana alvéolo-capilar, producción y expresión de IL-8, así como edema pulmonar y cambios en la mecánica ventilatoria, hemodinamia, gasometría, morfología y radiología postrasplante, entonces el someter un pulmón a preservación por 6 horas incrementará la producción y expresión de IL-8 e inducirá cambios asociados a DPIR en un modelo TP pulmonar experimental porcino.

IV. OBJETIVOS

1. Objetivo general

Evaluar la producción y expresión de IL-8 durante la AMV, isquemia caliente, preservación, reperfusión y postrasplante, así como los cambios en la mecánica ventilatoria, hemodinamia, gasometría, radiología y cambios macroscópicos e histológicos en cerdos sometidos a TP experimental.

2. Objetivos específicos

- Evaluar los hallazgos en la mecánica ventilatoria, hemodinamia y gasometría.
- Evaluar los cambios radiográficos pulmonares al final de la AMV, postrasplante y al final del estudio.
- Cuantificar la producción de IL-8 en suero durante la AMV, reperfusión y postrasplante.
- Cuantificar la producción de IL-8 en el LBA basal, postrasplante y 5 horas postrasplante.
- Evaluar la expresión de IL-8 en tejido pulmonar al final de la AMV, durante la preservación y postrasplante.
- Relacionar la producción y expresión de la IL-8 con los hallazgos en la mecánica ventilatoria, hemodinamia y gasometría.
- Evaluar los cambios macroscópicos, gravimétricos y microscópicos al final de la AMV, antes de la procuración pulmonar, durante la preservación y postrasplante.

V. MATERIAL Y METODOS

1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y experimental, aprobado por el comité de bioética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER-ICV) y la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México (FMVZ-UNAM).

2. Recursos

El financiamiento de esta investigación fue otorgado por el INER-ICV y los procedimientos quirúrgicos se realizaron en los quirófanos del Departamento de Cirugía Experimental con la participación de los investigadores y técnicos del Departamento. El proceso de muestras se realizó en el Laboratorio del Departamento de Cirugía Experimental y las muestras de tejido pulmonar en el Departamento de Investigación en Morfología con ayuda del personal.

3. Animales de experimentación

Se utilizaron 30 cerdos Landrace clínicamente sanos, con un peso entre 20-22 kg, sin importar sexo. Los animales de experimentación fueron manejados de acuerdo a las Especificaciones Técnicas para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Norma Oficial Mexicana (47) y la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals de los Estados Unidos de América (48).

4. Criterios de inclusión

Se incluyeron cerdos clínicamente sanos, que no presentaron signos de enfermedad respiratoria desde su llegada al bioterio del INER "ICV" hasta antes de realizar el procedimiento quirúrgico.

5. Criterios de exclusión

Los animales con signos clínicos de cualquier enfermedad previos al procedimiento quirúrgico fueron excluidos del estudio.

6. Criterios de eliminación

Animales que debido al procedimiento presentaron signos de sufrimiento que no se mitigó mediante las medidas de control del dolor fueron objeto de terminación del estudio.

7. Grupos de estudio

De los 30 cerdos utilizados a 5 cerdos se les realizó pinzamiento del hilio pulmonar izquierdo para producir isquemia caliente (IC) y a los 10

animales restantes se les realizó un alotrasplante de pulmón izquierdo (API) con diferentes tiempos de preservación a 4°C utilizando SDBP. Los grupos de estudio quedaron de la siguiente manera:

Grupo I (n=5): IC durante 45 min.

Grupo II (n=5): API inmediato preservado en SDBP a 4°C.

Grupo III (n=5): API preservado por 6 horas a 4°C con SDBP.

Los receptores estuvieron bajo un esquema triple de inmunosupresión 24 horas antes del trasplante, se les administró tacrolimus (Framebin, Pisa, Guadalajara, México) (0.15 mg/kg PO), así como azatioprina (Azatrim, Lemerin, Huichapan, México) (2mg/kg PO) y previo al procedimiento quirúrgico succinato sódico de metil prednisolona (Solumedrol, Fizer, D.F. México) (30 mg/Kg IV).

8. Procedimiento anestésico

Todos los cerdos se sometieron a 12 horas de ayuno para sólidos y 6 horas para líquidos. La anestesia se indujo con una mezcla de tiletamina zolecepam (Zoletil, Virbac, Carros, Francia) (4 mg/kg IM) y se les colocó un catéter en la vena auricular marginal para tener una vía permeable. Posteriormente se conectaron a un monitor de signos vitales, (Datacospe Passport, New Jersey, USA), se les administró propofol (Recofol, Bayer, Turku, Finlandia) (6 mg/kg IV) para inducirlos a un plan anestésico adecuado, se intubaron con una cánula orotraqueal del número 8 (Baxter, California, USA) y la anestesia se mantuvo con isoflurano al 2% (Soflorane, Pisa, Guadalajara, México). Finalmente se les aplicó como analgésico ácido tolfenámico (Tolfedine, Vetoquinol, Lure Cedex, Francia) (2mg/kg IM) y tramadol (Tradol, Grünenthal, D.F., México) (2mg/kg IM).

9. Asistencia mecánica ventilatoria.

Una vez intubados todos los animales incluidos en el estudio, se conectaron a un ventilador mecánico (AVEA, Vyasis Respiratory Care Inc. Palm Spring, USA) (Fig.12) y fueron ventilados en modo controlado por volumen utilizando una frecuencia de 25 respiraciones/minuto, volumen

corriente (VT) de 10 ml/kg, fracción inspirada de O₂ (FiO₂) de 50-70 % dependiendo de la saturación arterial de O₂ (SaO₂), trigger de 2, PEEP de 5, relación inspiración: expiración de 1:2 y flujo inspiratorio (15-30 l/min) (Fig. 7).



Fig.7 Muestra el cerdo bajo anestesia general conectado al ventilador mecánico.

10. Cateterismo arterial y venoso

Para la toma de muestras y medición de parámetros hemodinámicos, a todos los animales se les realizó un incisión paramedial en la región cervical, se localizaron y disecaron la vena yugular y la arteria carótida derecha. En la yugular se introdujo un catéter de termodilución 5F de diámetro (Swan Ganz, Standard Thermodilution Balloon Catheter, Edwards Lifesciences, Quebec, Canadá) el cual se conectó al monitor de signos vitales, posteriormente se dirigió hasta la arteria pulmonar (AP) para el registro de las presiones de la misma y la presión venosa central. Este catéter también fue conectado a una computadora de gasto cardiaco (GC) (Hemodynamic Profile Computer Spectramed model SP-1445, USA), con el que se calculó GC y las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas. En la carótida se colocó un catéter de polivinilo de una sola luz (Cordis Corp, Johnson & Johnson, Boston, USA) el cual también se conectó al monitor de signos vitales para el registro de los parámetros hemodinámicos sistémicos.

11. Técnica quirúrgica del Donador

Se realizó esternotomía media (Fig. 8 A y B), se disecaron y seccionaron las venas ácigos derecha e izquierda, se disecaron y refirieron las venas cavas y la tráquea, se continuó con la disección del tronco de la AP y aorta. Acto seguido se administró 28 UI/kg de heparina, después se colocó una jareta con polipropileno de 4-0 (Prolene, Ethicon, USA) en el tronco de la AP y se introdujo un catéter para iniciar la perfusión y lavado de ambos pulmones con SDBP a 4° C con una presión de 20 cmH₂O a dosis de 20 ml/kg (Fig.9-C). Iniciada, la perfusión del pulmón izquierdo se ligaron y seccionaron las cavas, aorta en su salida del corazón, se hizo un corte en la orejuela izquierda para liberar la solución de perfusión. Inmediatamente después se pinzó y se seccionó la tráquea, se extrajo el bloque cardiopulmonar (Fig.9-D) y *ex vivo* se disecaron y seccionaron la AP izquierda, venas pulmonares izquierdas e incluyendo un rodete de aurícula izquierda y bronquio principal izquierdo.

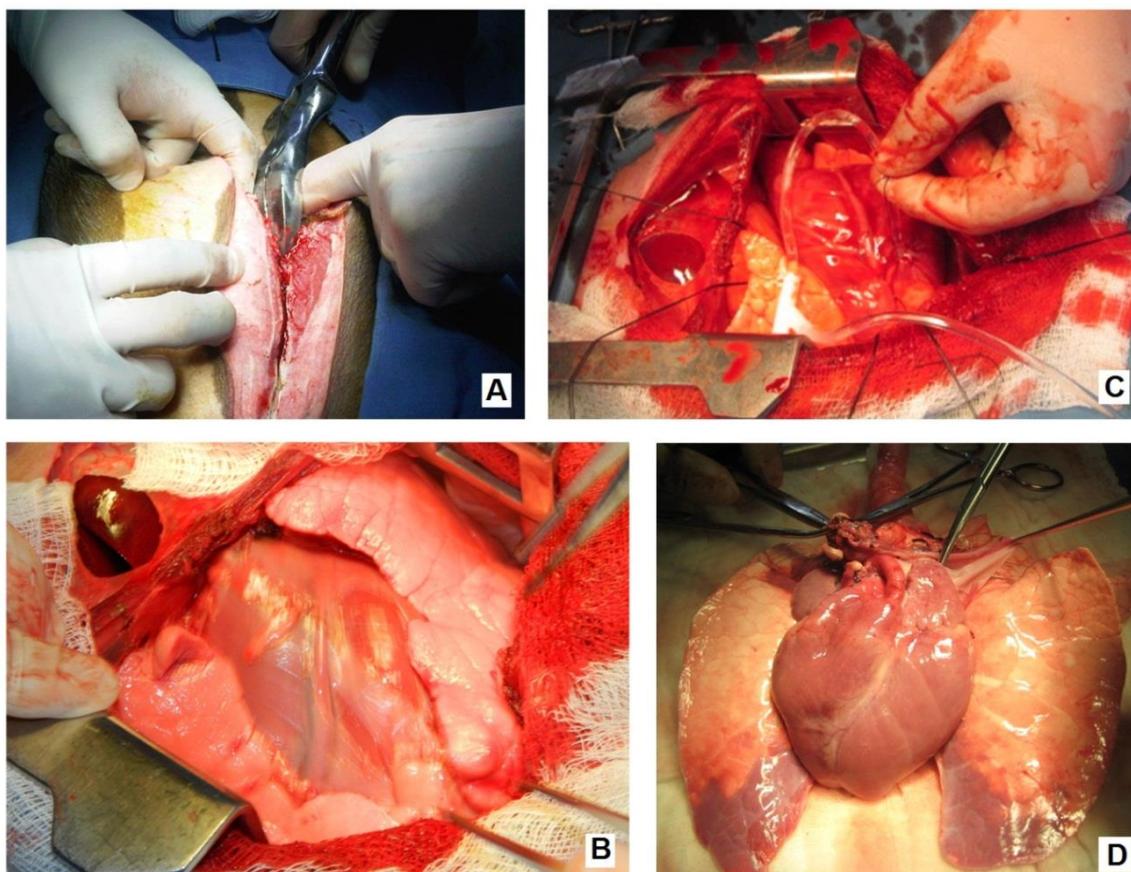


Fig.9 Técnica de procuración pulmonar: A) y B) Esternotomía. C) Colocación de catéter en el tronco de la arteria pulmonar. D) Disección *ex vivo* del bloque cardiopulmonar.

Posteriormente el pulmón se colocó en un recipiente estéril, el cual se llenó con SDBP hasta cubrir el órgano, se cubrió con gasas estériles y se mantuvo en refrigeración a 4°C. En otro recipiente y con las mismas condiciones se colocó el pulmón derecho para tomar muestras durante la preservación.

12. Técnica quirúrgica del Receptor

A través de una toracotomía izquierda a nivel del 5to espacio intercostal, se expuso y disecó el hilio pulmonar izquierdo. Posteriormente se pinzó la AP izquierda, venas (mediante la colocación de una pinza de Satinzky sobre la aurícula izquierda sin ocluir las venas pulmonares derechas) y bronquio izquierdo. En el grupo I (Isquemia caliente) se dejó el pinzamiento por 45 min y se retiraron las pinzas (Fig.10).

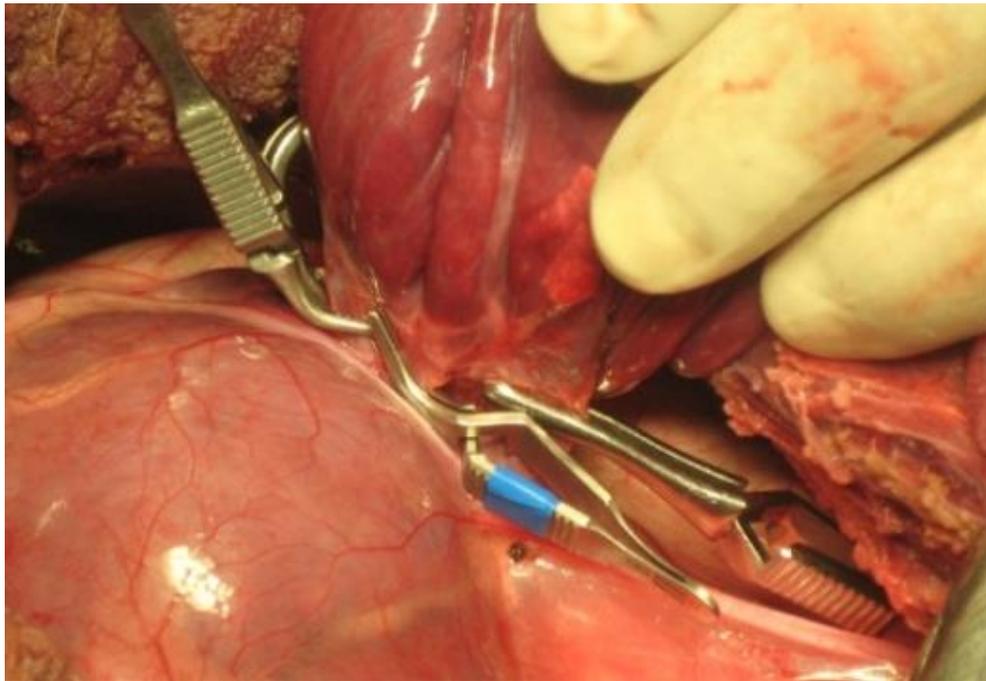


Fig.10 Pinzamiento del hilio pulmonar izquierdo.

Mientras que en el grupo II y III se llevó a cabo la neumonectomía. En ambos grupos, las venas pulmonares se seccionaron longitudinalmente para comunicarse entre sí y formar una sola luz (rodete) (Fig. 11).

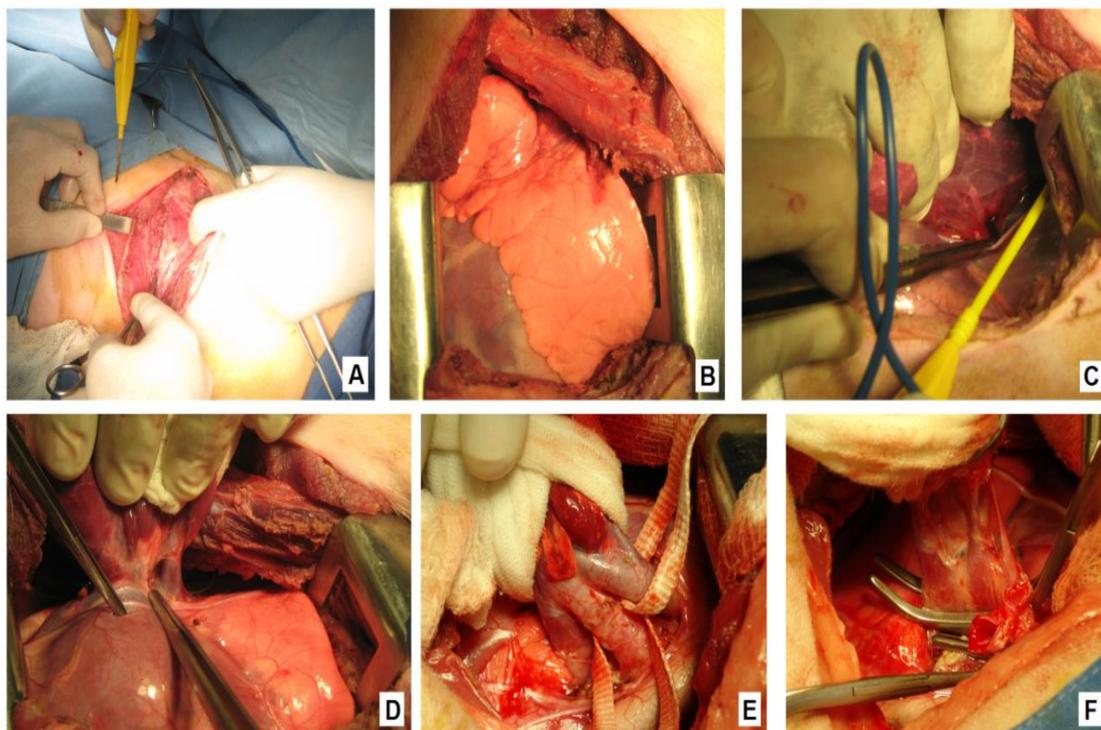


Fig.11 Técnica de neumonectomía. A) Toracotomía. B) Exposición del pulmón izquierdo. C) Corte del ligamento diafragmático pulmonar. D) Disección de las venas pulmonares. E) Referencia de arteria, bronquio y venas pulmonares. F) Pinzamiento de la orejuela.

Concluida la neumonectomía se inició con la anastomosis del rodete de aurícula izquierda con surgete continuo y material de sutura no absorbible 4 ceros (Prolene, Ethicon, New Jersey, USA), se continuó con la anastomosis de la AP con el mismo patrón, así como el material de sutura y se inició la reperfundión.

Posteriormente se realizó la anastomosis bronquial con surgete continuo para la parte membranosa y puntos separados en la parte cartilaginosa con material absorbible 4 ceros (PDS, Ethicon, New Jersey,USA), se retiró la pinza del bronquio y el pulmón se ventiló hasta que no hubiera aparentes zonas de atelectasia (Fig.12).

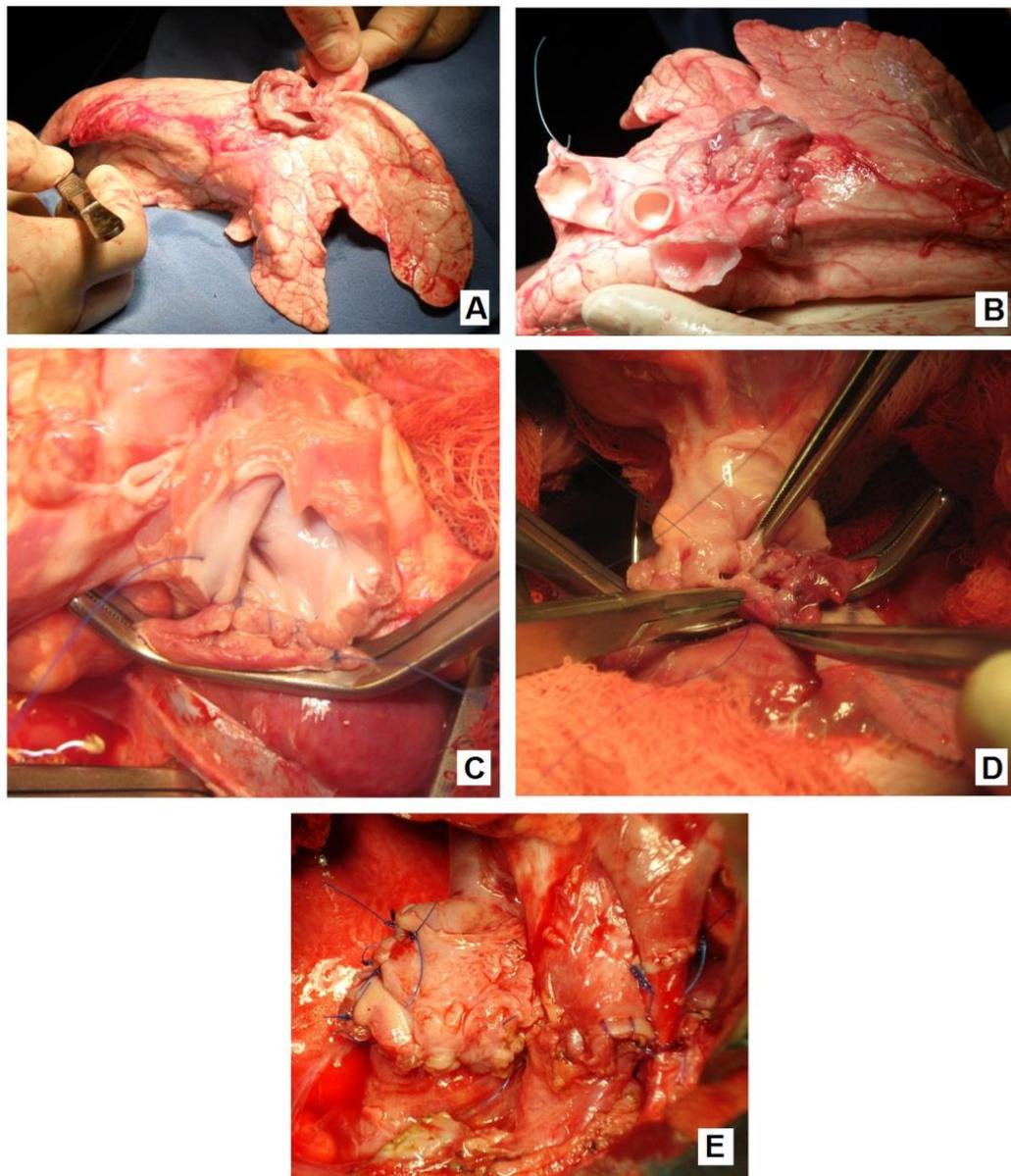


Fig.12 A) y B) Pulmón procurado. C) y D) Anastomosis de la aurícula. E) Anastomosis de aurícula bronquio y arteria.

13. Evaluación

Se realizó evaluación de la mecánica ventilatoria, hemodinamia, gasometría, evaluación radiológica y determinación de la expresión de IL-8 en suero, lavado bronquioalveolar y tejido pulmonar. Al concluir el estudio los animales fueron sometidos a eutanasia por sobredosis de pentobarbital sódico (50 mg/kg IV) (Anestosal, Pisa Agropecuaria, Hidalgo, México) y se llevó a cabo evaluación macroscópica, gravimétrica y microscópica del tejido pulmonar.

13.1 Mecánica ventilatoria

En el donador se realizó evaluación de la mecánica ventilatoria al inicio de la AMV, 30, 60, 90 y 120 min; mientras que en el receptor al inicio de la misma, durante la isquemia, inmediatamente PRP y cada 30 min hasta completar las 5 horas del estudio. Los parámetros que se evaluaron fueron: el volumen tidal (VT), volumen minuto (VM), flujo máximo (FM), distensibilidad en estática (*Cstat*), distensibilidad en dinámica (*Cdyn*), presión pico (Ppic), presión media (Pmed), presión plateau (Pplat) y las resistencias pulmonares (*Raw*).

13.2 Hemodinamia

La valoración hemodinámica tanto en donadores como en receptores se realizó en los mismos tiempos que la mecánica ventilatoria y se evaluó la frecuencia cardíaca (FC), gasto cardíaco (GC), presión arterial media (PAM), presión media de arteria pulmonar (PMAP), presión capilar pulmonar (PCP), presión venosa central (PVC), resistencia vascular pulmonar (RVP), resistencia vascular sistémica (RVS) y corto circuito (Qs-Qt).

13.3 Gasometría

La evaluación gasométrica se hizo en los mismos tiempos que la hemodinámica, en jeringas heparinizadas con muestras de sangre arterial, así como venosa utilizando un analizador de gases (AVL Compact 2, Blood gas analyzer, Graz, Australia) y los parámetros evaluados fueron la presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂), presión parcial de bióxido de carbono arterial (PaCO₂), saturación de oxígeno arterial (SaO₂), saturación de oxígeno venoso (SvO₂), presión parcial de oxígeno venoso (PvO₂), presión parcial de dióxido de carbono venoso (PvCO₂), pH arterial, pH venoso, índice PaO₂/FiO₂% y diferencia arterio-venosa de oxígeno (DavO₂).

13.4 Radiológica

Se tomaron placas radiografías ventrodorsales simples de tórax para evaluar la presencia de patrones alvéolo-intersticiales difusos (edema

pulmonar) antes del trasplante, inmediatamente PRP y al final del estudio, para esto, cada pulmón se dividió en 2 cuadrantes por una línea horizontal, los cuales se cuantificó de acuerdo a la extensión y se reportó en una escala del 0 al 4 de la siguiente manera (49):

- | | | |
|-----------|-------------------------|------------------|
| • Grado 0 | Sin opacidad | Sin alteraciones |
| • Grado 1 | Opacidades del 25% | Edema leve |
| • Grado 2 | Opacidad del 26 al 50% | Edema moderado |
| • Grado 3 | Opacidad del 51 al 75% | Edema grave |
| • Grado 4 | Opacidad del 76 al 100% | Edema severo |

14. Determinación IL-8

14.1 Suero

Se determinaron los niveles séricos de IL-8 en el donador durante la AMV después de colocar los catéteres, a los 30, 60, 90 y 120 min. En el receptor se evaluó posreperfusión (PRP) (al concluir las anastomosis vasculares) y cada hora hasta completar las 5 horas PTP.

El suero se obtuvo de muestras sanguíneas tomadas directamente de la arteria pulmonar con el catéter Swan Ganz, la cual fue colocada en tubos sin EDTA y fueron centrifugadas a 1800 rpm durante 15 min a una temperatura de 5°C (CS-6R centrifuge, Beckman, USA). Estas muestras fueron colocadas en tubos de polipropileno y se almacenaron a -20°C hasta que obtuvieron las de todos los animales para realizar la determinación de IL-8. Una vez obtenidas todas las muestras, utilizando el Kit swine IL-8 (CXCL8. Catalogo VS0254S-002, Kingfisher Biotech Inc.) se cuantificó la producción de la misma colocando 100 µl de solución estándar y de la muestra en los pozos (cada muestra se corrió por duplicado), se cubrió la placa y se incubó entre 20-25 °C por una hora. Posteriormente se lavó en 4 tiempos y se adicionó 100 µl de solución de trabajo para detectar los anticuerpos en cada pozo, la placa se cubrió nuevamente y se incubó durante una hora a temperatura ambiente. Acto seguido se lavó 4 veces con solución de lavado, se adicionaron 100 µl de estreptavidina-HPR en cada pozo, se cubrió la placa e incubó

nuevamente durante 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente se volvió a lavar por 4 tiempos, se colocaron 100 µl de substrato TMB, se incubó en oscuro durante 30 min y posterior a esto se detuvo la reacción con solución de parada, se colocó en un espectrofotómetro a 450 nm para medir la absorbancia de cada pozo.

14.2 Lavado broncoalveolar

En todos los animales se realizó el lavado broncoalveolar (LBA) después de la colocación de los catéteres en el pulmón derecho para no dañar el pulmón a trasplantar; mientras que PRP (grupo I), PTP (grupo II y III) y al final del estudio se realizó en el pulmón izquierdo de los 3 grupos. El LBA se realizó con un broncoscopio flexible 6 mm (Olympus BF, 1T20D, Tokio, Japan), el cual se introdujo en el lóbulo craneal, se instilaron cuatro alícuotas de 20 ml de SSF estéril a temperatura ambiente, se dejó de 20 a 40 segundos y fue aspirada de forma manual mediante una llave de 3 vías (Fig.13). En todos los casos la primera alícuota se desechó y el líquido obtenido de las restantes fue el que se utilizó para la determinar la concentración de IL-8 en el sobrenadante.



Fig.13 Realización del LBA por broncoscopia flexible.

El porcentaje de recuperación del LBA se obtuvo de la diferencia de lo instilado (80 ml) menos lo recuperado en porcentaje (Fig.14-A). Una vez obtenidas las muestras, el volumen total del lavado se filtró en un vaso de precipitado con una gasa estéril (Fig. 14-B) y el filtrado se colocó en un criotubo de 50 ml, el cual se centrifugó a 1300 rpm, durante 10 min a 4 °C (Fig. 14-C) (CS-&R Beckman, USA). Posteriormente el sobrenadante se decantó en otro criotubo de las mismas dimensiones y de este se tomaron 4 alícuotas de 2 ml (Fig.14-D) que fueron congeladas a -70 °C para su posterior análisis hasta el momento de realizar la determinación del antígeno por ELISA utilizando el mismo Kit y la misma técnica que para la IL-8 sérica.

La evaluación de la celularidad obtenida del LBA se llevó a cabo en el botón celular (Fig.14-C) obtenido del resto de sobrenadante, este botón se resuspendió en 5 ml de PBS estéril, se movió gentilmente para homogeneizarlo (Fig.14-E) y de este se tomaron 5 alícuotas de 1 ml (Fig.14-F) que fueron centrifugadas nuevamente y 3 de ellas se congelaron para su posterior análisis.

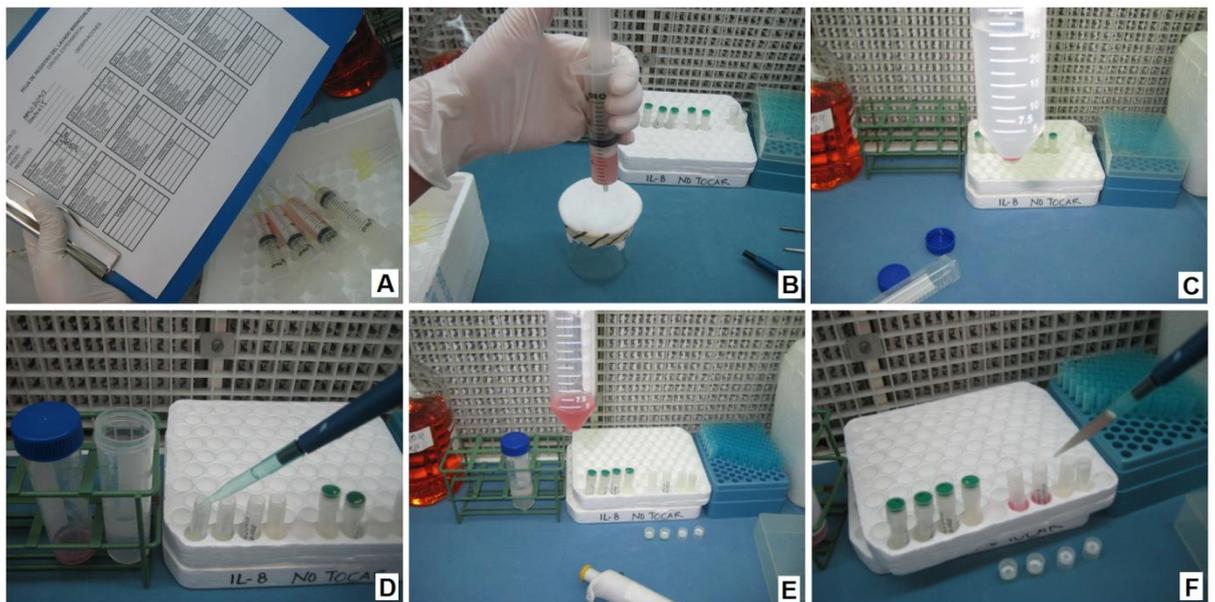


Fig.14 Proceso de lavado bronquioalveolar.

Para el diferencial celular se volvió a decantar el sobrenadante el cual se reconstituyó con Carbowax, estas muestras se refrigeraron a 4 °C para su análisis de diferenciación celular. La evaluación de viabilidad fue

inmediata, se realizó con azul de Tripano a una dilución de 1:20 con PBS, se tomó 90 μ L de azul de Tripano más 10 μ L del botón celular, se colocó una gota de la suspensión y se colocó en la cámara de Neubauer. Se realizó el conteo celular de las células vivas (integridad membrana celular) y muertas (teñidas de azul en el citoplasma) y se obtuvo el porcentaje de viabilidad y conteo celular total.

12.3 Tejido

Se tomaron biopsias de 1cm² (Fig.15-A) de los lóbulos caudales del pulmón izquierdo al final de la AMV en los donadores, PRP, PTP y cada hora hasta concluir el estudio. Estas muestras se sumergieron en formaldehído al 10% por 24 horas, una vez fijadas se incluyeron en parafina (Fig.15-B), se realizaron cortes de 2-4 μ y se montaron en laminillas silanizadas.



Fig.15 Proceso de las biopsias de tejido pulmonar.

Preparación del tejido. Los cortes de tejido se colocaron en canastillas y se incubaron en una estufa (Técnica Científica, IC-1437B2, DF, México) por 20 min a 56°C para su desparafinación. Inmediatamente el tejido se rehidrató y clarificó mediante una inmersión seriada de xilol, etanol al 70%, etanol al 90%, etanol absoluto, agua (10 minutos) y TBST (10 minutos).

Exposición y recuperación del antígeno. Concluida la preparación del tejido las laminillas se colocaron en una caja de "Coplin" sumergidas en una solución amortiguada de citratos (pH:6), se introdujeron en baño

“María” 20 min a 80°C (Lab-Line, Aquabat, 18007) y se dejaron enfriar a temperatura ambiente.

Eliminación de la peroxidasa endógena. Una vez alcanzada la temperatura ambiente, las laminillas se sometieron a 3 lavados seriados de 5 minutos con solución TBST. Con ayuda de un marcador (Mini Pap-Pem, Invotrogen, CA) se delimitó el tejido pulmonar con la finalidad de concentrar el área de reacción antígeno-anticuerpo. Las laminillas se escurrieron sobre papel absorbente, se colocaron dentro de una cámara de incubación húmeda a temperatura ambiente, se adicionaron 100 µl de una solución de peróxido al 3% y transcurridos 10 minutos se realizaron 3 lavados seriados de 5 minutos cada uno con solución TBST.

Bloqueo del pegado inespecífico y anticuerpo primario. Se añadió suero bloqueador (Kit. Universal Quick, Vectastain, Burlingame, CA), se incubó durante 15 minutos y se lavó de nuevo con TBST. Se adicionaron 100 µl del primer anticuerpo (dilución 1:250 en TBST) utilizando un anticuerpo policlonal anti-IL-8, (rabbit anti-IL/CXCL8 polyclonal antibody, biotin conjugated. Cat. Bs 0780R-Biotin, Bioss, Woburn, MA). Las laminillas se incubaron durante 24 horas a una temperatura de 4°C.

Anticuerpo secundario y reacción streptavidina-biotina-peroxidasa. Transcurrido el tiempo de incubación se realizaron 3 lavados seriados de 5 minutos con solución TBST, las laminillas se escurrieron con papel absorbente y se adicionaron 100 µl del anticuerpo biotinilado (Kit. Universal Quick, Vectastain, Burlingame, CA) para incubarse a temperatura ambiente durante 15 minutos.

Visualización de la reacción antígeno-anticuerpo. Después de la incubación del anticuerpo secundario, se realizaron 3 lavados seriados de 5 minutos con TBST. Se adicionaron 100 µl del cromógeno revelador (Diaminobencidina) y se incubó de por 10 a 15 min y cuando se observó la marca se detuvo la reacción con agua. Finalmente las laminillas se trataron con hematoxilina para virar el color del tejido y se montaron en un medio acuoso para hacer aparente la IL-8.

La evaluación de las imágenes de la Inmunohistoquímica (IHQ) se realizó mediante una valoración visual, se tomaron 10 fotografías de las imágenes representativas de cada laminilla en los diferentes tiempos de evaluación. Se tomaron con el lente de 40X del microscopio óptico de epitelio, cartílago, tejido alveolar, vasos sanguíneos y tejido conectivo. Se les asignó un valor de acuerdo a una escala de intensidad y proporción (50), estos valores se sumaron, se promediaron para asignarle un valor total por corte o laminilla. El método de observación se describe en la figura 16 (50):

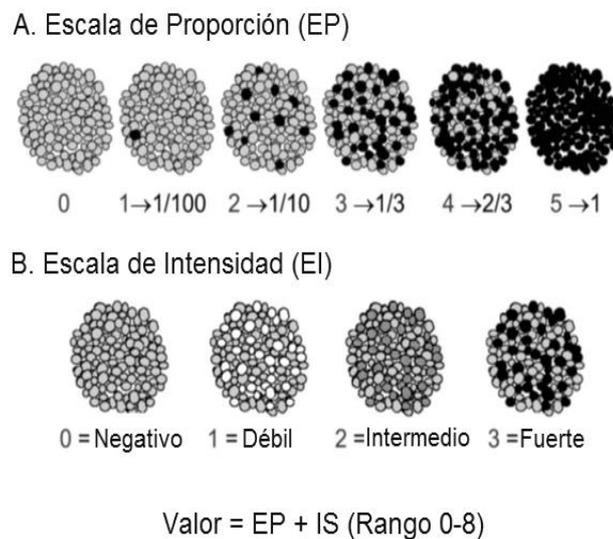


Fig.16 Método de evaluación de IHQ. El color verde identifica a las células que no están teñidas y el negro con sus tonalidades las células teñidas (Tomado de Choudhury 2010)

15. Evaluación macroscópica

Al concluir el tiempo de estudio, macroscópicamente se valoró la presencia de edema y hemorragia en el pulmón trasplantado, así como el estado de las anastomosis vasculares y bronquiales.

16. Evaluación gravimétrica

Para la determinación de edema pulmonar, se tomaron 40 gr del lóbulo pulmonar izquierdo al final del estudio de cada animal y mediante el análisis gravimétrico: relación de peso pulmón húmedo/pulmón seco (H/S). Los pulmones fueron pesados y colocados en una estufa para su desecación a temperatura constante (60-65° C), hasta que se obtuvo un

peso constante de 15 días, el peso final (peso del pulmón húmedo- peso del pulmón seco) equivale al líquido contenido en el tejido pulmonar asociado al edema (51).

17. Evaluación microscópica

La valoración se realizó por microscopía de luz en muestras tomadas en los mismos tiempos que el estudio inmunohistoquímico, estas muestras fueron teñidas con hematoxilina-eosina, se evaluó la inflamación considerando la presencia de infiltrado de PMN, edema, hemorragia y mediante una escala cualitativa descrita por Baron, la cual se basa en la severidad de los cambios observados (Cuadro 7) (52):

GRADO	PORCENTAJE
1 (AUSENTE)	0-10%
2 (LIGERO)	11-25%
3 (MODERADO)	26-50%
4 (SEVERO)	51-100%

Cuadro 7. Escala para la evaluación de hallazgos microscópicos. (Modificado de Baron 2002).

18. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los parámetros obtenidos se llevó a cabo mediante un análisis de varianza (ANDEVA) y prueba de Tukey. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos. El análisis estadístico se realizó con el paquete SSPS (versión 19, Microsoft, Chicago, IL).

VI. RESULTADOS

Todos los animales sobrevivieron al procedimiento quirúrgico durante el tiempo de estudio. Durante la AMV de los donadores, los parámetros ventilatorios, hemodinámicos y gasométricos se mantuvieron dentro de valores de referencia, por lo anterior en los gráficos sólo se mostrará el valor promedio de sus mediciones.

1. Mecánica ventilatoria

1.1 Volumen tidal, volumen minuto y flujo máximo

Al valorar el VT, VM y FM se observó que estos disminuyeron significativamente durante la isquemia ($p < 0.05$ ANDEVA, Dunnet) en comparación con sus valores basales y con los donadores; sin embargo estos volvieron a sus valores normales al concluir el trasplante (Fig. 17, 18 y 19).

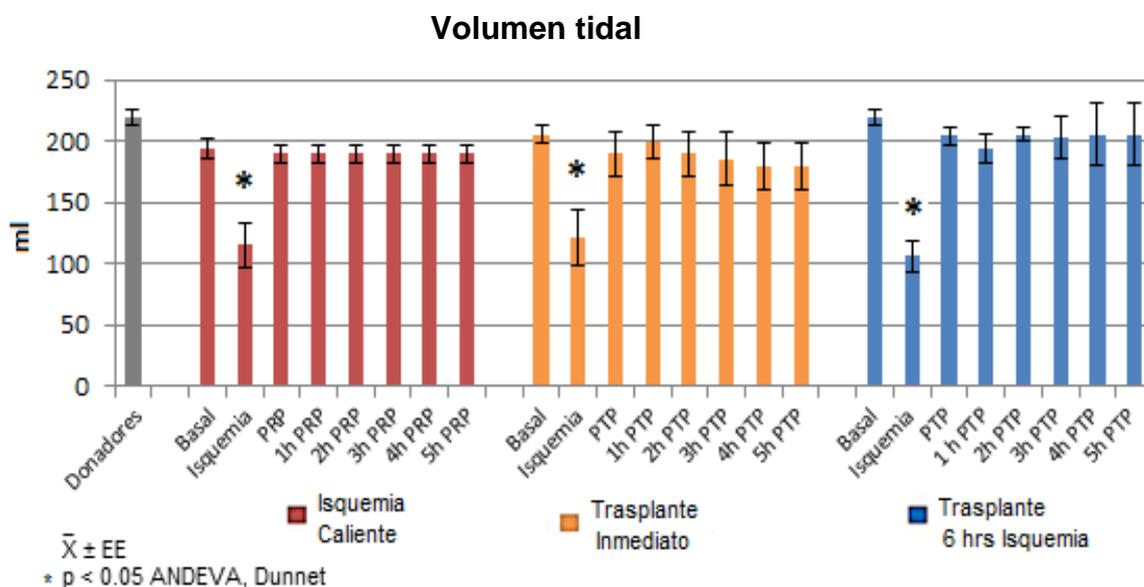


Fig.17 Gráfico que muestra el VT aplicado a cada grupo durante el estudio.

Volumen minuto

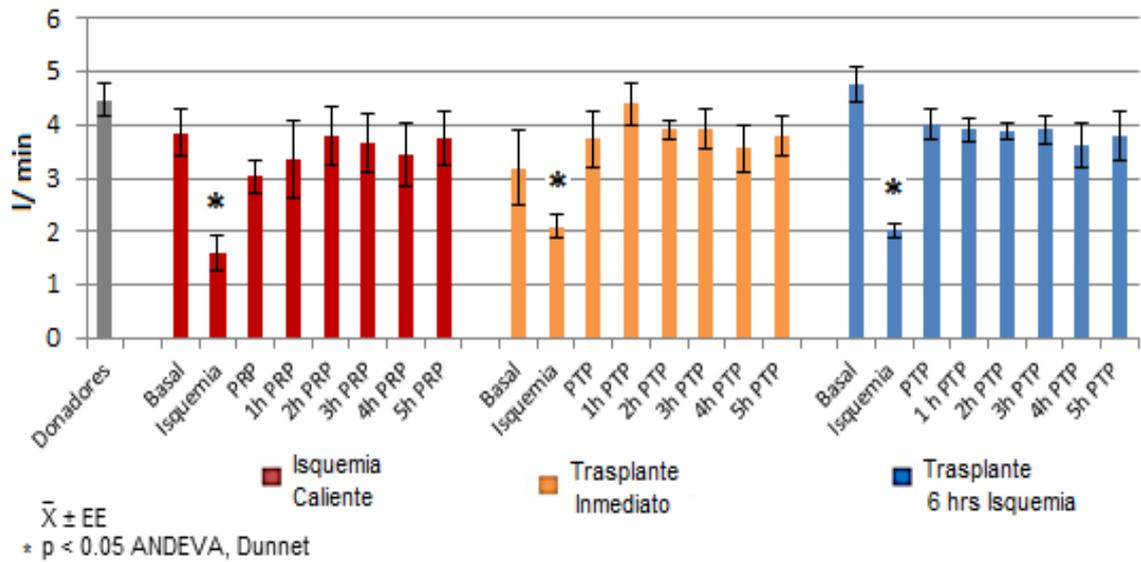


Fig.18 Gráfico que muestra el VM aplicado a cada grupo durante el tiempo de estudio.

Flujo máximo inspiratorio

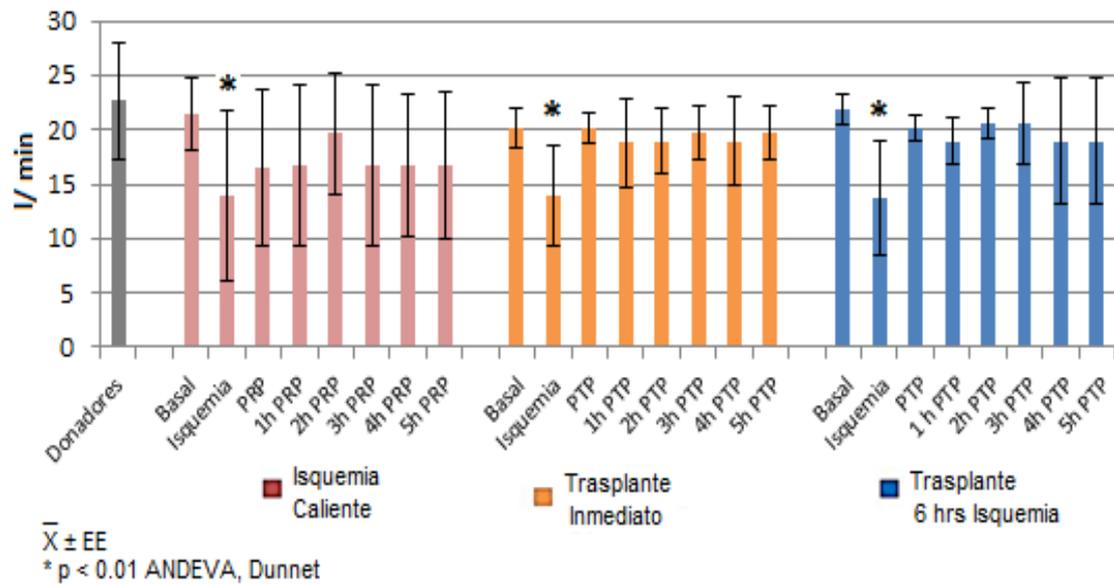


Fig.19 Gráfico que muestra la disminución del FMI durante el pinzamiento del hilio pulmonar izquierdo.

1.2 Distensibilidad en dinámica y estática

Al valorar la *Cdyn* y *Cstat*, se observó que en los 3 grupos estas disminuyeron a partir de la isquemia en comparación con los donadores y sus valores basales ($p < 0.05$ ANDEVA, Dunnett), y así se mantuvieron hasta el final del estudio (Fig. 20 y 21).

Distensibilidad en dinámica

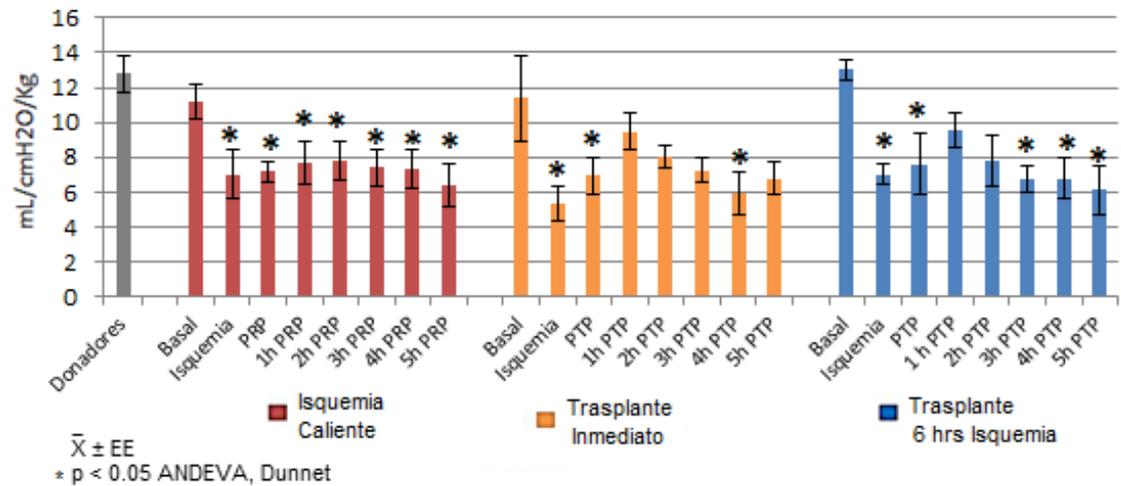


Fig. 20 Gráfico que muestra la disminución de la *Cdyn* después de la toracotomía en los grupos durante el estudio.

Distensibilidad en estática

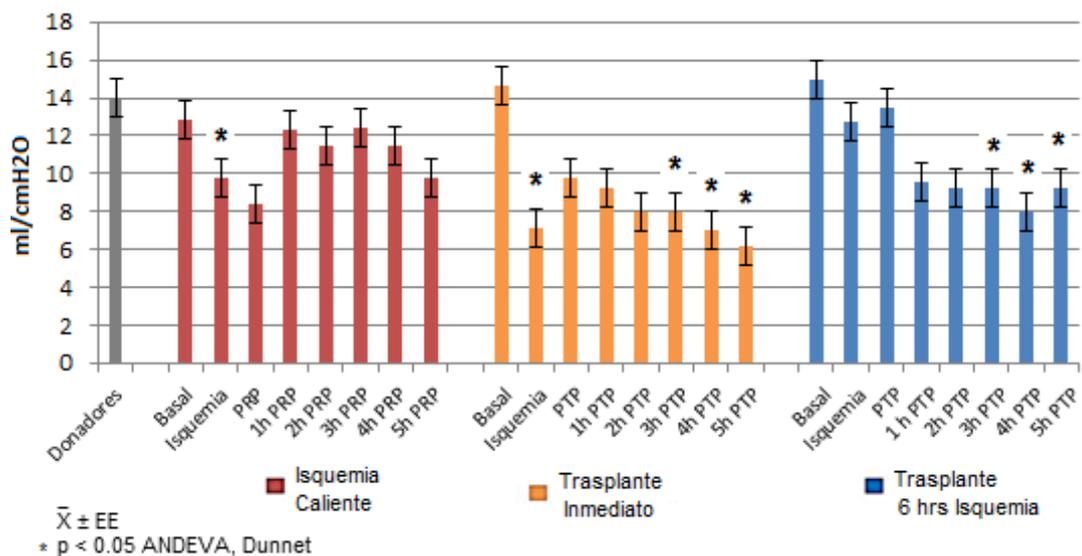


Fig. 21 Gráfico que muestra el comportamiento de la *Cstat* en todos los grupos de estudio pre y postransplante durante el estudio.

1.3 Presión pico, media y plateau

Al comparar los valores de la Ppic, se observó que en los 2 grupos de TP, se incrementó de manera significativa a partir de la 3ra hora PTP en comparación con los donadores, sus valores basales y con el grupo I de IC ($p < 0.01$ ANDEVA, Dunnett) y estas se mantuvieron elevadas hasta el final del estudio (Fig. 22). En la presión media este incremento fue significativo a partir de la tercera hora PTP en los 3 grupos ($p < 0.006$ ANDEVA, Dunnett) (Fig. 23) y en la Pplat este incremento solo fue significativo en los 2 grupos de trasplante a partir de la segunda hora PTP ($p < 0.05$ ANDEVA, Dunnett) hasta el final del estudio (Fig. 24).

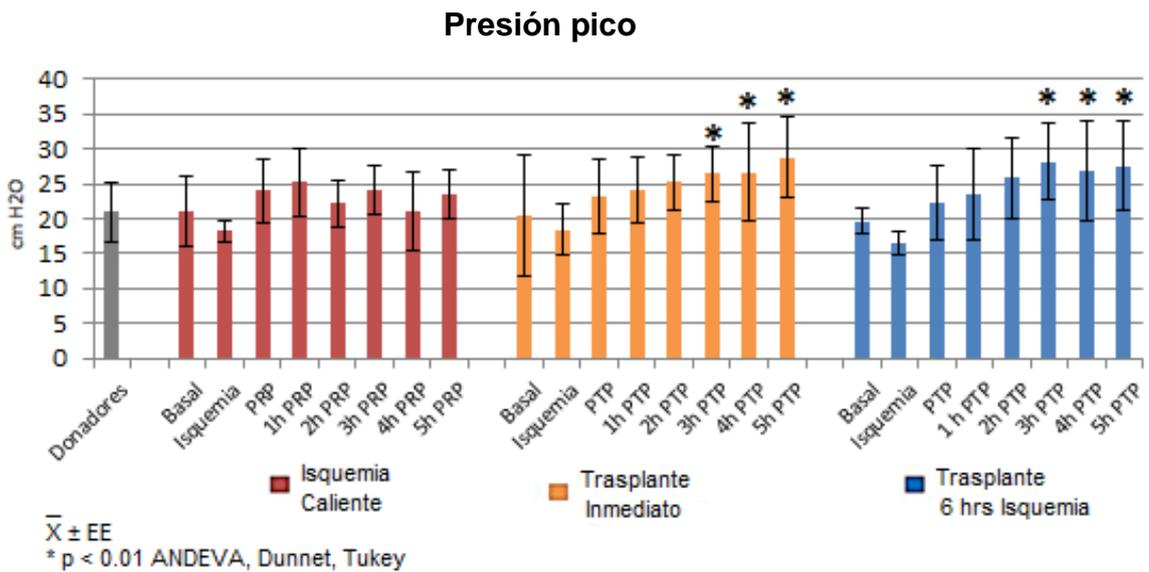


Fig 22. Gráfico que muestra el comportamiento de la presión pico en los grupos durante el estudio.

Presión media

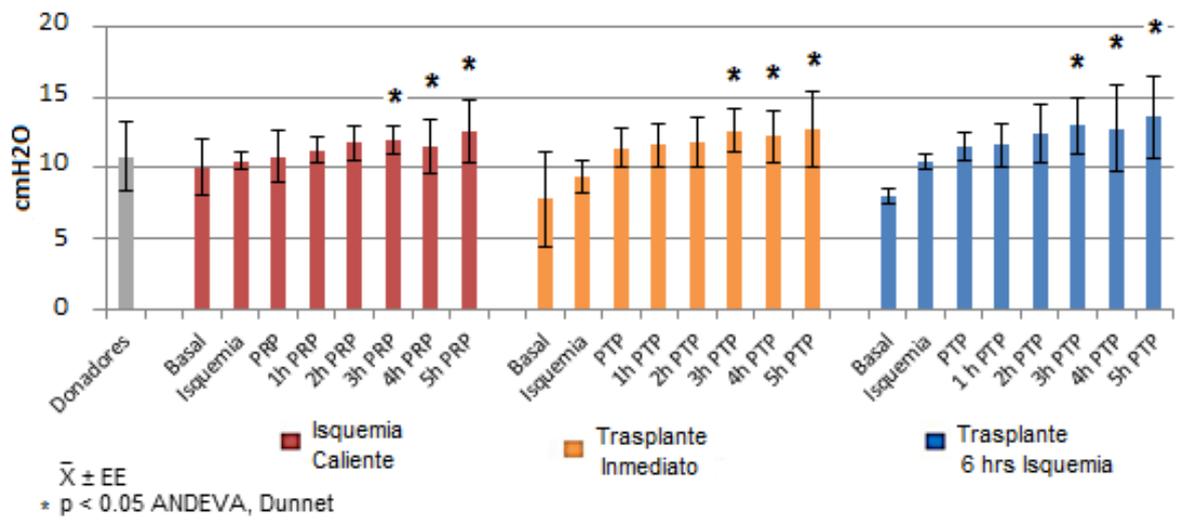


Fig 23. Gráfico que muestra el comportamiento de la presión pico en los grupos durante el tiempo de estudio.

Presión plateau

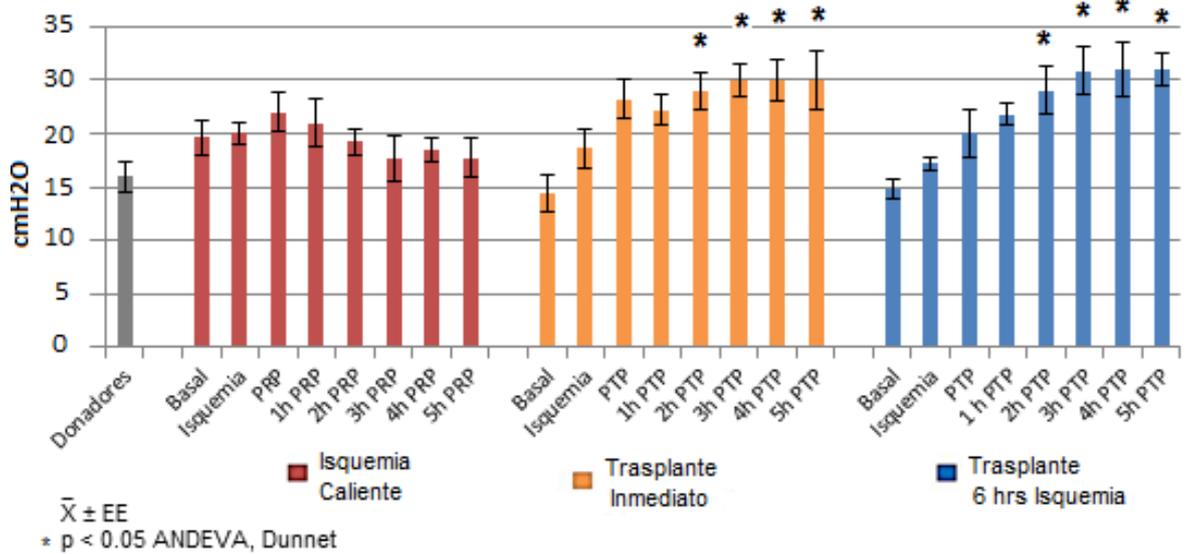


Fig 24. Gráfico donde se observa el incremento en la presión plateau en los grupos de trasplante durante el tiempo de estudio.

1.4 Resistencias pulmonares

Al comparar las resistencias pulmonares dentro de cada grupo y entre grupos se observó que estas se incrementaron progresivamente a partir del pinzamiento en comparación con sus valores basales; sin embargo en ningún caso este incremento fue significativo ($p > 0.59$, ANDEVA) (Fig. 25).

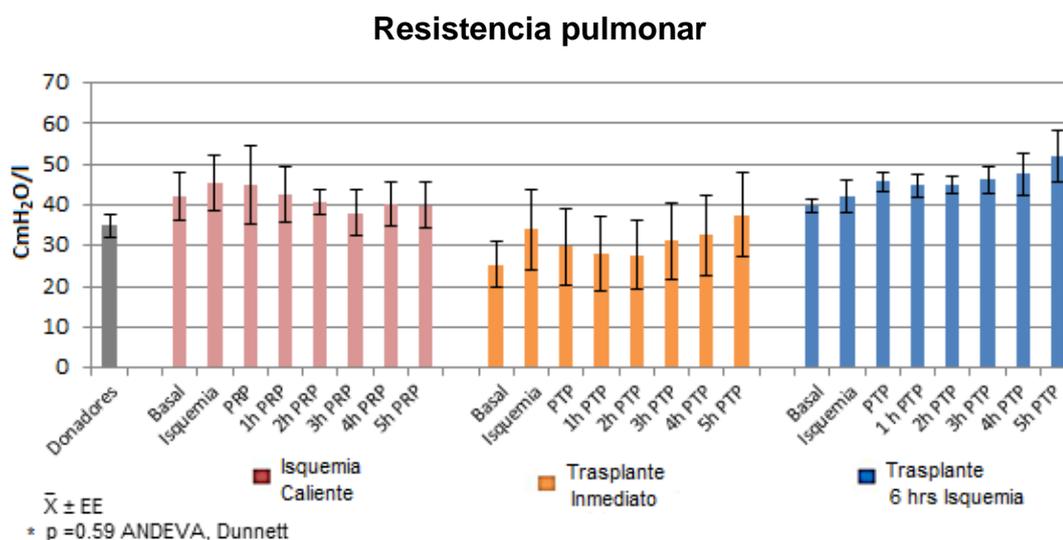


Fig 25. Gráfico que muestra la RP de los tres grupos durante el tiempo de estudio.

2. Hemodinamia

Durante la AMV los parámetros hemodinámicos se mantuvieron dentro de rangos de referencia por lo anterior sólo se mostrará en los gráficos el valor promedio de las mediciones de los donadores. Hemodinámicamente, en todos los animales sometidos a estudio la FC, GC, PAM, PCP, PVC, RVS se mantuvieron dentro de los valores de referencia durante todo el tiempo de estudio.

2.1 Presión media de arteria pulmonar

La PMAP en los donadores se mantuvo constante y se incrementó en los 3 grupos inmediatamente después del pinzamiento y de manera significativa en el grupo II a las 4 hrs PTP y en el grupo III a las 4 y 5 horas PTP ($p < 0.001$ ANDEVA, Dunnett) (Fig. 26).

Presión media de la arteria pulmonar

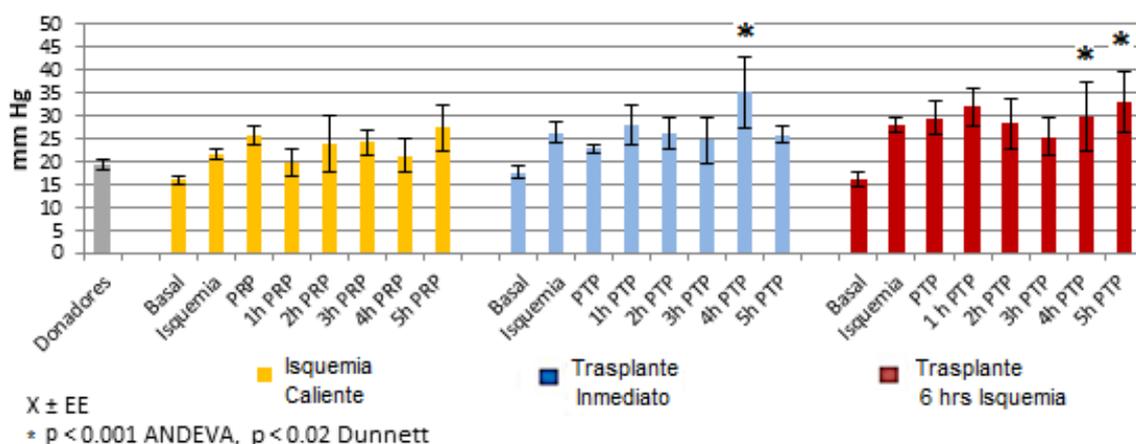


Fig 26. Gráfico donde se observa el incremento en la PMAP en los 3 grupos de estudio.

2.2 Resistencia vascular pulmonar

Durante la AMV de los donadores la RVP se mantuvo dentro de parámetros de referencia. En los tres grupos estas se incrementaron de manera importante, en el grupo I a las 5 horas PRP, en el grupo II a las 4 horas PTP y en el grupo III a las 4 y 5 horas PTP en comparación con sus valores basales y los donadores. ($p < 0.001$ ANDEVA, Tukey). Al comparar entre grupos, el incremento presentado a las 4 horas PTP del grupo III, fue significativamente mayor con respecto a grupo I y II ($p < 0.001$ ANDEVA, Tukey) (Fig. 27).

Resistencia vascular pulmonar

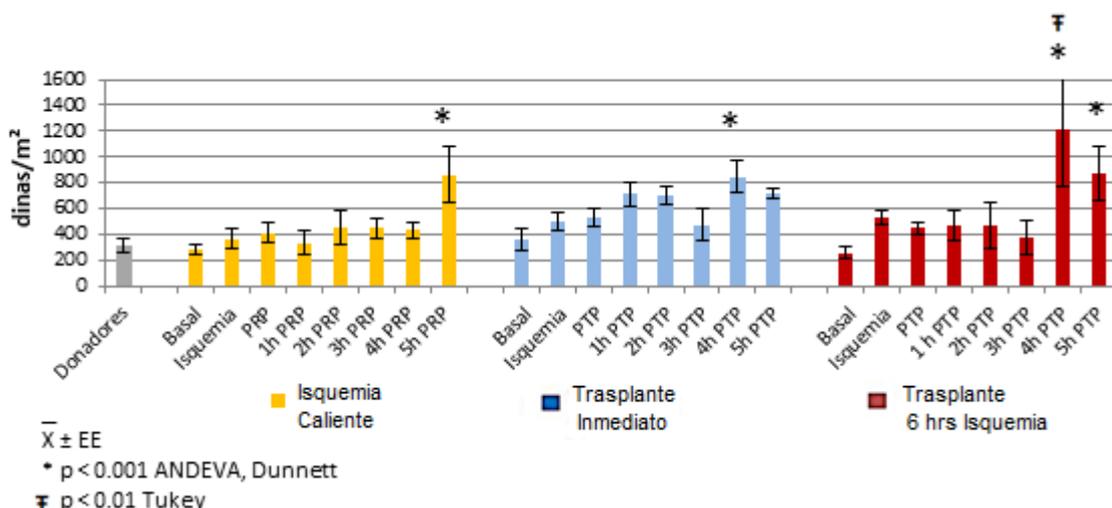


Fig 27. Gráfico que muestra el incremento de la RVP al final del estudio en los 3 grupos.

2.3 Corto circuito intrapulmonar

Los Qs-Qt en los donadores durante la AMV se mantuvieron dentro de los parámetros normales. En los 3 grupos se incrementaron inmediatamente después del pinzamiento del hilio pulmonar y así se mantuvieron durante todo el estudio en comparación con sus valores basales y con los de los donadores: sin embargo en ningún caso se rebasó los parámetros de referencia. No se observaron diferencias significativas ($p > 0.525$ ANDEVA) (Fig. 28).

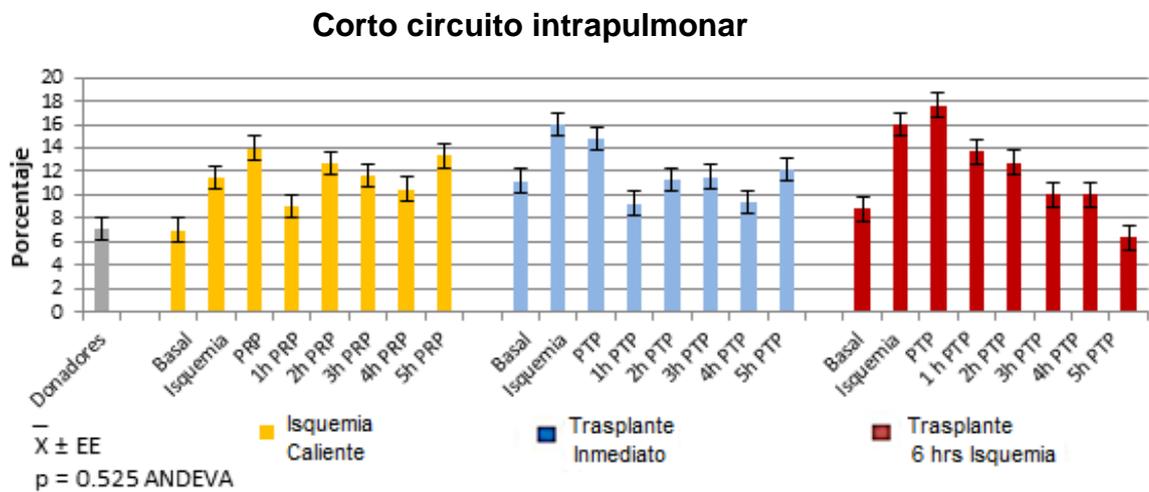


Fig 28. Gráfica que muestra los valores del Qs-Qt durante el estudio.

3. GASOMETRÍA

Gasométricamente, no se observaron cambios significativos en el pH arterial, pH venoso, PaO₂, PvO₂, PaCO₂, PvCO₂, SaO₂, SvO₂, ya que sus valores se mantuvieron durante todo el estudio dentro de parámetros de referencia.

3.1 Índice de PaO₂/FiO₂%

En los 3 grupos de estudio el índice PaO₂/FiO₂ se incrementó en la reperusión en comparación con los donadores. Sin embargo este incremento solo fue mayor en el grupo III en comparación con sus valores basales ($p < 0.05$ ANDEVA, Dunnet) (Fig. 29).

Índice PaO₂/FiO₂%

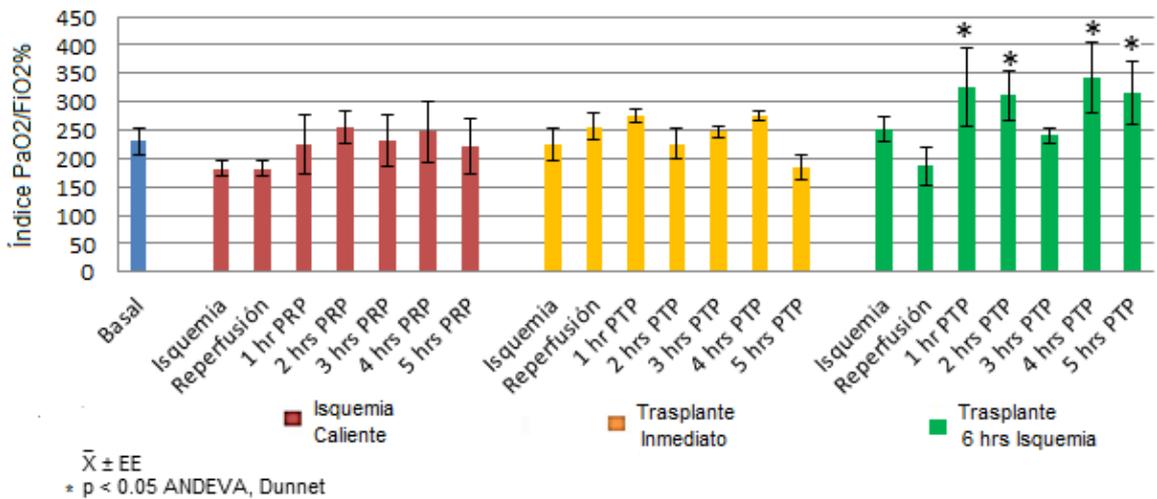


Fig 29. Gráfica que muestra los valores del índice PaO₂/FiO₂% durante el estudio.

3.3 Diferencia arterio-venosa de oxígeno

La DavO₂ mostró incremento en los grupos de trasplante a las 5 horas PTP en comparación con sus valores basales (p<0.01 ANDEVA, Dunnett), también lo cual fue significativo en comparación con el grupo I (p < 0.01 ANDEVA, Tukey) (Fig. 30).

Diferencia arterio-venosa de O₂

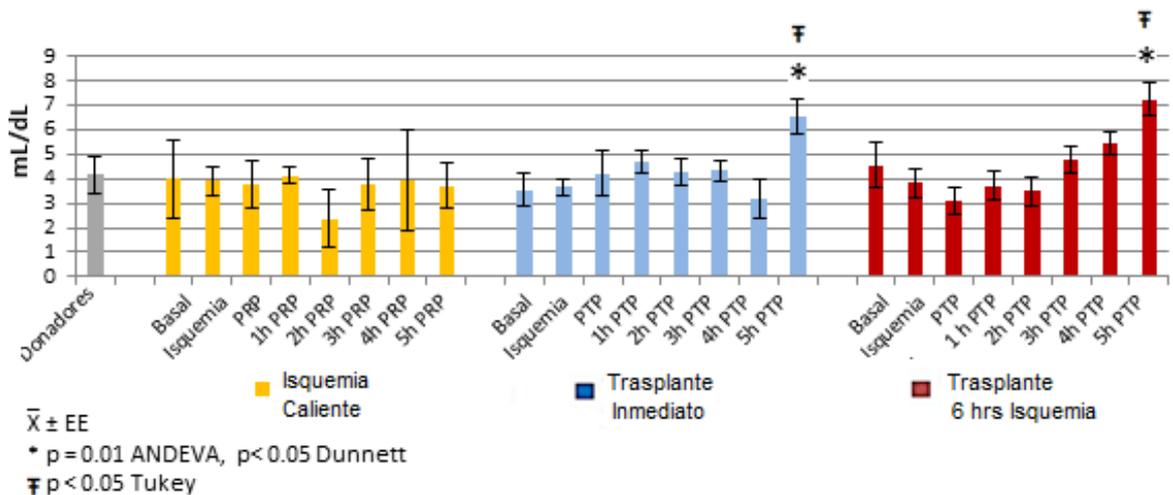


Fig 30. Gráfico que muestra el incremento en la DavO₂ en los grupos II y III a las 5 hrs PTP.

4. Hallazgos radiográficos.

Las radiografías tomadas a los donadores, al inicio del estudio, se encontraron sin cambios radiográficos aparentes (Fig. 31).

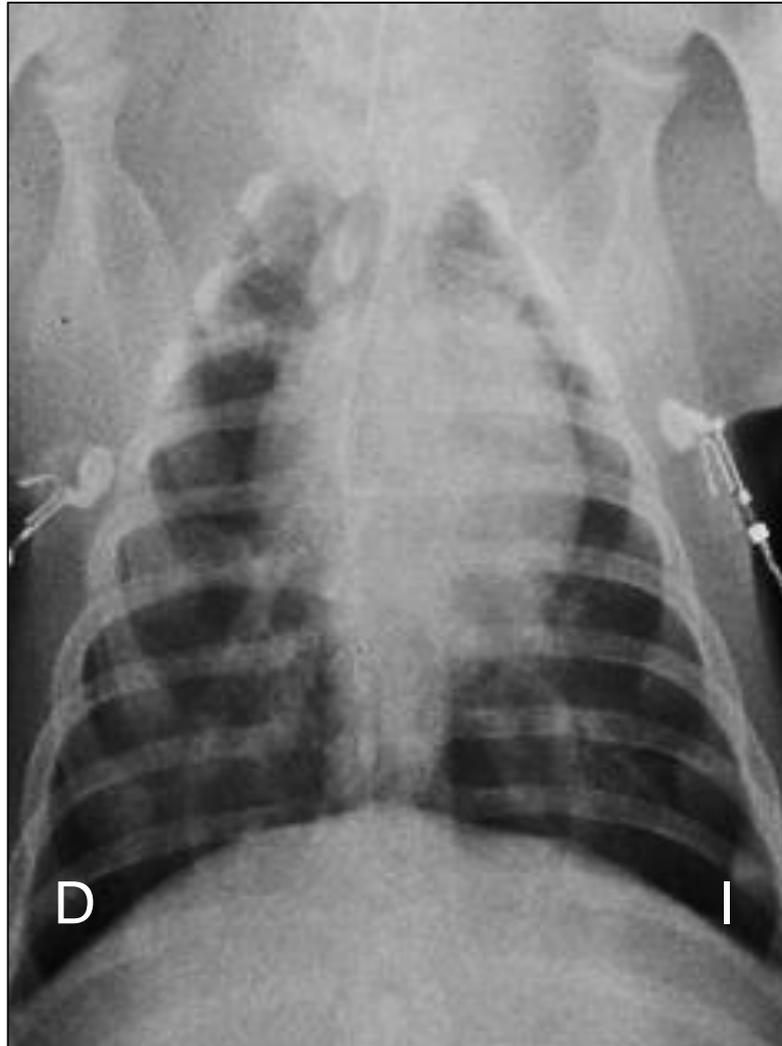


Fig. 31. Fotografía de un estudio radiográfico de tórax en su proyección (V-D) Ventro-Dorsal tomada al inicio del estudio donde no se observan alteraciones aparentes en campos pulmonares. (D) Hemitórax derecho (I) Hemitórax izquierdo.

En el grupo I, inmediatamente PRP se observaron infiltrados alvéolo-intersticiales difusos leves en el cuadrante caudal izquierdo (Fig. 32-A) y al final del estudio moderados en el mismo sitio; el pulmón derecho se observó normal PRP y con edema leve en la región caudal al final de estudio (Fig. 32-B).

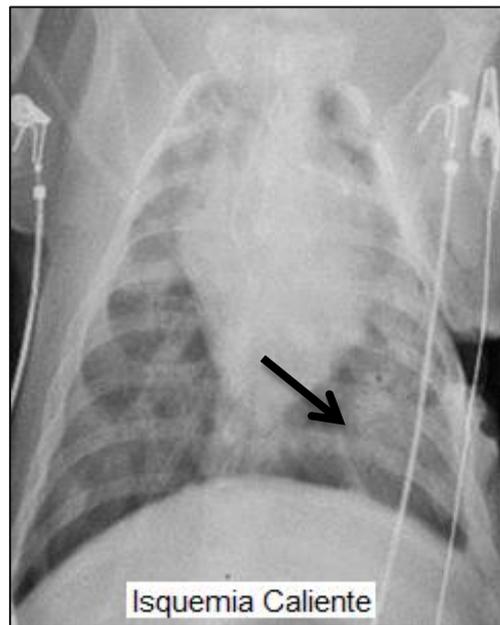


Fig.32 A. Radiografía de tórax en su proyección V-D (PRP) del grupo I donde se observan infiltrados alvéolo-intersticiales difusos leves en el cuadrante caudal izquierdo.

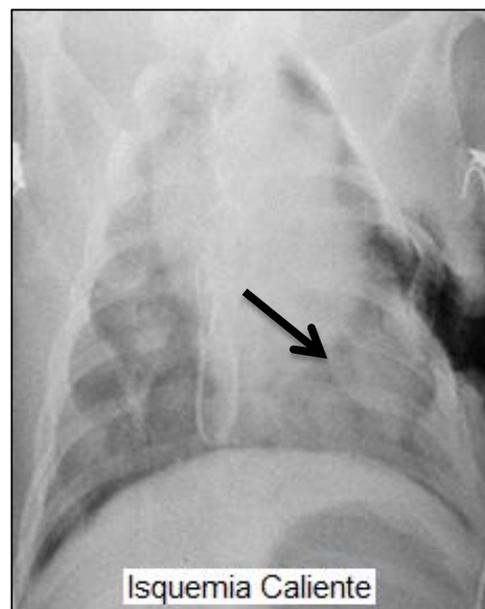


Fig.32 A. Radiografía de tórax en su proyección V-D (5 hrs PRP) del grupo I donde se observan infiltrados alvéolo-intersticiales difusos moderados en el cuadrante caudal izquierdo.

Los animales del grupo II presentaron estos infiltrados de forma moderada inmediatamente PTP en la región caudal del pulmón izquierdo (Fig. 33-A) y graves al final con involucró del 90% del pulmón, el pulmón derecho también desarrollo infiltrados leves en el cuadrante caudal al final del estudio (Fig. 33-B).

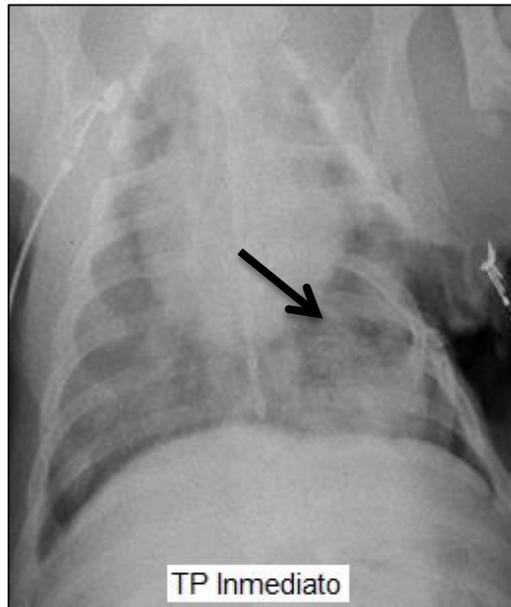


Fig.33 A. Radiografía de tórax (PTP) del grupo II en su proyección V-D donde se observan infiltrados alvéolo-intersticiales moderados en la región caudal del pulmón izquierdo



Fig.33 B. Radiografía de tórax (5 hrs PTP) del grupo II en su proyección V-D donde se observan infiltrados alvéolo-intersticiales graves en la región caudal del pulmón izquierdo

Los pulmones trasplantados del grupo III mostraron infiltrados alvéolo-intersticiales difusos graves inmediatamente PTP y severo al final del estudio, el pulmón derecho se observó normal al concluir el trasplante (Fig. 34-A), pero al final del estudio también desarrolló edema leve (Fig. 34-B).

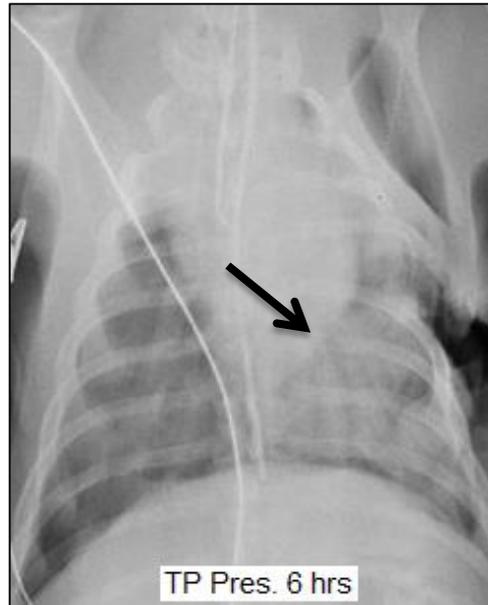


Fig.34 A. Radiografía de tórax (PTP) del grupo III en su proyección V-D donde se observan infiltrados alvéolo-intersticiales graves en la región caudal del pulmón izquierdo

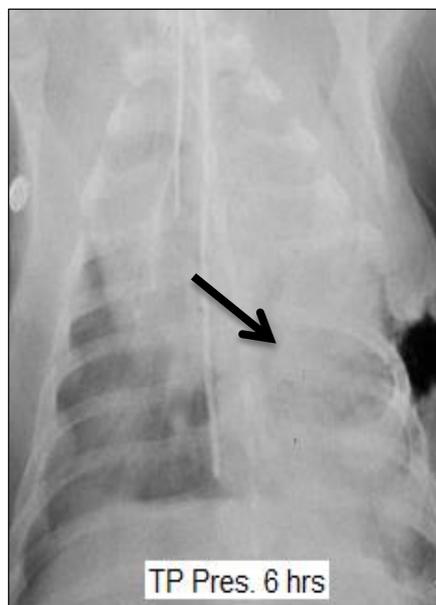


Fig.34 B. Radiografía de tórax (5 hrs PTP) del grupo III en su proyección V-D donde se observan infiltrados alvéolo-intersticiales severos en la región caudal del pulmón izquierdo

5. Concentraciones de IL-8

5.1 Suero

En los donadores, la concentración sérica de IL-8 disminuyó conforme fue evolucionando el tiempo de AMV; sin embargo esta disminución no fue significativa ($p > 0.05$ ANDEVA). Al inicio de la reperfusión y durante la primera hora, los animales del grupo I y III mostraron concentraciones séricas más bajas que los valores mostrados durante la AMV, a diferencia de los cerdos del grupo II que mostraron valores similares a los basales los cual al compararlo vs el grupo I y III fue significativo ($p < 0.022$ ANDEVA, Tukey) en la primera hora PTP. El grupo I mostró incremento en la producción de esta (sin que fuera significativo); mientras que en los grupos II y III empezó a disminuir. En los 3 grupos a partir de la tercera hora PRP los niveles de IL-8 disminuyeron gradualmente hasta el final del estudio (Fig. 35).

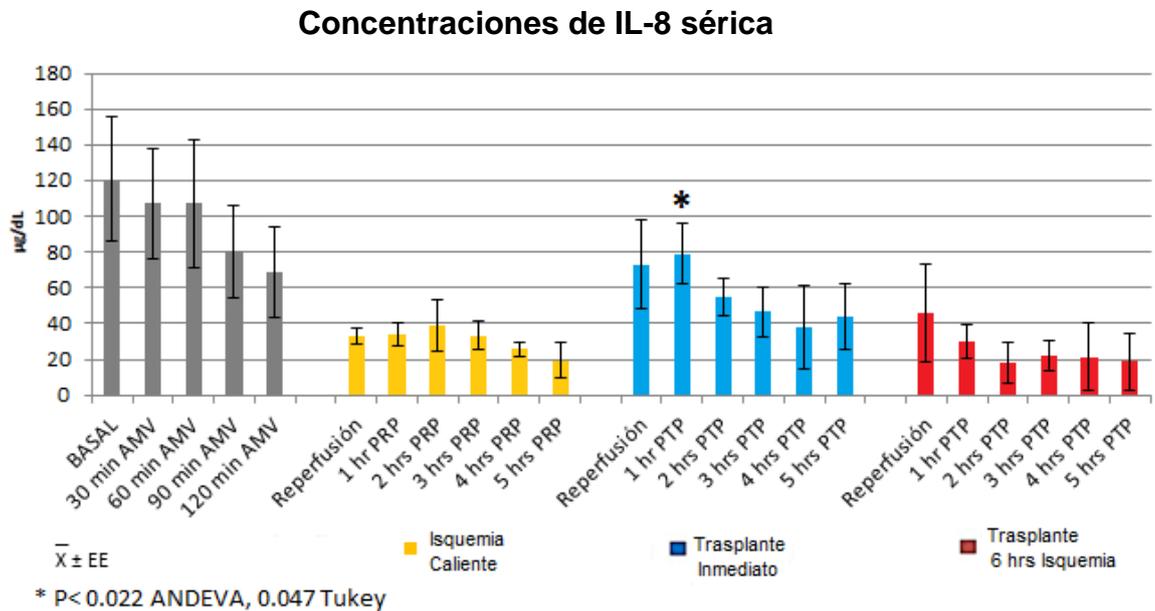


Fig 35. Gráfica que muestra la concentración sérica de IL-8 durante la AMV, PRP y PTP en los grupos durante el estudio.

5.2 Lavado bronquiolo-alveolar

En el LBA basal de los 3 grupos se obtuvo el 65% de recuperación, con un promedio de celularidad de 113×10^6 y viabilidad del 66%.

Con respecto al diferencial celular, en el LBA basal se observó 76% de macrófagos, 24% de linfocitos y 2% de neutrófilos. En el grupo I, el LBA PRP mostró 76% de macrófagos, 22% de linfocitos y 1% de neutrófilos y en el final de 65%, 30% y 5% respectivamente. En el grupo II, el LBA PTP fue de 82% de macrófagos, 17% de linfocitos y 1% de neutrófilos y en el LBA final fue de 87%, 13% y 1% respectivamente. En el grupo III la presencia de macrófagos fue del 59%, linfocitos 23% y neutrófilos 19% PTP y al final 50%, 46% y 4%; sin embargo no se presentó diferencia estadística significativa ($p > 0.065$, ANDEVA) (Fig. 36).

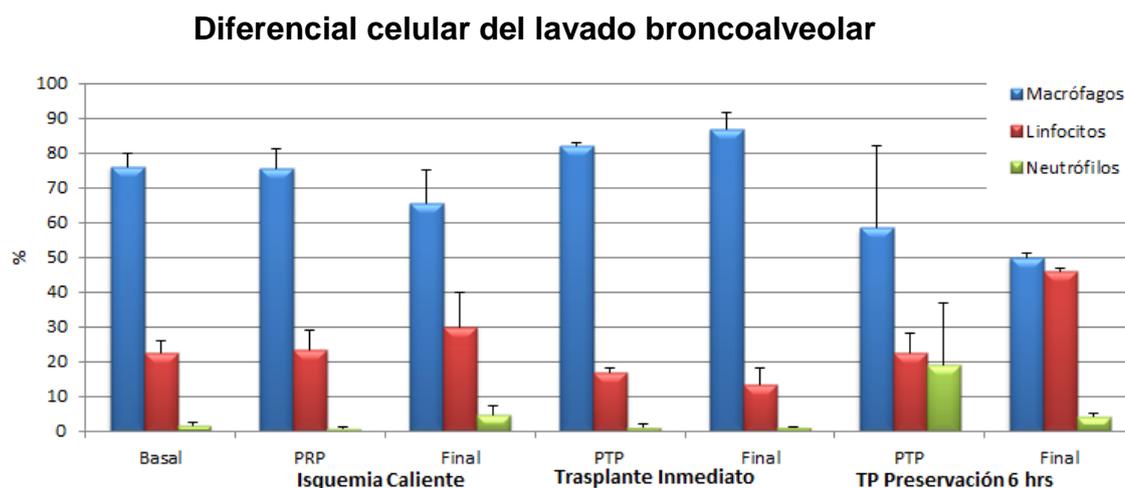


Fig 36. Gráfico que muestra el diferencial celular de los LBA's durante el tiempo de estudio.

En todos los casos hubo concentraciones de IL-8 en el sobrenadante del LBA. En el grupo de IC la IL-8 se mantuvo similar a la de los donadores durante todo el estudio. En ambos grupos de trasplante se observó incremento de IL-8 en comparación con sus valores basales, con los de los donadores y con los del grupo I ($p < 0.01$, ANDEVA, Dunnett, Tukey); sin embargo este incremento en el grupo de TP inmediato fue mayor PRP; mientras que en el grupo III fue al final del estudio (Fig. 37).

Concentraciones de IL-8 en el sobrenadante del LBA

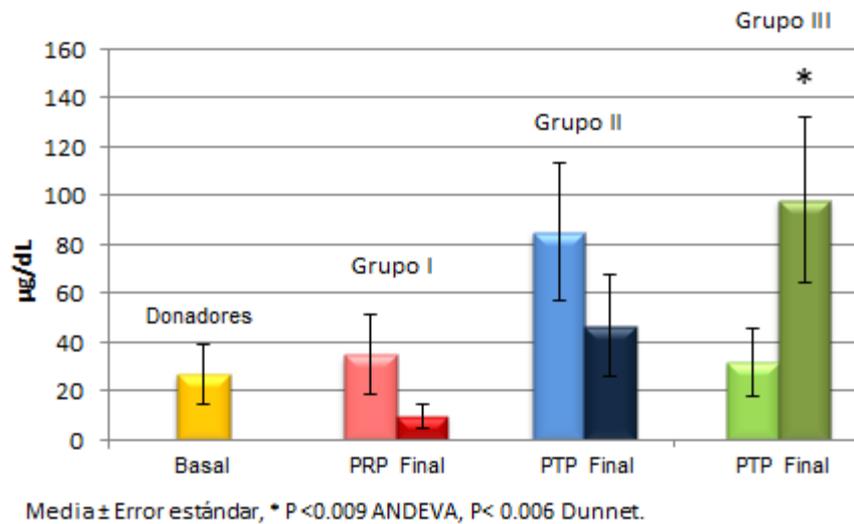


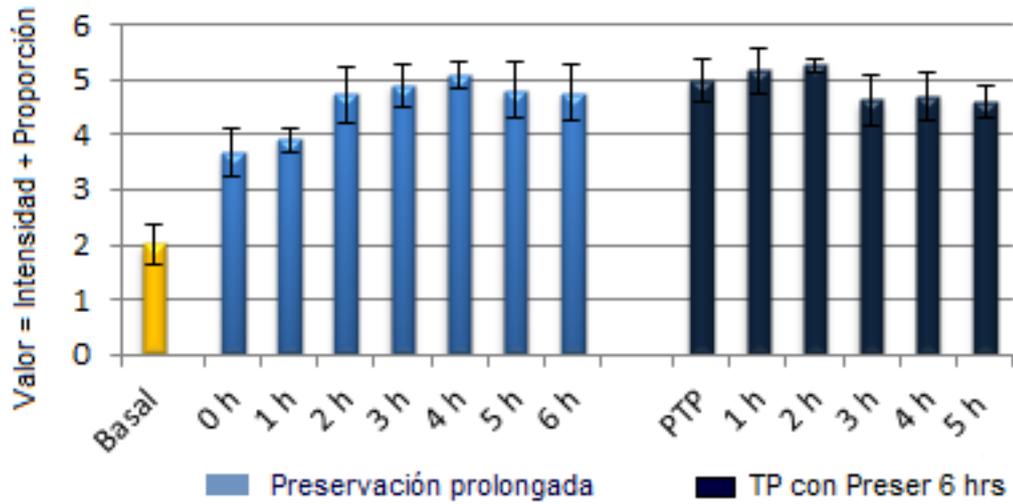
Fig 37. Gráfico que muestra las concentraciones de IL-8 en el sobrenadante de los LBA's durante el tiempo de estudio.

5.3 Tejido

La IL-8 se expresó en tejido alveolar, conectivo, endotelial y epitelial del tejido pulmonar de todos los animales sometidos a estudio en diferentes proporciones e intensidades. En los donadores, al final de la AMV, la expresión de IL-8 se observó con intensidad y proporción leve (Fig. 40-A), durante la preservación se mantuvo constante con intensidad y proporción moderada (Fig. 38) (Fig. 40-B).

En el grupo I inmediatamente PRP fue leve y el tiempo restante del estudio moderada. En los cerdos del grupo II, después de la reperfusión se observó expresión moderada de IL-8 la cual a partir de la primera hora PTP y el tiempo restante del estudio fue severa (Fig.40-C). Mientras que en el grupo III, la expresión de esta durante todo el estudio fue severa (Fig. 40-D). Al comparar entre grupos, la expresión severa de IL-8 mostrada por el grupo III fue significativamente mayor que la expresada por los otros grupos de estudio ($p < 0.022$, ANDEVA, Tukey) y que los valores basales ($p < 0.05$, ANDEVA, Dunnett), pero no fue diferente con lo observado durante la isquemia prolongada ($p > 0.05$, ANDEVA, Tukey) (Fig. 39).

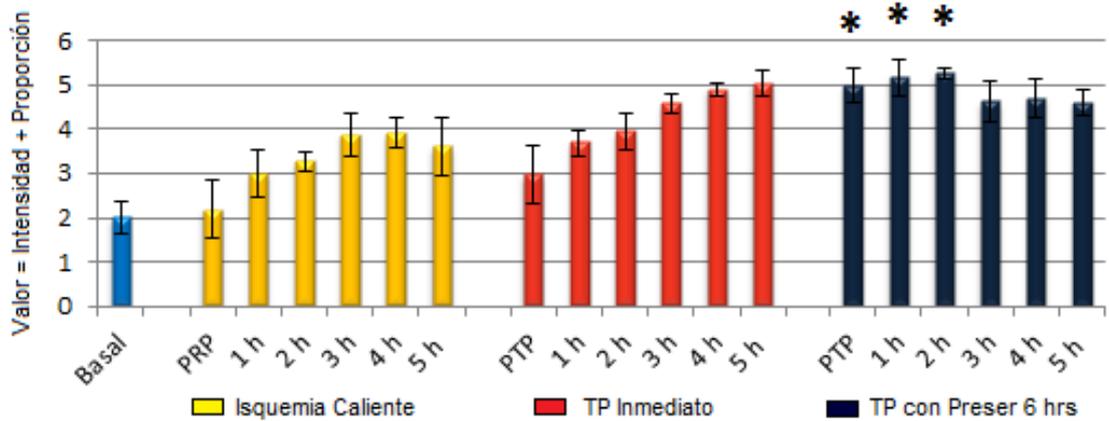
IHQ de IL-8 del grupo III



Media ± Error estándar

Fig 38. Gráfico que muestra los valores de expresión de IL-8 durante la preservación prolongada y PTP del grupo III.

IHQ de IL-8 posreperfusión y postrasplante



Media ± Error estándar, * p < 0.008 ANDEVA, Dunnett, Tukey

Fig 39. Gráfico que muestra los valores de expresión de IL-8 en los 3 grupos durante el estudio.

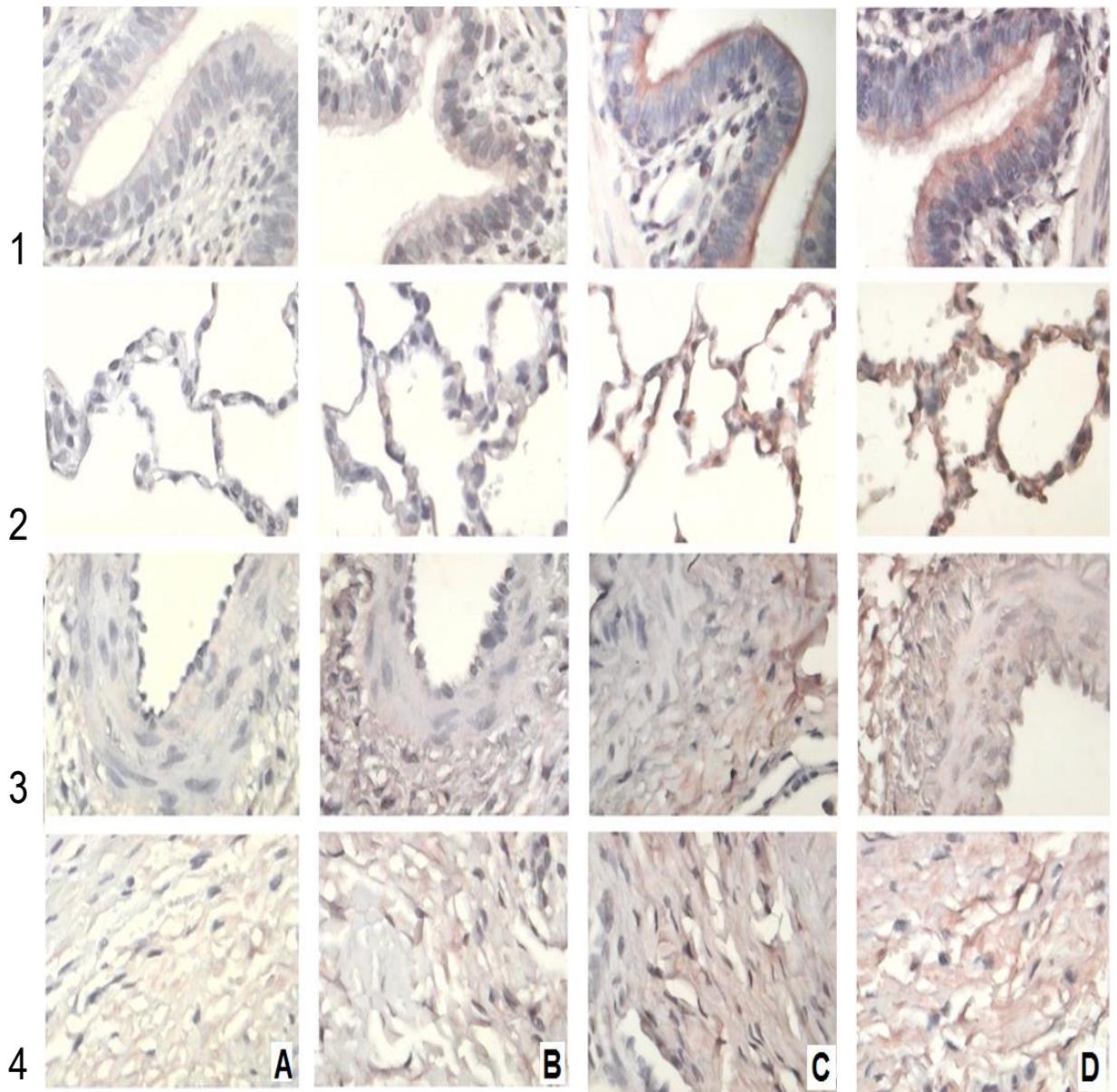


Fig. 40 Microfotografías 40X de cortes histológicos (Hematoxilina) de las diferentes intensidades observadas de IHQ de IL-8 de:

- (1) Bronquiolo
- (2) Alvéolo
- (3) Endotelio vascular
- (4) Fibroblastos.

Donde se observa:

- A) Valor 2 (Intensidad y proporción leve al final de la AMV).
- B) Valor 3 (Intensidad leve y proporción moderada 5 hrs PRP del grupo I).
- C) Valor 4 (Intensidad y proporción moderada 5 hrs PTP del grupo II).
- D) Valor 5 (Intensidad y proporción severa 5 hrs PTP del grupo III)

6. Hallazgos macroscópicos

En el grupo I, al final del estudio, en 4 animales (80%) el pulmón se observó de aspecto normal con hiperemia leve (Fig. 41-A); mientras que en el animal restante (20%) se observó con hiperemia moderada y edema leve (Fig.41-B).

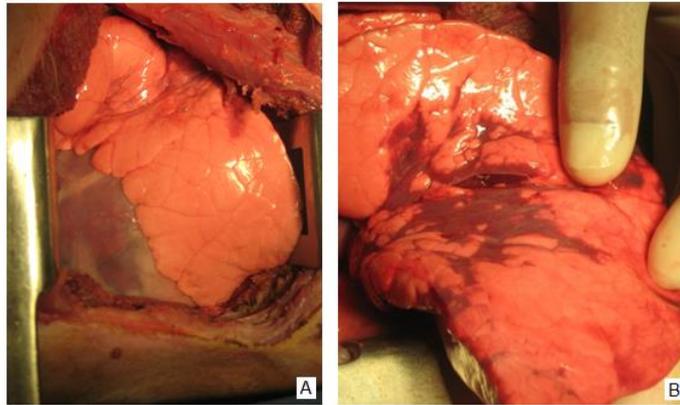


Fig.41 Fotografía en la que se observa (A) Pulmón con hiperemia leve (B) Pulmón con hiperemia moderada.

En el grupo II, 3 animales (60%) mostraron el pulmón trasplantado con apariencia normal y los otros 2 (40%) presentaron congestión leve (Fig.41-C y D).

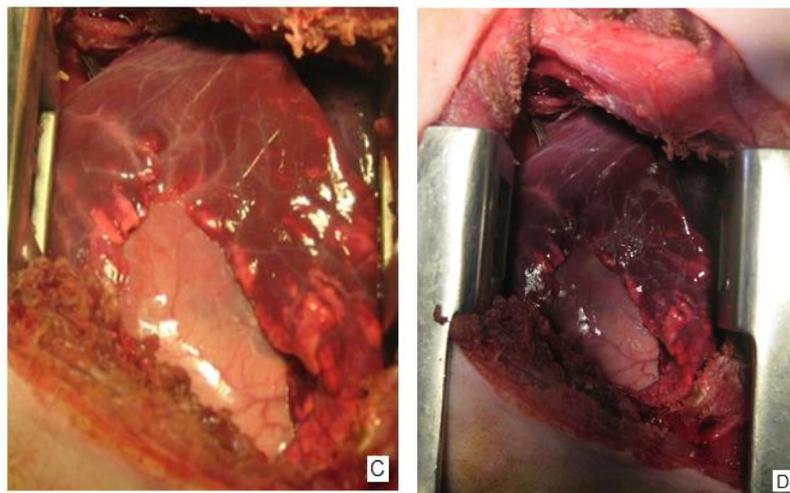


Fig.41 Fotografía en la que se observa pulmón trasplantado congestión de leve a moderada (C) y (D).

En el grupo III, en 2 cerdos (40%) el pulmón se encontró con características normales, 1 (20%) presentó congestión moderada y edema ligero y los otros 2 congestión moderada y edema severo (Fig.41-E) cuyo material edematoso salía por la tráquea.



Fig.41 Fotografía en la que se observa pulmón trasplantado con congestión de leve a moderada (C) y (D).

7. Gravimetría

Al final del estudio, el grupo I presentó una mayor cantidad de peso seco en comparación con el grupo III PRP y al final del estudio ($p < 0.036$ ANDEVA, Dunnet) (Fig. 42).

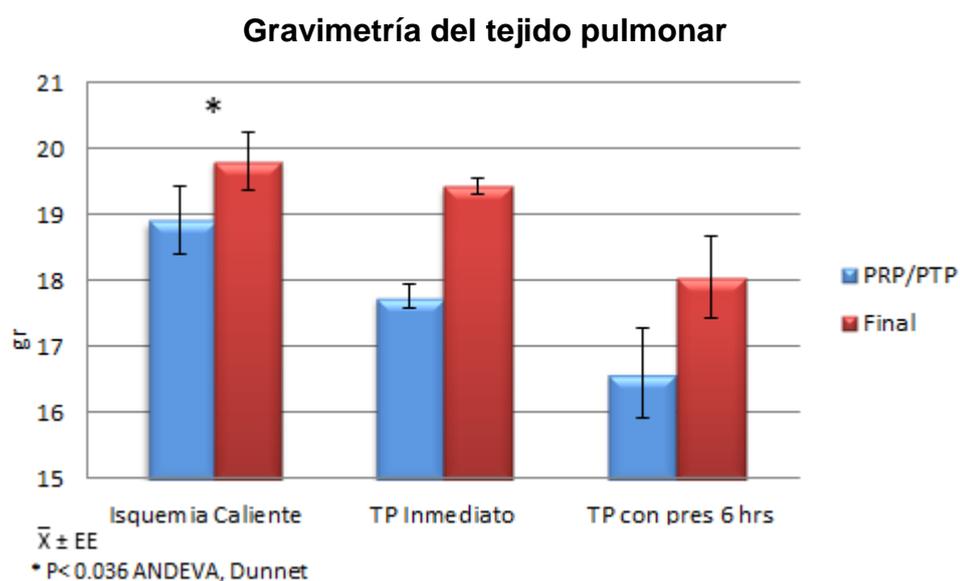


Fig 42. Gráfico que muestra la relación de peso del pulmón húmedo/seco al final del estudio.

8. Hallazgos microscópicos

Al concluir la AMV los donadores mostraron el tejido pulmonar de apariencia normal (Fig.43-A) a diferencia de los de preservación prolongada que presentaron infiltración de PMN (Fig.43-B).

En el grupo I los cerdos desarrollaron cambios histológicos hasta el final del estudio, en contraste los grupos de trasplante lo presentaron a partir de las 3 horas postrasplante. En el grupo I, al final del estudio presentaron hemorragia e infiltrado inflamatorio leve (principalmente a base de neutrófilos). En los cerdos del grupo II a las 3 horas PTP, se observó ruptura y engrosamiento de la membrana alvéolo-capilar, hemorragia moderada e infiltrado inflamatorio de PMN leve; sin embargo a las 5 horas estos hallazgos se mostraron moderados y además presentaron edema con la misma intensidad leve. En el grupo III, también se apreció ruptura y engrosamiento de la membrana alvéolo-capilar, hemorragia e infiltrado neutrofílico moderado y edema leve, los cuales al final del estudio fueron severos (Fig.43 C y D) (Fig. 44).

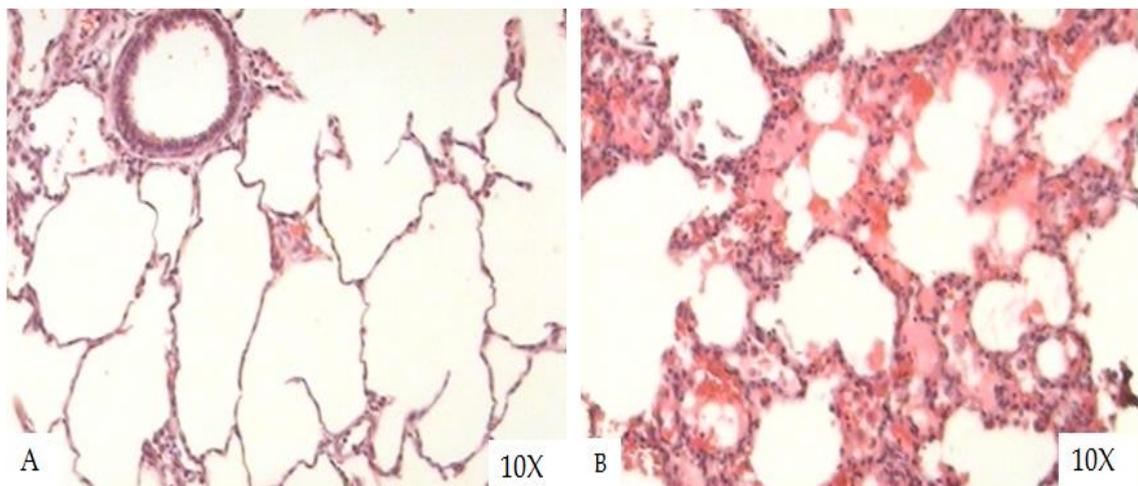


Fig 43 A y B. Microfotografías 40X (Hematoxilina-Eosina) de cortes histológicos de tejido pulmonar en la que se observa: A) Tejido pulmonar normal de una muestra basal al finalizar la AMV y B) Tejido pulmonar con ligera infiltración de PMN y edema ligero en una muestra de tejido pulmonar tomada al final de la preservación de 6 horas.

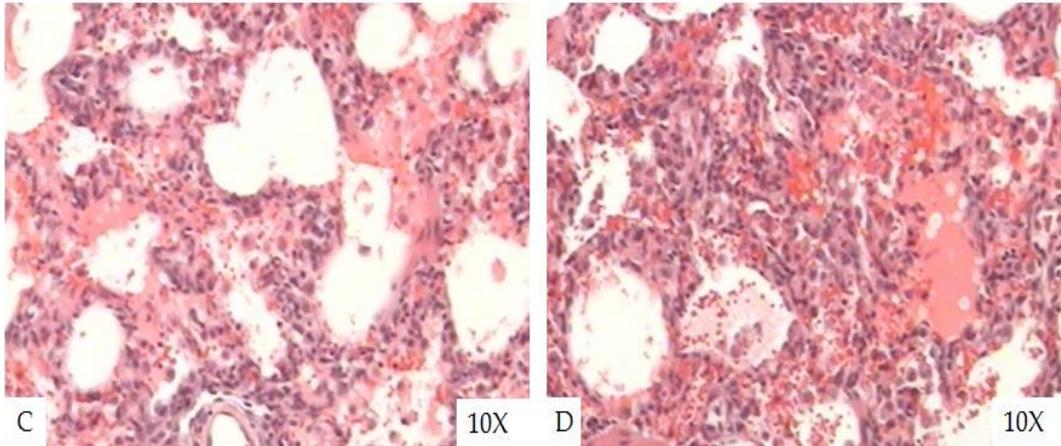
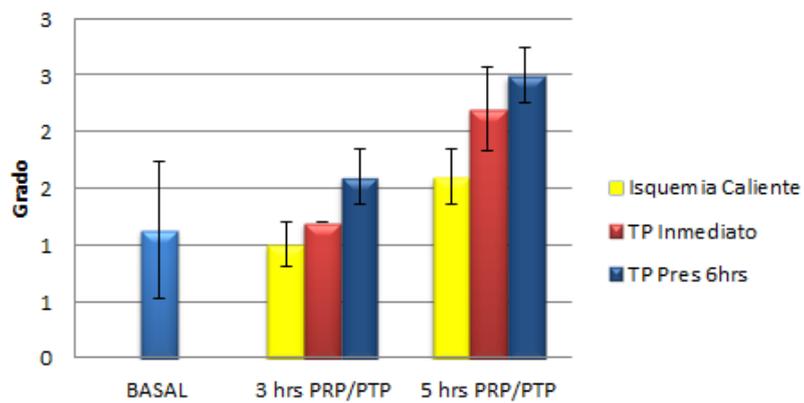


Fig 43 C y D. Microfotografías 40X (Hematoxilina-Eosina) de cortes histológicos de tejido pulmonar en la que se observa: C) Moderada infiltración de PMN con edema ligero en una muestra de tejido pulmonar tomada a las 3 horas PTP del grupo II (TP inmediato) D) Severa infiltración de PMN con edema moderado en una muestra de tejido pulmonar tomada 5 horas PTP de grupo III (TP con preservación de 6 horas).

Grados de infiltración de PMN (Neutrófilos)



Media ± Error estándar.

Fig 44. Gráfico que muestra los grados de infiltración de neutrófilos en los cortes histológicos del tejido pulmonar en los 3 grupos durante el tiempo de estudio.

VII. DISCUSIÓN

El TP es la única alternativa terapéutica para incrementar la supervivencia de los pacientes con enfermedad pulmonar terminal, pero su realización y éxito se ha complicado debido a diversos factores como la falta de donadores, efectos de la muerte cerebral, el daño por la AMV (DAMV) y la preservación pulmonar que promueven el DPIR y la FPI, así como la inmunosupresión y la cicatrización bronquial que también favorecen la FPI (16, 17).

En la literatura se ha descrito que los donadores pueden presentar inflamaciones subclínicas (53), las cuales pueden evolucionar en el receptor como consecuencia del DAMV, la preservación prolongada del injerto (mayor a 6 horas) y la reperfusión del mismo, que predisponen al DPIR, la causa más importante de morbilidad y mortalidad posoperatoria en el trasplante pulmonar (22, 24, 25).

Tanto el DAMV como el DPIR son 2 entidades en las que se produce lesión de la membrana alvéolo-capilar, la cual dispara una respuesta inflamatoria local, que ocasiona un incremento en la permeabilidad del epitelio pulmonar, endotelio vascular y daño pulmonar progresivo que finaliza con el llenado alveolar y edema pulmonar (8, 54-56). En esta respuesta intervienen diferentes células y mediadores inflamatorios entre los que sobresale la IL-8, una citocina proinflamatoria que forma parte del sistema inmune humoral, la cual durante la respuesta inflamatoria, actúa como factor quimiotáctico y activador de neutrófilos, monocitos y linfocitos, estos migran al pulmón en donde amplifican la respuesta inflamatoria y el daño a la membrana alvéolo-capilar (42).

Existen diferentes estudios que han descrito el efecto del estado biológico del donador sobre los resultados del TP, sin embargo, son escasos los que han estudiado la producción y expresión de IL-8 durante la AMV y el efecto de esta sobre la preservación pulmonar prolongada y el DPIR (22, 23, 53).

El propósito de este trabajo fue evaluar la producción y expresión de IL-8 durante la AMV, preservación prolongada, IC, reperfusión y postrasplante, así como sus efectos sobre la mecánica ventilatoria, hemodinamia,

gasometría, radiología y cambios morfológicos en un modelo de TP experimental porcino.

En este estudio se utilizó la solución DBP para la preservación del pulmón porque es una solución que disminuye la incidencia de la disfunción del injerto, ya que sus bajas concentraciones de potasio mantienen la integridad y función de las células endoteliales, lo cual evita la liberación de vasoconstrictores pulmonares y la producción de oxidantes; mientras que el dextran preserva la barrera endotelial y evita la extravasación de proteínas, así como de agua durante la reperfusión, debido a que disminuye la agregación plaquetaria, mejora la deformidad de los hematíes y tiene un efecto antitrombótico con lo que se mejora la microcirculación pulmonar (57).

Durante la AMV no se observaron cambios en la mecánica ventilatoria, hemodinamia, gasometría, ni histología porque los cerdos fueron ventilados con medidas de protección ventilatoria y se evitó el DAMV. Para esto, durante la inspiración se ajustó el volumen corriente evitar la sobredistensión alveolar (volutrauma); mientras que durante la expiración se ajustó el PEEP para impedir el colapso y la reapertura alveolar cíclica (atelectrauma) y con esto se evitó el biotrauma que es el encargado de desencadenar las alteraciones en la producción del surfactante, cambios en la permeabilidad de la membrana alvéolo-capilar y el edema pulmonar (10, 58-62).

Nuestros hallazgos coinciden con lo descrito por Albert (62) quien menciona que el ventilar pulmones *in vivo* o *in situ* con grandes volúmenes tidales e incluso con volúmenes bajos o normales, sin PEEP en aproximadamente 15 min provoca disminución de la distensibilidad, incremento en las citocinas inflamatorias y cambios histológicos que muestran daño pulmonar. También coinciden con lo descrito por Webb (63) que al ventilar ratas con volúmenes corrientes altos y sin PEEP observó que en el lapso de una hora desarrollan hipoxemia grave, disminución de la distensibilidad y edema alveolar. Por otro lado, los hallazgos de este estudio también pudieron ser originados porque los animales utilizados en el estudio fueron cerdos sanos, sin daño pulmonar previo y probablemente a que el tiempo de ventilación fue muy corto en

comparación con el tiempo de los donadores reales. Sin embargo, los hallazgos observados en este estudio no coinciden con las observaciones realizadas por Gordo (23), Ñamendys (8) y Donoso (10), los cuales han estudiado el DAMV con técnicas protectoras y mencionan que no se requieren presiones elevadas, ni grandes volúmenes corrientes para producir estiramiento alveolar, deformación pulmonar y biotrauma. Además mencionan que como la AMV no es homogénea, el DAMV se presenta en mayor grado en las zonas más aireadas del pulmón.

La disminución en el VT, VM y FM que se presentó en los 3 grupos de estudio durante el pinzamiento del hilio pulmonar para producir la isquemia y para colocar el injerto, no fue ocasionado porque los animales mostraran alguna alteración fisiológica; sino a una maniobra anestésica que se utiliza al realizar este tipo de cirugías y que consiste en realizar una ventilación unipulmonar, por lo que el VT, VM y FM tienen que reducirse a la mitad, lo que corresponde al paciente de acuerdo a su peso, para no dañar el pulmón ventilado (64, 65).

La disminución en la *Cdyn* y *Cstat* durante el pinzamiento del hilio pulmonar en los 3 grupos de estudio disminuyó porque se redujo el volumen corriente al realizar la ventilación unipulmonar y esto se relaciona con lo descrito por Pérez y Suter quienes estudiaron los efectos del VT sobre la distensibilidad (66, 67). También pudo disminuirse porque la ventilación mecánica en conjunto con la anestesia producen alteraciones en el surfactante, lo cual provoca cambios en la tensión superficial a nivel alveolar favoreciendo la formación de atelectasias como lo describió Conacher (68). De igual manera la disminución de ambas distensibilidades PRP y PTP en todos los grupos concuerda con lo descrito por Rabanal (76), Lefer (77) y Paik (69), quienes estudiaron el DPIR y el edema de reimplantación en el TP, donde mencionan que estas disminuyen después de la colocación del injerto debido a que se presenta inflamación pulmonar, incremento de la permeabilidad de la barrera alvéolo-capilar, edema y llenado alveolar. Por otra lado nuestros hallazgos no coinciden con lo reportado por Wittwer (70) quien evaluó el efecto de la solución de preservación y su vía de administración en un

modelo experimental de TP y observó que la distensibilidad se mantiene estable durante 6 horas de reperfusión.

El incremento mostrado en la P_{pic} y la P_{plat} al final del estudio, en los grupos de trasplante, junto con otros hallazgos, sugieren que fue ocasionado por el daño que se presentó en la membrana alvéolo-capilar el cual produjo un incremento en la permeabilidad vascular y edema intersticial provocando que el pulmón perdiera su elasticidad y requiriera de una P_{pic} mayor para distender los alvéolos y permitir la entrada del volumen aéreo; mientras que la P_{plat} sufrió el mismo incremento debido a que depende de la primera ya que representa la estabilidad (meseta) elástica de la presión máxima durante la inspiración. Con respecto a la P_{med} , también se incrementó porque es la presión promedio registrada durante el ciclo respiratorio completo y está se relaciona con la cantidad total de presión aplicada tanto en inspiración como en espiración (7, 22, 71-74). Nuestros hallazgos coinciden con lo observado clínicamente por Rabanal (76) quien reportó la presencia de cambios en la mecánica ventilatoria durante el edema de reimplantación que presentaron 2 pacientes sometidos a trasplante bipulmonar inmediato y a los reportados por López (72), donde se observó que el edema pulmonar producido, después de trasplantar pulmones preservados por 12 horas en perros, deterioró la fisiología pulmonar en mayor grado a lo observado en nuestro estudio; sin embargo aún existen pocos estudios que reporten los cambios en la mecánica ventilatoria en el TP.

El incremento en las R_{aw} en todos los grupos después del pinzamiento del hilio pulmonar, se debió a que se produjo obstrucción de la vía aérea al cerrar el bronquio izquierdo durante la IC y la realización del trasplante y el flujo de aire se dirigió hacia un solo pulmón, lo cual provocó hiperinsuflación pulmonar y requirió de mayores presiones para la expansión alveolar. El incremento observado postreperfusión en el grupo I, posiblemente fue ocasionado porque el pinzamiento del pulmón ocasiono daño nervioso y reactividad de la vía aérea como lo observó Queiroz (75) al comparar 2 soluciones de preservación en pulmones de ratas sometidos a 6 y 12 horas de isquemia y menciona que la resistencia de la vía aérea puede variar por la denervación que sufre el pulmón y a la

reactividad de la vía aérea. Mientras que los incrementos de estas postrasplante en los grupos II y III posiblemente fue ocasionado porque durante el estudio sí se presentó DPIR que ocasionó el llenado alveolar, colapso y disminución de la distensibilidad, lo cual hizo que la mayor parte del flujo ventilatorio se fuera hacia el pulmón derecho y lo hiperinsuflara. Nuestros hallazgos se relacionan con lo descrito por Guillen (76) y Shoemaker (77) quienes han estudiado los cuidados posoperatorios inmediatos en el TP y mencionan que las *Raw* se incrementan cuando se produce una obstrucción unilateral de las vías aéreas. También coinciden con lo descrito por Kreis (78) quien estudio los factores de riesgo de mortalidad precoz en pacientes con TP y menciona que los cambios en la mecánica ventilatoria dependen del tipo de trasplante ya que el pulmón implantado presenta diferentes características mecánicas con respecto al nativo y el flujo aéreo tiende a ir al pulmón implantado en el caso de una fibrosis pulmonar (mejor distensibilidad) y al nativo en el caso de un enfisema. Cabe mencionar que este incremento en las *Raw* fueron las que ocasionaron el incremento en las presiones de la mecánica ventilatoria.

Con respecto al incremento en la PMAP y RVP inmediatamente después del pinzamiento de la arteria pulmonar durante la implantación de pulmón, pudo ser originado por que todo el flujo de sangre se dirigió al lecho vascular pulmonar del pulmón derecho y ocasionó dicho incremento. Estos hallazgos son similares a los observados por Della Rocca (25) y Raffin (79) quienes estudiaron los cambios hemodinámicos y gasométricos durante la anestesia en pacientes sometidos a TP. Por otro lado el incremento de estas PRP y PTP posiblemente fue provocado porque la perfusión pulmonar post-isquemia se caracteriza por ocasionar obstrucción microvascular progresiva asociada con la formación de trombos y vasoconstricción que dificultan el paso de sangre al lecho vascular del pulmón como lo describieron Ovechkin (80) y Roberts (81) al estudiar el efecto del estrés oxidativo sobre las interacciones de las plaquetas en las arteriolas pulmonares durante el DPIR. Los hallazgos de este trabajo también concuerdan con lo descrito por Colombat (82)

quienes mencionan que la agregación plaquetaria y la expresión temprana de moléculas de adhesión después del TP producen cambios hemodinámicos y predisponen a la FPI. Así mismo se relacionan con lo reportado por Blann (83) quien sugiere que los mediadores de la inflamación contribuyen a la vasoconstricción y la formación del edema. Otros autores que han estudiado el manejo de los pacientes trasplantados de pulmón en las unidades de cuidados intensivos refieren que el incremento en la RVP y PAM se presenta porque el pulmón recién trasplantado sufre DPIR, el cual incrementa la permeabilidad capilar provocando edema pulmonar de reperfusión no cardiogénico, debido a la alteración en el parénquima pulmonar el cual se acompaña de un incremento de la RVP, disminución de la R_{aw} , incremento en la permeabilidad capilar y edema alvéolo-intersticial con alteración en la oxigenación (84). En otro estudio, realizado por Sommer (31) en el que se comparó la preservación pulmonar con soluciones Celsior y DBP con 24 horas de isquemia, describió que la solución DBP origina elevación de las presiones pulmonares y se asocia a edema pulmonar derivado del DPIR provocado al concluir el trasplante.

El mantenimiento del pH arterial y venoso, PaO_2 , $PaCO_2$, $PvCO_2$, SvO_2 y SaO_2 dentro de los valores fisiológicos, probablemente se debe a que los animales se mantuvieron bajo AMV con estrategias de protección pulmonar (PEEP y VT bajos) con modificaciones de la FiO_2 para obtener SaO_2 deseables y a que el pulmón derecho sano compensó el deterioro del pulmón izquierdo (5, 7, 11, 85, 86).

Durante la AMV no se presentaron alteraciones en índice de oxigenación $PaO_2/FiO_2\%$, porque al manejarse un método de ventilación pulmonar protector no hubo daño de la membrana alvéolo-capilar, ni hipoxemia y además porque los cerdos utilizados en este estudio fueron sanos. Estos hallazgos coinciden con los de Castañón, (86) quien concluye que en el pulmón sano no existen variaciones en la mecánica ventilatoria ni en el índice de oxigenación $PaFiO_2\%$ cuando son sometidos a VM en el modo asistido controlado por volumen debido a que el pulmón esta sano.

El índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2\%$ en los 3 grupos de estudio se incrementó durante la reperfusión posiblemente porque esta provocó cambios en la relación ventilación perfusión, limitación de la difusión a través de la membrana alvéolo-capilar, lesión pulmonar aguda y el incremento en el Qs-Qt que provocaron hipoxemia. Nuestros hallazgos coinciden con lo descrito por Montes de Oca (87), Rodríguez (88), Randolph (89) y Behorainger (90) quienes mencionan que el índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2\%$ aunque no necesariamente refleja la gravedad de la lesión pulmonar, es un índice de oxigenación aceptable para observar el intercambio anormal de gas, el cual puede verse alterado por hipoventilación, trastornos en la relación ventilación/perfusión, Qs-Qt de derecha-izquierda, limitación de la difusión a través de la membrana alvéolo-capilar, inspiración de bajas presiones de O_2 y cambios en la presión barométrica. Los incrementos en el índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2\%$ mostrados por los 3 grupos después de la primera hora posreperfusión fueron ocasionados porque la $\text{FiO}_2\%$ tuvo que ser incrementada para mantener oximetría de pulso con valores mayores al 90% y nuestros resultados, junto con los demás hallazgos, indican que los animales del grupo III desarrollaron mayor daño de la membrana alvéolo-capilar por el tiempo de isquemia; sin embargo estos no concuerdan con lo observado por Kotloff (91) y De Perrot (36) quienes observaron que valores de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2\%$ menores de 200 marcan la aparición de DPIR en trasplantados de pulmón y mencionan que estos pacientes pueden presentar algún grado de insuficiencia respiratoria, asociado al daño a la membrana alvéolo-capilar, que se caracteriza por una alteración del intercambio gaseoso e hipoxemia, la cual depende del valor de la PO_2 arterial y de la FiO_2 , por lo que el índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2\%$ adquiere mucha importancia para determinar el grado de hipoxemia en los pacientes de TP .

El incremento observado en el Qs-Qt de los 3 grupos de estudio (aunque no rebasaron valores normales) después del pinzamiento y durante todo el tiempo de estudio se originó porque durante la PRP se presenta una obstrucción microvascular que predispone a la formación de trombos que evitan el paso de sangre en el capilar pulmonar dejando al alvéolo sin perfundir y el gas sale igual que como entra. Por otra parte; a

que la sangre que circuló por áreas no ventiladas, es decir no se presentó ventilación alveolar debido a que los alvéolos estaban ocupados por líquido (edema alveolar) y a que la membrana alvéolo-capilar estaba engrosada por el proceso inflamatorio y no se pudo llevar a cabo adecuadamente el intercambio gaseoso. Por lo anterior la sangre que entró a la aurícula izquierda regresó sin haberse oxigenado mezclándose con la sangre oxigenada proveniente del resto de las áreas pulmonares perfundidas y ventiladas. Estos hallazgos coinciden con lo descrito por otros autores que han estudiado los cambios hemodinámicos y gasométricos en diferentes patologías pulmonares (80, 81, 92, 93).

Los incrementos en la $DavO_2$ mostrados al final del estudio en ambos grupos de trasplante (aunque tampoco rebasaron de manera importante sus valores normales) probablemente fue originado por alteraciones en la perfusión, debido a que la anestesia causó vasodilatación y el DPIR ocasionó una alteración del flujo sanguíneo en la microcirculación pulmonar y congestión del pulmón, lo cual evitó que llegara la sangre suficiente al corazón izquierdo para distribuirla a los tejidos y a pesar de que en este estudio no hubo disminución del GC se elevó el consumo de O_2 en los mismos. Estas observaciones se relacionan con lo reportado por varios autores que han estudiado los cambios hemodinámicos y gasométricos en los pacientes anestesiados y en estado crítico (92, 94-100).

En cuanto a los hallazgos radiográficos, la presencia de infiltrados alvéolo-intersticiales difusos PRP y PTP indican que se presentó edema pulmonar debido a que la reperfusión durante la IC y el trasplante incrementaron la permeabilidad endotelial y modificaron las presiones hidrostáticas favoreciendo la extravasación de líquidos como lo describieron Guillen, Shoemaker y Kreis (76-78) al estudiar las complicaciones inmediatas en el TP. Estos hallazgos también coinciden con lo descrito por Rabanal que estudió el edema de reimplantación en el TP y con lo reportado por Muller (101) y Chen (102) al utilizar diferentes soluciones para la preservación pulmonar. Con respecto a los infiltrados alvéolo-intersticiales difusos graves observados en el grupo III (TP con preservación de 6 horas), fueron originados por el tiempo de preservación

como lo describió Medeiros (103) al comparar diferentes soluciones de preservación *ex vivo* en pulmones humanos donde observaron que el edema pulmonar PRP es inversamente proporcional a la calidad de la preservación del órgano (103). Por otro lado el edema radiológico observado en el pulmón derecho en los 3 grupos de estudio, pudo ser producidos porque el DPIR puede inducir edema dependiente de vasoconstricción en el pulmón contralateral como lo reportaron Pezzulo (104) y Watanabe (105) al estudiar el edema pulmonar contralateral secundario al DPIR, Baudouin (106) durante la anestesia de los procedimientos quirúrgicos de tórax y Her (107) quien evaluó el daño al pulmón contralateral producido por el DPIR y la reexpansión pulmonar de los pulmones colapsados.

Con respecto a los niveles séricos de la IL-8, en la literatura se ha mencionado que el volumen corriente y la presión cíclica aplicada durante la AMV ocasiona estiramiento del tejido pulmonar, altera su arquitectura y provoca la liberación local y sistémica de citocinas inflamatorias como la IL-8 (108), pero también se ha demostrado que el aplicar ventilación mecánica con medidas de protección pulmonar favorece la disminución de la expresión de ARNm de esta citocina a partir de la primera hora de iniciar la ventilación, inclusive en pacientes con daño pulmonar agudo (108). En nuestro estudio se pudieron comprobar estos hallazgos, ya que los niveles basales de IL-8 mostrados al inicio de la AMV empezaron a disminuir a los 30 minutos después de su inicio, además estos resultados también coinciden con lo descrito por Meier (109) quien evaluó la producción de citocinas pulmonares durante la ventilación mecánica con y sin PEEP y volúmenes corrientes bajos en pulmones sanos de ratones, así como en pacientes sometidos a cirugía menor y reportó que la AMV es un estímulo débil para la producción de citocinas proinflamatorias cuando se utilizan estrategias de ventilación con protección pulmonar.

También existen reportes de otros autores que mencionan que los niveles séricos elevados de IL-8 durante las primeras horas postcirugía, se pueden asociar a la lesión tisular, a los efectos de la manipulación quirúrgica y a que su vida media es corta (2-3 horas) como lo describe Teixeira (110) y Cepkova (108).

Los bajos niveles séricos de IL-8 en los grupos I y III, probablemente fue debido a que no hubo suficiente estímulo y cantidad de macrófagos alveolares activados que provocaran su producción inicial como lo describió Geudens (111) al estudiar el impacto de la IC sobre la producción de diferentes leucocitos en el LBA de pulmones de ratón, donde menciona que durante los primeros 30 min el DPIR es causado por los productos de los macrófagos activados en el pulmón. En el grupo II probablemente el incremento observado en los niveles séricos de IL-8 se debió a que posterior al trasplante inmediato se presentó estímulo suficiente para activar a los macrófagos del donador. Nuestros hallazgos también concuerdan con los observados por Mathur (112), que estudiaron los niveles séricos de diferentes citocinas después del TP, en donde reportaron que a las 4 horas PTP la IL-8 se incrementaba en pacientes con edema de reperfusión o a un episodio de rechazo agudo, pero disminuían gradualmente durante las primeras 24 horas PTP hasta que se estabilizaban, además mencionan que no encontraron diferencia alguna entre la producción de esta en circulación pre y postrasplante; por lo que sugieren que probablemente la fuente de IL-8 no es el aloinjerto. Otros autores que estudiaron la expresión de citocinas en el líquido pleural y suero después de un trasplante de pulmón observaron que la expresión de IL-8 en el suero no se detecta a las 6 y 12 horas PTP (110). Hoffman (113) al evaluar la presencia de citocinas y quimiocinas en la FPI postrasplante pulmonar, también observaron que la producción de IL-8 empieza a disminuir a las 2 horas PRP y a las 24 horas PTP su presencia es mínima o indetectable al igual que Moreno (114) que observó niveles séricos bajos de IL-8 a las 24 horas PTP.

La presencia abundante de macrófagos en el LBA basal en todos los animales sometidos a estudio se debe a que los macrófagos forman el mayor porcentaje de la población celular en el LBA y se localizan de manera normal en el espacio alveolar para realizar la fagocitosis y eliminación de los patógenos (111, 115-118). Por otro lado, los altos niveles de estas células observados en los tres grupos de estudio inmediatamente posreperfusión coinciden con lo descrito por Van Putte

(119), Fiser (120, 121) y Eppinger (122) que estudiaron los infiltrados celulares y los mediadores de la inflamación en el DPIR durante el TP en diferentes especies; mencionan que la isquemia y la reperfusión temprana activan a los macrófagos para que produzcan citocinas, agentes quimiotácticos y enzimas proteolíticas que producen una lesión temprana PRP y activan los mecanismos inflamatorios del receptor.

En relación a la presencia de linfocitos en el LBA realizado antes de iniciar la AMV se debió a que el pulmón hospeda un depósito sustancial de linfocitos y diversos subconjuntos de estas células (CD4, CD8 y NK), las cuales mantienen la homeostasis pulmonar y la eliminación de partículas o bacterias que entren por el tracto respiratorio (123) y concuerda con lo observado por otros autores que han reportado que en cerdos sanos y en pacientes humanos sin ninguna alteración pulmonar en el LBA se observan abundantes macrófagos, leve cantidad de linfocitos y escasos a nulos neutrófilos (115, 116, 124). En el grupo I la presencia de linfocitos en el LBA realizado inmediatamente después de la reperfusión fue similar al basal porque se requieren periodos mayores de una hora de IC para que se presenten cambios en la diferenciación celular del LBA como lo observó Geudens (111), al estudiar el impacto de la IC sobre la expresión de diferentes leucocitos en el LBA de pulmones de ratón y menciona que durante la IC estas células migran desde la sangre que queda en la vasculatura pulmonar o desde el intersticio hacia el espacio alveolar. En los grupos de trasplante fue ocasionado porque el pulmón al ser sometido a isquemia fría y a un mayor tiempo de la misma sufrió de mayor afluencia de macrófagos y linfocitos en el espacio alveolar del pulmón se produce durante la isquemia (111, 125), el cual también pudo ser porque los pulmones de los donadores contienen un gran número de macrófagos y linfocitos activados (principalmente las células T y las NK) como lo reportaron De Perrot (22) y Richter (126) cuando estudiaron respectivamente el daño pulmonar inducido por la isquemia reperfusión y la transmisión de linfocitos del donador en el TP. Igualmente fue provocado porque la isquemia y la reperfusión temprana activan a los macrófagos y linfocitos para que produzcan citocinas, agentes quimiotácticos y enzimas proteolíticas que producen una lesión temprana

PRP y activan los mecanismos inflamatorios del receptor (119-121). Al final del estudio en los animales del grupo I, los linfocitos disminuyeron porque después de 4 horas posreperusión el DPIR es provocado por otras células inflamatorias, además porque en este grupo no se utilizó un aloinjerto (111, 120, 122, 127, 128); mientras que la presencia de estos en los LBA realizados al final del estudio en los grupos II y III probablemente fue ocasionado porque se ha observado que las células T además de ser activadas por un antígeno, también pueden ser activadas por radicales de oxígeno, así como citocinas (TNF α , IFN β , IL-23, IL-6), y en la microcirculación pueden amplificar la inflamación mediante la unión de forma simultánea a las células endoteliales, macrófagos, plaquetas, así como neutrófilos; por esta razón recientemente se ha implicado a los linfocitos en la lesión por IR de pulmón (129).

La mínima presencia de neutrófilos durante la AMV se debió a que esta se realizó con medidas pulmonares protectoras y además de que en el pulmón sano los neutrófilos y eosinófilos por lo general constituyen menos del 1% (124) o son de escasos a nulos (115, 116). La leve presencia de neutrofilos inmediatamente PRP y al final del estudio en el grupo I fue ocasionada porque, el numero de estos solo se incrementa después de largos periodos de IC (111, 125). Mientras que en el grupo II y III, el incremento no fue importante porque la primera fase del DPIR (30 minutos posreperusión) está dada por los macrófagos y los linfocitos (111, 120, 127, 128); sin embargo, Van Putte (119) al estudiar los infiltrados celulares y la evaluación del daño en un modelo de IC en ratas observó que durante la reperusión se observaron 2 picos de incremento, el primero a los 30 minutos posreperusión y el segundo después de 3 horas de reperusión. Por otro lado el mayor incremento mostrado por el grupo III posiblemente se debió a que el tiempo de isquemia fría fue de 6 horas y hubo un mayor daño de la membrana alvéolo-capilar, así como un reclutamiento rápido de neutrófilos lo cual coincide con lo descrito por Meyer (130) que menciona que durante el período inmediato después del trasplante, los conteos de células son elevados, con un predominio de neutrófilos y que esto es probablemente la consecuencia del DPIR. En el LBA final en ambos grupos de trasplante, la disminución de neutrófilos

pudo ser ocasionado porque estos alcanzan su pico máximo a las 4 horas posreperfusión y empiezan a disminuir gradualmente (22, 36). No obstante, nuestros hallazgos no coinciden con lo observado por los autores que han reportado que estas células disminuyen gradualmente, debido a que a las 5 horas PTP observamos una disminución severa. Estos hallazgos tampoco concuerdan con los descritos por Mathur (112) quien observó que esta tiene su incremento pico a las 4 horas después de la reperfusión y continúa con su elevación persistente durante las 24 horas postrasplante. Esto probablemente fue provocado porque 12 horas antes de realizar el trasplante a los receptores se les aplicó el tratamiento triple de inmunosupresión y posiblemente el tacrolimus evitó la presencia de estos. Nuestros hallazgos coinciden con lo descrito por Krishnadasan (127) que estudió el efecto de la administración preoperatoria de ciclosporina A y tacrolimus sobre la lesión pulmonar por isquemia-reperfusión en ratas a las que sometió a isquemia por 90 minutos y reperfusión del pulmón por 4 horas y observó que estos fármacos disminuyen la cantidad de neutrófilos en el LBA al final del estudio. Él atribuye esto a que el tacrolimus se une a la calcineurina tirosina fosfatasa y reduce la expresión del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B) y disminuye la expresión de algunas citocinas proinflamatorias, acumulación de neutrófilos en el tejido pulmonar, proteínas procoagulantes y sustancias vasoconstrictoras (131).

En este estudio la presencia de IL-8 en el LBA de los donadores coincide con lo descrito por Kotani (132) quien estudió la expresión *in situ* de IL-8 en conejos sanos sometidos a AMV y observó que el estiramiento excesivo y cíclico de los pulmones normales produce activación e interacción entre las células pulmonares residentes, las cuales producen esta citocina. Sin embargo también pudo ser originado porque los cerdos utilizados como donadores posiblemente tenían un daño subclínico y esto concuerda con lo descrito por Almenar (53) y Fisher (26) quienes estudiaron la influencia de la expresión de la IL-8 de los donadores sobre la FPI y observaron que en donadores óptimos las lesiones pulmonares subclínicas se expresan por el incremento de la IL-8 en el LBA. Fisher también menciona que el tiempo de AMV no influye sobre la cantidad de

IL-8 expresada. También concuerda con lo reportado por Metinko (133) quien al estudiar los efectos de la anoxia e hiperoxia en pulmones de donadores sometidos a isquemia de 3, 6, 9 y 12 horas observó un incremento significativo en la IL-8 en el LBA, la cual se asoció con diferentes grados de lesión pulmonar. Con respecto a la presencia de IL-8 en el LBA posreperusión de los grupos de trasplante, se originó porque durante la isquemia se activaron los macrófagos y linfocitos del donador y durante la reperusión la hipoxia originada por los radicales libres de O₂ provocó daño celular y la activación de los macrófagos y linfocitos del receptor, lo cual favoreció la expresión de la citocina (36, 111, 120, 127) y se relaciona con lo observado por De Perrot (36) el cual menciona que la IL-8 se libera rápidamente después de la reperusión e inicia el reclutamiento de neutrófilos y la lesión pulmonar secundaria. El incremento al final del estudio fue provocado por el daño que sufrió la membrana alvéolo-capilar, el cual mantuvo e incrementó su expresión para favorecer la quimiotaxis y reclutamiento de neutrófilos, lo anterior concuerda con lo descrito por Mathur (112) que estudió la expresión de citocinas después del TP y su correlación con el daño del injerto. También observó que el aumento en los niveles de IL-8, tanto en el LBA de los donadores como en el tejido del aloinjerto se ha asociado a la FPI. En resumen se puede decir que el incremento de IL-8 en el LBA en los grupos II y III durante la reperusión como al final del estudio se asocia al grado de lesión pulmonar provocado por el DPIR el cual se reflejó también en los parámetros fisiológicos y morfológicos evaluados y concuerda con lo descrito por Matilla (46) quien encontró que los valores elevados de IL-8 en el LBA posterior al TP predispone al DPIR e incrementan el tiempo de AMV postcirugía. Así mismo se relaciona con lo observado por DiGiovine (116) y Slebos que reportaron que los niveles de IL-8 y la neutrofilia en pacientes trasplantados de pulmón predispone al desarrollo de bronquiolitis obliterante.

Con respecto a la expresión *in situ* de IL-8, en la biopsia basal tomada al final de la AMV, se observó intensidad y proporción mínima, esto se puede asociar al estiramiento cíclico que se produjo durante la ventilación mecánica la cual activó a los macrófagos alveolares para iniciar la

expresión de IL-8, lo anterior concuerda con lo reportado por Kotani (132). También se relaciona con lo descrito por Donoso (10) y Gordo (23) los cuales mencionan que la ventilación mecánica con técnicas protectoras de individuos sanos pueden inducir la expresión de esta citocina. Por otro lado, en la literatura no existen reportes acerca de la cinética de la expresión *in situ* de la IL-8 durante la isquemia fría de 6 horas, en nuestro estudio observamos que en las biopsias tomadas cada hora se expresó a partir de la segunda hora de isquemia, la cual se incrementó, alcanzó su pico máximo a las 4 horas y se mantuvo constante hasta las 6 horas, lo que podría sugerir que durante la isquemia fría hay disminución del metabolismo celular (22, 134), sin embargo; durante este periodo la respuesta inflamatoria no se atenúa debido a que se siguen produciendo mediadores inflamatorios los cuales continúan estimulando la producción de IL-8 en los macrófagos alveolares, células endoteliales y fibroblastos (135). Además nos hace suponer que durante la isquemia fría sucede algo similar a lo que sucede durante la reperfusión, en la que la expresión de esta se incrementa a partir de las 2 horas PRP (36, 112).

En grupos I y II, la presencia de IL-8 en el tejido inmediatamente PRP probablemente fue ocasionada debido al restablecimiento del flujo sanguíneo en la isquemia-reperfusión la cual produce un estrés oxidativo en las células y una respuesta inflamatoria aguda (46) y la mayor expresión *in situ* de esta en el grupo de isquemia prolongada se debió a que se presentó mayor daño de la membrana alvéolo-capilar y su expresión se produjo por acción de los macrófagos del donador que se activaron durante la isquemia (135). Con respecto al tiempo de expresión, en nuestro estudio se presentó inmediatamente después de la reperfusión y coincide por lo descrito por Matilla que en un modelo de DPIR observó un incremento significativo durante la primera hora PRP en los niveles de ARNm de IL-8 con respecto a sus valores basales. En contraste no concuerda con lo observado por De Perrot (22, 36, 136) y Mathur (112) quienes mencionan que la IL-8 se expresa a las 2 horas PRP y que alcanzan su pico máximo a las 4 horas de iniciada la misma. Ni tampoco se relaciona con lo descrito por Sekido que en estudios experimentales en

conejos demostró que la IL-8 aumenta significativamente en el tejido pulmonar después de las 3 horas de reperfusión.

La presencia de cambios macroscópicos (hemorragia y edema) y gravimétricos más severos observados en el grupo III se originaron porque la isquemia prolongada así como la reperfusión provocan ruptura y engrosamiento de la membrana alveolocapilar y hemorragia, así como alteración de las presiones hidrostáticas, osmóticas y disfunción endotelial que aumentaron la permeabilidad capilar y coincide con lo descrito por varios autores que mencionan que el grado de edema pulmonar es inversamente proporcional a la calidad de la preservación y que en la mayoría de las preservaciones pulmonares existen variaciones entre el peso seco y peso húmedo (103, 137).

La presencia histológica mínima de infiltrado de PMN en los donadores fue ocasionado porque la AMV alteró la producción del surfactante, ocasionó estiramiento alveolar, deformación pulmonar, biotrauma y una inflamación aguda subclínica con la presencia de estas células (8, 10, 23, 62, 138-142). En el grupo I no se observaron cambios histológicos importantes debido a que se requieren periodos de IC mayores a una hora para desarrollar daño pulmonar significativo después de la reperfusión como lo reporto Van Raemdonck (125) y Geudens (111). Sin embargo, en los grupos de TP, el incremento de PMN fue ocasionado por restablecimiento del flujo sanguíneo en la isquemia-reperfusión, la cual incrementa la lesión pulmonar durante el período isquémico ocasionado por una reacción inflamatoria aguda tisular, la cual se caracteriza por la infiltración de leucocitos PMN y la producción de IL-8 la cual los moviliza desde la sangre periférica al tejido dañado (46, 143). Por otro lado, la aparición de neutrófilos a las 5 horas PRP en el grupo I y a partir de las 3 horas en los grupos de trasplante se debe a que la fisiopatología del DPIR es bifásica y la primera fase de este (después de 30 minutos de reperfusión) es provocada por los macrófagos activados del pulmón y en la fase tardía (después de 4 horas de la reperfusión) es originada por los mediadores inflamatorios activados por el reclutamiento de neutrófilos del donador (111, 120, 122, 127, 128). Cabe mencionar que un hallazgo interesante de este trabajo fue que encontramos un incremento

importante en la presencia de neutrófilos a las 3 horas PRP. Con respecto a la cantidad de neutrófilos observados en el grupo III, esta fue mayor debido al mayor tiempo de isquemia al que fue sometido el injerto durante su preservación y que ocasionó mayor daño a la membrana alvéolo-capilar, lo cual provocó un mayor estímulo para la adhesión, reclutamiento y migración de PMN a través de las células endoteliales para establecerse en el sitio de lesión (46, 144, 145). La ruptura, engrosamiento de la membrana alvéolo-capilar y la hemorragia focal probablemente fue causada por el proceso inflamatorio que se presentó durante la reperfusión, incrementó la actividad de las metaloproteinasas, (principalmente 1, 3 y 9) que degradaron a la colágena y la elastina de dicha membrana y provocaron la hemorragia (137). Nuestros hallazgos coinciden con lo observado por Medeiros (103) quien menciona que la isquemia pulmonar se asocia a una serie de alteraciones histológicas que incluyen el edema alveolar, la ruptura y engrosamiento de la membrana alvéolocapilar y hemorragia focal. También se relacionan con lo descrito por Lopes (146) que estudió el efecto de la solución de DBP administrada por vía sistémica sobre el estrés oxidativo en un modelo de isquemia pulmonar en ratas y observó que después de 10 horas de isquemia se presentó hemorragia pulmonar e infiltrado neutrofílico

La ausencia de edema en el grupo I fue ocasionada porque no se presentó DPIR y coincide con lo reportado por otros autores quienes mencionan que cuando el edema se presenta de manera temprana PRP se debe a cambios en las presiones hidrostáticas y cuando aparece tardíamente se debe al DPIR y es consecuencia de la activación neutrofílica y de la cascada inflamatoria (147). El edema pulmonar observado a las 3 horas posreperfusión en los grupos de trasplante, se formó porque hubo DPIR que desarrolló daño estructural significativo en el intersticio y la agregación de neutrófilos, así como de plaquetas provocó un efecto de obstrucción mecánica al flujo capilar que en conjunto con otros mediadores de la inflamación como la IL-8 incrementó la permeabilidad endotelial, afectó a los neumocitos tipo II y la producción de surfactante. Lo anterior ocasionó que se acumulara primero líquido en el espacio perivascular (principalmente en el compartimento del tejido

conectivo que rodea a los bronquios y vasos sanguíneos más grandes), seguido del intersticio de los septos alveolares y finalmente la inundación del alvéolo que se llevó a cabo cuando el líquido se acumuló en ambos intersticios del septo alveolar (147-150). Nuestros hallazgos no coinciden con lo descrito por Van Putte (119) y Van Raemdonck (125) quienes mencionan que el edema pulmonar se presenta a los 30 minutos y 2 horas PRP. En relación al grado de edema, varios autores han descrito que la severidad del edema, se relaciona con la duración del tiempo de isquemia fría y por esta razón los animales del grupo III desarrollaron más edema al final del estudio, ya que la permeabilidad durante la isquemia fría aumenta significativamente a partir de las 4 horas PRP y alcanza su pico máximo a las 7 horas (103, 112, 147).

VIII. CONCLUSIONES

La AMV con medidas protectoras evita el daño severo a la membrana alvéolo-capilar y disminuye la presencia de cambios en la mecánica ventilatoria, hemodinamia, gasometría e histología, sin embargo produce una reacción inflamatoria local, activación de los macrófagos alveolares y linfocitos, así como la mínima producción de IL-8 en suero, LBA y tejido en un modelo de TP pulmonar experimental porcino.

El pinzamiento de la arteria pulmonar durante la IC y la implantación de pulmón en los 3 grupos de estudio provoca la disminución del VT, VM, FM, *C_{dyn}* y *C_{stat}*, incremento en las *Raw*, PMAP, RVP y en los Qs-Qt en un modelo de TP pulmonar experimental porcino.

La isquemia fría de 6 horas promueve la expresión *in situ* de IL-8 en tejido a partir de la segunda hora de isquemia y alcanza su pico máximo a las 4 hrs y así se mantiene hasta concluir la preservación en un modelo de TP experimental porcino.

La reperfusión en el modelo de IC de cuarenta y cinco minutos promueve un ligero daño a la membrana alvéolo-capilar, concentraciones leves de IL-8 en suero y LBA, pero severa en el tejido a partir de las 3 horas PRP y origina cambios leves en las propiedades mecánicas del pulmón, hemodinámicas e histológicas, caracterizados por la ligera disminución de ambas distensibilidades, incremento leve en las *Raw*, PMAP, RVP, Qs-Qt, presencia de mínima a moderados infiltrados radiográficos y mínima hemorragia e infiltrado inflamatorio principalmente a base de neutrófilos en un modelo de TP pulmonar experimental porcino.

La reperfusión en el API inmediato promueve un daño moderado de la membrana alvéolo-capilar, leve expresión sérica de IL-8 durante todo el estudio, severa en el LBA inmediatamente PRP y severa en el tejido durante todo el estudio, además ocasiona cambios en la mecánica ventilatoria, hemodinamia, gasometría e histología a partir de las 4 horas PTP caracterizados por la disminución moderada de las distensibilidades, leve incremento en las *Raw*, moderado en las *P_{pic}*, *P_{plat}* y *P_{med}*, elevaciones severas en la PAP y RVP, incrementos graduales en los Qs-Qt, índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2\%$ y DavO_2 , infiltrados radiográficos (alvéolo-intersticiales) moderados inmediatamente PRP que evolucionan a severos

al final del estudio, además de moderada ruptura y engrosamiento de la membrana alvéolo-capilar, neutrofilia y hemorragia, así como leve edema en un modelo de TP pulmonar experimental porcino.

La reperfusión con preservación prolongada promueve un daño severo de la membrana alvéolo-capilar, leve expresión sérica de IL-8 durante todo el estudio, severa en el LBA al final del estudio y severa en el tejido durante todo el estudio. También produce disminución severa de las *Cdyn* y *Cstat*, leve incremento en las *Raw* y severo en las *Ppic*, *Pplat* y *Pmed*, *PMAP*, *RVP* y *DavO2* entre las 3 y 4 horas PTP, infiltrados radiográficos graves inmediatamente PRP y severos al final del estudio, así como severa ruptura y engrosamiento de la membrana alvéolo-capilar, hemorragia e infiltrado neutrofílico moderado y edema leve en un modelo de TP pulmonar experimental porcino.

Con base en lo anterior se puede pensar que los niveles séricos de IL-8 no pueden ser utilizados como un marcador pronóstico en el DAMV ni de DPIR, ya que su expresión no solo se presenta en una lesión pulmonar.

Los niveles de IL-8 en el LBA aportan información sobre el estado biológico de pulmón y se asocian con el grado lesión de pulmonar, por lo cual podría ser utilizado como un indicador de DAMV y DPIR en un modelo de TP pulmonar experimental porcino.

La expresión en tejido pulmonar de IL-8 es un marcador e indicador biológico de estrés y daño pulmonar el cual se asocia a la intensidad de la lesión pulmonar, en un modelo de TP pulmonar experimental porcino.

La isquemia prolongada promueve la mayor expresión de IL-8 en el LBA y tejido pulmonar, así como mayor deterioro de la mecánica ventilatoria, hemodinamia, gasometría e histología del injerto, en un modelo de TP pulmonar experimental porcino.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Tortora GJ, Derrickson B. Principios de anatomía y fisiología. 11a ed. México, DF: Ed Médica Panamericana; 2011. p. 853-854.
2. Dellmann HD. Sistema respiratorio. Steven A, En: Histología Veterinaria. Zaragoza, España; Ed. Acribia: 1993. p. 159-176.
3. Netter FH. Sistema respiratorio. En: Netter FH editor. Ilustraciones sobre anatomía y embriología, fisiología, anatomía patológica, fisiopatología, síntomas clínicos y tratamiento de enfermedades. Barcelona, España; Colección de ilustraciones médicas Ciba, Salvad Editores: 1994. Tomo VII p. 325.
4. West JB. Fisiología Respiratoria. 6ta ed. Buenos Aires, Argentina; Ed Médica Panamericana: 2005. p. 46.
5. Levitsky M. Fisiología Pulmonar. 3a ed. México, DF. 2008: p. 23.
6. Best CH, Taylor NB, Dvorkin MA, Cardinali DP. Bases fisiológicas de la práctica médica. México, DF. Ed. Médica Panamericana; 2003. p. 73.
7. Cristancho W. Fundamentos de fisioterapia respiratoria y ventilación. 1a ed. Bogotá, Colombia. Ed. El Manual Moderno. 2003. p. 30-50.
8. Ñamendys-Silva SA, Posadas-Calleja JG. Daño pulmonar agudo asociado a ventilación mecánica. Rev Inv Clín. 2005;57(3):473-480.
9. Addiego, editor. Modelo viscoelástico de la mecánica respiratoria. XV Seminario de Ingeniería Biomédica Universidad de la Republica Oriental de Uruguay; 2006.
10. Donoso F, Cruces P. Daño pulmonar inducido por ventilación mecánica y estrategia ventilatoria convencional protectora. Rev Chil Ped. 2007;78:241-252.
11. Canet J. Fisiología respiratoria básica. Madrid, España: Ed Aran Ediciones; 2000: p 515-532.
12. Net A, Benito S. Función pulmonar en el paciente ventilado. Barcelona, España: Ed Doyma; 1998. P. 78.
13. Tortora GJ, Derrickson B. Principios de anatomía y fisiología. 11a ed. México, DF: Ed Médica Panamericana; 2011. p. 853-854.

14. Nunn JF. Resistance to gas flow and airway closure. En: Nunn JF editor; Applied respiratory physiology. 3a ed. London, Butterworth; 1987; p. 46-71.
15. Pérez M, Mancebo J. Monitorización de la mecánica ventilatoria. México, DF: Ed Med Intensiva. 2006; 30: p. 440-448.
16. García CL, Salermo TA, Panos AL, *et al.* Estado actual del trasplante pulmonar. Gac Méd Méx. 2007;143(4):323-332.
17. Santillan DP, Jasso VR, Olmos ZR, *et al.* Trasplante de pulmón. Rev Inv Clín. 2005;57(2):350-357.
18. Chavarría U, Posadas R. Trasplante pulmonar. Neum Cir Tór. 2006;65 (1):11-23.
19. México. Secretaría de Salud. Centro Nacional de Trasplantes. Estado Actual de Donación y Trasplantes en México Anual 2012. Disponible en: http://www.cenatra.salud.gob.mx/descargas/contenido/trasplante/rep_ort_anual_2012.pdf.
20. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. J Heart Lung Transplant. 2012 Oct; 31(10):1045-1095.
21. Ruiz M. Trasplante pulmonar. Rev Hosp Clín Univ Chile. 2007;18:320-331.
22. De Perrot M, Lui M, Waddell T, *et al.* Ischemia reperfusion induced lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:490-511.
23. Gordo F, Delgado C, Calve E. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. Med Int. 2007;31(1):18-26.
24. Ardehali A, Laks H, Rusell H, *et al.* Modified reperfusion and ischemia-reperfusion injury in human lung transplantation. J Thorac Card Surg. 2002;126: 1929-1934.
25. Della Rocca G, Pierconti F, Costa MG, *et al.* Severe reperfusion lung injury after double lung transplantation. Crit Care. 2002;3(3):240-244.
26. Fisher AJ, Donnelly SC, Hirani N, *et al.* Elevated levels of interleukin 8 in donor lungs is associated with early graft failure after lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:259-265.

27. Padilla AM, Padilla JD. Estado actual de la preservación pulmonar. *Bronchoneumol.* 2004;40(2):86-93.
28. Haverick A. Preservation for clinical lung transplantation. *Curr Top Gen Thorac Surg.* 1995;3:147-155.
29. Wittwer T, Wahlers T, Cornelius J, *et al.* Celsior solution for improvement of currently used clinical standards of lung preservation in an *ex vivo* rat model. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15:667-671.
30. Novick R. Innovative techniques to enhance lung preservation. *J Thorac Card Surg.* 2002;123:3-5.
31. Sommer SP, Wamecke G, Hohlfeld JM, *et al.* Pulmonary preservation with LPD and Celsior solution in porcine lung transplantation after 24h of cold ischemia. *Eur J Card Thorac Surg.* 2004;167:151-157.
32. Santana N, Barrasa JL, Ponce MA, *et al.* Valoración de la lesión por iquemia reperfusion y del rechazo agudo precoz en el trasplante pulmonar experimental con tiempo de isquemia prolongado. *Arch Bronconeumol.* 2007;43(7):373-377.
33. Alvarez-Mon M, Kehrl JH, Fauci AS. A potential role for adrenocorticotropin in regulating human B lymphocytic functions. *J Immunol.* 1985;135:3823-3826.
34. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, *et al.* Two types of murine helper T cell clone. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol.* 1986;136:2348-2357.
35. Sato Y, Hogg JC, English D, *et al.* Endothelin-1 changes polymorphonuclear leukocytes deformability and CD11b expression and promotes their retention in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:404–410.
36. De Perrot M, Sekine Y, Fisher S, *et al.* Interleukin-8 release during early reperfusion predicts graft function in human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:211-215.
37. Harada A, Sekido N, Akahoshi T, *et al.* Essential enrollment of interleukine-8 in acute inflammation. *J Leuk Biol.* 1994;56:559-562.

38. Govindaraju V, Michoud MC, Chalabi M, *et al.* Interleukin-8: novel roles in human airway smooth muscle cell contraction and migration. *Am J Physiol Cell.* 2006;291:957-965.
39. Mukaida. Pathophysiological roles of interleukin-8/CXCL8 in pulmonary diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003;284:L566-L577.
40. Gosselin J, Pierre D, Bassam D. Inventor: Interleucina-8 como agente antiviral y antitumoral. España patente WO1998001150A1. 2003 Sep 1.
41. Gómez C, Del Valle H, Bertolotti A, *et al.* Effects of short-term inhaled nitric oxide on interleukin-8 release after single-lung transplantation in pigs. *J Heart Lung Transp.* 2005;24(6):714-722.
42. Honsawek S, Chongsrisawat V, Vejchapipat P, *et al.* Serum interleukin-8 in children with biliary atresia: relationship with disease stage and biochemical parameters. *Pediatr Surg Int.* 2005;21:73-77.
43. Mukaida N, Okamoto S, Ishikawa Y, *et al.* Molecular mechanism of interleukine-8 gene expression. *J Leuk Biol.* 1994;56:554-558.
44. Hoffmann E, Dittrich-Breiholz, Holtmann H, *et al.* Multiple control of interleukin-8 gene expression. *J Leuk Biol.* 2002;72:847-855.
45. Standiford TJ, Kunkel SL, Basha MA, *et al.* RM. Interleukin-8 gene expression by pulmonary epithelial cell line. *J Clin Invest.* 1990;86:1945-1953.
46. Matilla JM, García M, Sánchez M, *et al.* Estudio de la expresión de interleucina-8 en el tejido pulmonar durante la isquemia-reperfusión. *Arch Bronconeumol.* 2007;43(10):542-548.
47. 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 Nación. Estados Unidos Mexicanos. 1999, Diciembre 6.
48. Guide for care and use of laboratory animals. U. S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Institutes of Health. 1985.

49. Ware LB, Neyrinck A, O'Neal HR, *et al.* Comparison of chest radiograph scoring to lung weight as a quantitative index of pulmonary edema in organ donors. *Clin Transplant.* 2012;26:665-71.
50. Choudhury KR, Yagle KJ, Swanson PE, *et al.* A robust automated measure of average antibody staining in immunohistochemistry images. *J Histochem & Cytochem.* 2010;58(2):95-107.
51. Gupta RK, Newbould RD, Matthews PM. Methods of measuring lung water. *Int Care Soc.* 2012;13(3):209-215
52. Baron O, Fabre S, Treilaud M, *et al.* Retrospective clinical comparison of Celsior solution to modified blood Wallwork solution in lung transplantation for cystic fibrosis. *Progr Transplant.* 2002;12:176-180.
53. Almenar M, José C, Gómez M, *et al.* Interleucina 8 en el lavado broncoalveolar del donante y su impacto en la disfunción primaria del injerto en el trasplante bipulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(1):12-15.
54. Alber RK. The role of ventilation-induced surfactant dysfunction and atelectasis in causing acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Critic Care Med.* 2012;185:702-708.
55. Veldhuizen RQ, Welk B, Harbottle R, *et al.* Mechanical ventilation of isolated rat lungs changes the structure and biophysical properties of surfactant. *J Appl Physiol.* 2002;92:1169-1175.
56. D'Angelo E, Pecchiari, Baraggia P, *et al.* Low volume ventilation causes peripheral airway injury and increased airway resistance in normal rabbits. *J Appl Physiol.* 2002;92:949-956.
57. Suárez VJ, Miñambres E, Robles JC, *et al.* Disfunción primaria del injerto tras el trasplante pulmonar. *Med Int.* 2012;36:506-512.
58. Gattinoni L, Caironi P, Carlesso E. How to ventilate patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:69-76.
59. Marini J, Gattinoni L. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2004;32:250-255.
60. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:294-323.

61. Ranieri M, Suter P, Tortorella C, *et al.* Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 1999;282:54-61.
62. Albert RK. The role of ventilation-induced surfactant dysfunction and atelectasis in causing acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Critical Care Med*. 2012;185:702-708.
63. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1974;110:556-565.
64. Hammer G, Fitzmaurice B. Métodos para ventilación unipulmonar en pacientes pediátricos. *Anesth Analg*. 2000; 3:102-105.
65. Moreno R, Ramasco F. Manual de anestesia y medicina perioperatoria en cirugía torácica. Barcelona, España; Ed Ergon: 2009. p. 213-224.
66. Pérez M, Mancebo J. Monitorización de la mecánica ventilatoria. *Med Int*. 2006;30:121-132.
67. Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD. Effect of tidal volume and positive end-expiratory pressure on compliance during mechanical ventilation. *Chest*. 1978;73:158-162.
68. Conacher ID. Isolated lung transplantation: A review of problems and guide to anesthesia. *Br J Anesth*. 1988;61:468-474.
69. Paik HC, Hoffmann SC, Egan TM. Pulmonary preservation studies: effects on endothelial function and pulmonary adenine nucleotides. *Transp*. 2003;75:439-444.
70. Wittwer T, Franke UF, Fehrenbach A, *et al.* Experimental lung transplantation: impact of preservation solution and route of delivery. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1081-1090.
71. Ramos F, Ventilación mecánica en anestesia y cuidados críticos. Vicente R, En: Ventilación mecánica en el trasplante pulmonar. Madrid, España: Ed Aran Ediciones; 2009. p. 145.
72. López GB. Evaluación de la función pulmonar postrasplante y niveles plasmáticos de endotelina-1 después de preservar el injerto

- por 12 horas con solución dextrán baja en potasio. [Tesis de Maestría]. México DF: SSA. INER; 2010.
73. Garduño GJ, Martínez MA. Monitorización pre, trans y postransplante de las propiedades mecánicas del pulmón en un modelo experimental porcino de trasplante pulmonar unilateral [Tesis de Maestría]. México DF: SSA, INER; 2011.
 74. 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.
 75. Queiroz A, Pégo PM, Guerreiro PF, *et al.* Comparison of Celsior and Perfadex lung preservation solutions in rat lungs subjected to 6 and 12 hours of ischemia using an ex-vivo lung perfusion system. *Clinics*. 2012;67:1309-1314.
 76. Guillen V, Ramos F, De Francia V. Cuidados posoperatorios inmediatos en el trasplante pulmonar. En: Rosario V, Montero R, editor. *Tratado de Trasplante de órganos*. Madrid España: Arán Editores; 2006. Vol II p. 833.
 77. Shoemaker WC. Problemas pulmonares. In: Shoemaker WC, Ayres SM, Grenvik AG, Holbrook PR, editor. *Tratado de medicina crítica y terapia intensiva*. D.F. México: Ed. Médica Panamericana; 2002. p. 1266.
 78. Kreis G. Factores de riesgo de mortalidad precoz del trasplante pulmonar [Tesis Doctoral]. Barcelona, España: Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona; 2006.
 79. Raffin L, Michel-Cherqui M, Sperandio M, *et al.* Anesthesia for bilateral lung transplantation without cardio pulmonary bypass: initial experience and review of intraoperative problems. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1992;6:409-417.
 80. Ovechkin AV, Lominadze D, Sedoris KC. Lung ischemia-reperfusion injury: implications of oxidative stress and platelet-arteriolar wall interactions. *Arch Physiol Biochem*. 2007;113:1-12.
 81. Roberts AM, Ovechkin AV, Mowbray JG, *et al.* Effects of pulmonary ischemia-reperfusion on platelet adhesion in subpleural arterioles in rabbits. *Microvasc Res*. 2004;67:29-37.

82. Colombat M, Castier Y, Leseche G, *et al.* Early expression of adhesion molecules after lung transplantation: evidence for a role of aggregated P-selectin-positive platelets in human primary graft failure. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:1087-1092.
83. Blann A, Nadar S, Lip G. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2003;24:2166-2179.
84. Bierman MI, Stein KL, Stuart RS, *et al.* Critical care management of lung transplant recipients. *Int Care Med.* 1999;6:135-142.
85. Hurtado J, Simini F. Mecánica ventilatoria: Fisiología e Instrumentos de Evaluación. Publicaciones de la Universidad de la República Oriental del Uruguay. Montevideo. 2007: p. 141-161.
86. Castañón JA, León MA, Díaz de León MA, *et al.* PAO₂/FIO₂ en pacientes post-operados de abdomen en dos modalidades de ventilación controlada. *Rev Asoc Mex Med Crít Terap Int.* 2004;18(3):91-94.
87. Montes de Oca MA, Xóchitl MA, Olvera C, *et al.* Ajuste de la relación PaO₂/FiO₂ a la presión barométrica: Presión barométrica-PaO₂/FiO₂. *Rev Asoc Mex Med Crít y Ter Int.* 2010;24:8-12.
88. Rodríguez O, Rodríguez OB, Malberty J. Arterial oxygenation rate in ventilated patients with breathing sepsis. *Medisan.* 2010;14:225-231.
89. Randolph AG, Meert KL, O'Neil ME, *et al.* The feasibility of conducting clinical trials in infants and children with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1334-1340.
90. Behringer EC. Procedimientos de cuidados intensivos posoperatorios del Massachusetts General Hospital. En: Hoffman WJ, Wasnick JD, Kofke WA, Levy JH, editores. Técnicas posoperatorias de ventilación mecánica y cuidados respiratorios. 2da ed. Barcelona, España. Ed. Masson-Little, Brown; 2005. p. 35-66.
91. Kotloff RM, Thabut G. Trasplante de pulmón. *Rev Ann Med Resp.* 2011;3:156-160.
92. Álvarez JJ, Hinojosa SF, López VG. Fisiología pulmonar y anestesia en el paciente crítico. En: Álvarez JJ, Hinojosa SF, López VG, editores. Manejo hemodinámico del paciente crítico. 1ra ed. México DF. Ed Intersistemas;1998. p. 134-136.

93. Gutiérrez F. Insuficiencia respiratoria aguda. *Acta Med Ped.* 2010;27:286-297.
94. Carrillo A, Fiol M, Rodríguez A. El papel del catéter de Swan-Ganz en la actualidad. *Med Int.* 2010;34:203-214.
95. Gámez A, Fernández G, Augusto A, *et al.* Cálculo de los contenidos arterial y venoso de oxígeno, de la diferencia arterio-venosa de oxígeno, tasa de extracción tisular de oxígeno y shunt intrapulmonar con unas nuevas fórmulas, basadas en la saturación de oxígeno. *Rev Fac Med.* 2000;48:67-76.
96. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, *et al.* Role of oxygen debt in the development of organ failure, sepsis and death in high risk surgical patients. *Chest.* 1992;102:208-215.
97. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, *et al.* Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:98-104.
98. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, *et al.* Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet.* 2002;360:1395-1396.
99. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis: hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care.* 2003;7:359-373.
100. Shapiro BA, Peruzzi WT. Principles of diagnosis and management. En: Parillo JE, Bone C, editores. *Critical care medicine: Arterial blood gases.* St. Louis, USA. Ed. Mo, Mosby; 1995. p. 171.
101. Muller C, Bittmann I, Hatz R, *et al.* Improvement of lung preservation from experiment to clinical practice. *Eur Surg Res.* 2002;34:77-82.
102. Chen F, Nakamura T, Wada H. Development of new organ preservation solutions in Kyoto University. *Yonsei Med J.* 2004;31(45):1107-1114.
103. Medeiros IL, Pego-Fernández PM, Mariani AW. Comparison of lung preservation solutions in human lungs using an ex vivo lung perfusion experimental. *Clinics.* 2012;67:1101-1106.

104. Pezzulo A, Castro I, Trejo H. Edema pulmonar contralateral secundario al daño por isquemia-reperfusión de un pulmón. Papel de la vasoconstricción arterial pulmonar. *Invest Clin.* 2010;51:53-63.
105. Watanabe A, Kawaharada N, Kusajima K. Contralateral lung injury associated with single-lung ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:1644-169.
106. Baudouin SV. Lung injury after thoracotomy. *Br J Anaesth.* 2003;91:132-142.
107. Her C, Mandy S. Acute respiratory distress syndrome of the contralateral lung after re-expansion pulmonary edema of a collapsed lung. *J Clin Anesth.* 2004;16:244-250.
108. Cepkova M, Brady S, Sapru A, *et al.* Biological markers of lung injury before and after the institution of positive pressure ventilation in patients with acute lung injury. *Critical Care.* 2006;10(5):1-8.
109. Meier T, Lange A, Papenberg H, *et al.* Pulmonary cytokine responses during mechanical ventilation of non-injured lungs with and without end-expiratory pressure. *Anesth Analg.* 2008;107:1265-1275.
110. Teixeira RH, Antonangelo L, Vargas FS. Cytokine profile in pleural fluid and serum after lung transplantation. *Transplant Proc.* 2012;42(2):531-534.
111. Geudens N, Vanaudenaerde BM, Van Raemdonck DE. Impact of warm ischemia on different leukocytes in bronchoalveolar lavage from mouse lung: possible new targets to condition the pulmonary graft from the non-heart-beating donor. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:839-846.
112. Mathur A, Baz M, Staples ED, *et al.* Cytokine profile after lung transplantation: correlation with allograft injury. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1844.
113. Hoffman SA, Wang L, Shah CV, *et al.* Lung Transplant Outcomes Group: Plasma cytokines and chemokines in primary graft dysfunction post-lung transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9:389.

114. Moreno I, Mir A, Vicente R. Analysis of interleukin-6 and interleukin-8 in lung transplantation: correlation with nitric oxide administration. *Transplant Proc.* 2008;40(9):3082-3084.
115. Van Leengoed LA, Kamp EM. A method for bronchoalveolar lavage in live pigs. *Vet Q.* 1989;11(2):65-72.
116. DiGiovine B, Lynch JP, Martínez FJ, *et al.* Bronchoalveolar lavage neutrophilia is associated with obliterative bronchiolitis after lung transplantation. Role of IL-8. *J Immun.* 1996;7:4194-204.
117. Juárez E, Sarabia MC, Escobedo D, *et al.* Reconocimiento de *Mycobacterium tuberculosis* por TLR2 y TLR9 en macrófagos alveolares y monocitos humanos. *Neumol Cir Torax.* 2010;69:84-90.
118. Sibille Y, Reynolds HY. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:471-501.
119. Van Putte BP, Kesecioglu J, Hendriks JMH, *et al.* Cellular infiltrates and injury evaluation in a rat model of warm pulmonary ischemia–reperfusion. *Crit Care.* 2005;9:R1-R8.
120. Fiser SM, Tribble CG, Long SM, *et al.* Lung transplant reperfusion injury involves pulmonary macrophages and circulating leukocytes in a biphasic response. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:1069-1075.
121. Fiser SM, Tribble CG, Long SM, Kaza AK, Kern JA, Kron IL. Pulmonary macrophages are involved in reperfusion injury after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1134-1139.
122. Eppinger MJ, Deeb GM, Bolling SF, *et al.* Mediators of ischemia–reperfusion injury of rat lung. *Am J Pathol.* 1997;150:1773-1784.
123. Rivas-Santiago B, Vieyra-Reyes P, Araujo Z. Respuesta de inmunidad celular en la tuberculosis pulmonar. *Rev Invest Clín.* 2005;46:391-412.
124. Rose AS, Knox KS. Bronchoalveolar lavage as a research tool. *Sem Resp Critical Care Med.* 2007;28(5):561-573.
125. Van Raemdonck DE, Jannis NC, De Leyn PR, *et al.* Warm ischemic tolerance in collapsed pulmonary grafts is limited to 1 hour. *Ann Surg.* 1998;228:788-796.

126. Richter N, Raddatz G, Steinhoff G, *et al.* Transmission of donor lymphocytes in clinical lung transplantation. *Transpl Int.* 1994;7:414-419.
127. Krishnadasan B, Naidu BV, Byrne K, *et al.* The role of proinflammatory cytokines in lung ischemia–reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:261-272.
128. Eppinger MJ, Jones ML, Deeb GM, *et al.* Pattern of injury and the role of neutrophils in reperfusion injury of rat lung. *J Surg Res.* 1995;58:713-718.
129. Cardoso P. Topics in Thoracic Surgery. En: Sharma AK, Stone ML, Lau CL, Laubach VE, editor. Pulmonary Transplantation and Ischemia-Reperfusion Injury. 2012. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/topics-in-thoracicsurgery/pulmonary-transplantation-and-ischemia-reperfusion-injury>.
130. Meyer KC. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. *Sem Resp Crit Care Med.* 2007;28(5):456-560.
131. Den Hengst WA, Gielis JF, Lin JY, *et al.* Lung ischemia-reperfusion injury: a molecular and clinical view on a complex pathophysiological process. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299:H1283-H1299.
132. Kotani M, Kotani T, Ishizaka, *et al.* Neutrophil depletion attenuates interleukin-8 production in mild-overstretch ventilated normal rabbit lung. *Crit Care Med.* 2004;32(2):514-519.
133. Metinko AP, Kukel SL, Standiford TJ, *et al.* Anoxia-hyperoxia induces monocyte derived interleukin-8. *J Clin Invest.* 1992;140:3534-3540.
134. De Perrot M, Keshavjee S. Lung Preservation. *Thorac Cardio Surg.* 2004;16(4):300-308.
135. Lascano EC, Bertolotti A, Gómez CB, *et al.* Failure of IL-8 to assess early reperfusion injury following lung transplantation of cardiac death donor pigs. *Transplant Intern.* 2009;22:574-582.
136. Kaneda H, Waddell TK, De Perrot M, *et al.* Preimplantation multiple cytokine mRNA expression analysis of donor lung grafts predicts survival after lung transplantation in humans. *Am J Transplant.* 2005(6):544-551.

137. Gabriel M, Wachal K, Dzieciuchowicz L, *et al.* The influence of cryopreservation on changes in diameter and compliance of allografts in an animal experimental model. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;32:169-75.
138. Bilek AM, Dee KC, Gaver DP. Mechanisms of surface-tension induced epithelial cell damage in a model of pulmonary airway reopening. *J Appl Physiol.* 2003;94:770-783.
139. Brochard L, Roudot R, Roupi E. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1831-1838.
140. Harris RS, Melo MF. Regional gas exchange and cellular metabolic activity in ventilator-induced lung injury. *Anest.* 2007;106:723-735.
141. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med.* 2006;32:24-33.
142. Arancibia F, Soto R. Daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica. *Rev Chil Med Int.* 2010;25:205-210.
143. Mal H, Dehoux M, Sleiman C, *et al.* Early release of proinflammatory cytokines after lung transplantation. *Chest.* 1998;113:645-651.
144. Meyer BF, Lynch J, Trulock EP, *et al.* Lung transplantation: a decade of experience. *Ann Surg.* 1999;230:362-367.
145. Naidu BV, Krishnadasan B, Byrne K, *et al.* Regulation of chemokine expression by cyclosporine A in alveolar macrophages exposed to hypoxia and reoxygenation. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:899-905.
146. 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.
147. Rabanal JM, Mons R, Zurbano F. Edema de reimplantación en el trasplante pulmonar. ¿Isquemia-reperfusión o edema hidrostático? *Rev Esp Anestesiología.* 2001;48:146-150.
148. Mühlfeld C, Müller K, Pallensen LP, *et al.* Impact of preservation solution on the extent of blood-air barrier damage and edema formation in experimental lung transplantation. *Anat Rec.* 2007;290:491-500.

149. Ochs M, Nenadic I, Fehrenbach A, *et al.* Ultrastructural alterations in intraalveolar surfactant subtypes after experimental ischemia and reperfusion. *Am J Res Crit Care Med.* 1999;160:718-724.
150. Wittwer T, Madershahian N, Rahmanian P, *et al.* Surfactant application in experimental lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:355-359.

VIII. ABREVIATURAS

AP	Arteria pulmonar
API	Alotrasplante de pulmón izquierdo
AMV	Asistencia Mecánica Ventilatoria
ANDEVA	Análisis de varianza
CENATRA	Centro Nacional de Trasplantes
CONACYT	Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología
CO₂	Bióxido de carbono
Cest	Distensibilidad en estática
Cdyn	Distensibilidad en dinámica
DPIR	Daño por isquemia reperfusión
DAMV	Daño por asistencia mecánica ventilatoria
ELISA	Ensymed linked immunoabsorbent assay
EDTA	Ácido etil diamino tetra acético
ERO	Especies reactivas de oxígeno
FC	Frecuencia cardiaca
FAP	Factor activador de plaquetas
FiO₂	Fracción inspirada de O ₂
FPI	Falla primaria del injerto
FM	Flujo máximo
FMVZ	Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
GC	Gasto cardiaco
HPR	Horseradish peroxidase
IL	Interleucina
IL-8	Interleucina 8
IC	Isquemia caliente
ICV	Ismael Cosío Villegas
INF	Interferón
INER	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
LBA	Lavado broncoalveolar
NFκ-B	Factor de transcripción nuclear beta
O₂	Oxígeno
PaCO₂	Presión arterial de bióxido de carbono
PaO₂	Presión de oxígeno arterial
PAM	Presión arterial media
PCP	Presión capilar pulmonar

PEEP	Presión positiva al final de la espiración
pH	Potencial de hidrógeno
PAM	Presión arterial media
PMAP	Presión media de arteria pulmonar
PMN	Polimorfonucleares
Pmed	Presión media
Ppic	Presión pico
Pplat	Presión plateau
PRP	Posreperusión
PTP	Postrasplante
PvCO₂	Presión venosa de bióxido de carbono
PvO₂	Presión de oxígeno venoso
PVC	Presión venosa central
Qs-Qt	Cortocircuito
Raw	Resistencia pulmonar
RVP	Resistencia vascular pulmonar
RVS	Resistencia vascular sistémica
SaO₂	Saturación arterial de oxígeno
SDBP	Solución dextrán baja en potasio
SSPS	Statistical product and service solutions
SvO₂	Saturación venosa de oxígeno
SIRA	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda
TBST	Triz-buffered saline tween 20
TMB	Tetrametil benzidina
TNF	Factor de necrosis tumoral
TP	Trasplante pulmonar
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México
VT	Volumen tidal (Volumen corriente)

IX. GLOSARIO DE TÉRMINOS

Trasplante: El trasplante de órganos y tejidos consiste en transferir un órgano o tejido de un individuo a otro, o en un mismo individuo, con el objetivo de reemplazar la función que llevan a cabo dichos órganos o tejidos.

Falla primaria del injerto: Es el resultado de una serie de eventos que ocurren desde la muerte cerebral hasta el postrasplante. Su principal causa está asociada al daño por isquemia-reperfusión y se caracteriza por la aparición precoz de edema no cardiogénico y daño pulmonar progresivo. Es la causa más frecuente de mortalidad dentro de las primeras 72 horas y depende de factores como la pobre preservación del injerto, isquemia prolongada y la aparición de patología desconocida del pulmón donado. Es una forma más grave de lesión que el DPIR y con frecuencia conduce a la muerte o la ventilación mecánica prolongada.

Rechazo agudo: Se presenta generalmente dentro del primer año, es de las complicaciones más frecuentes y predispone al rechazo crónico o BOS (síndrome de bronquiolitis obliterante), no existen criterios clínicos capaces de distinguir el rechazo de otras complicaciones, la clave histopatológica es la aparición de infiltrados perivasculares linfocitarios que la diferencian de infección o rechazo crónico.

Rechazo crónico: Es la complicación postrasplante más frecuente durante los primeros dos años, caracterizada por la bronquitis obliterante, su curso es muy variable e inicia con el trasplante pulmonar y progresan a través de respuestas inmunológicas del receptor contra el injerto, de infecciones bacterianas y virales que activan la respuesta innata que a su vez contribuyen a la inflamación crónica de la vía aérea.

Daño por isquemia reperfusión: Es el daño tisular causado cuando el suministro de sangre retorna al tejido después de un periodo de isquemia o falta de oxígeno. La ausencia de oxígeno y nutrientes de la sangre durante el período isquémico crea la liberación de citocinas proinflamatorias y radicales libres que son liberados durante la restauración de la circulación.

Daño por ventilación mecánica: Efectos de la AMV que puede inducir o perpetuar una lesión pulmonar. Se dividen en daño biofísico; volutrauma por altos volúmenes, atelectrauma por reclutamientos y colapsos frecuentes, barotrauma por altas presiones en la vía aérea y daño bioquímico por biotrauma debido a la liberación de mediadores inflamatorios y toxicidad por altas concentraciones de oxígeno inspirado.

Frecuencia respiratoria: Respiraciones por minuto

Volumen minuto: Llamado también ventilación minuto y es volumen total de aire que entra y sale del pulmón por minuto.

Volumen tidal: Llamado también volumen corriente y es el volumen de aire que circula entre una inspiración y espiración normal sin realizar un esfuerzo adicional

FiO₂%: Es la fracción inspirada de O₂ y es la proporción de oxígeno administrada a un paciente.

Trigger: Mecanismo de sensibilidad que se activa para iniciar el flujo de gas inspiratorio al detectar una caída de presión o cambio de flujo en circuito respiratorio.

PEEP: Es la presión positiva al final de la espiración que impide que la presión llegue a cero.

Presión pico: Presión máxima registrada al final de la inspiración determinada por el flujo inspiratorio y las resistencias de la vía aérea

Presión media: Presión durante la pausa inspiratoria al final de la inspiración.

Presión meseta: Presión durante la pausa inspiratoria al final de la inspiración.

Distensibilidad pulmonar: Grado de expansión pulmonar por unidad de incremento en la presión transpulmonar. Relación entre el volumen y el incremento de presión.

Resistencias pulmonares: Fuerza de oposición de las estructuras no elásticas del pulmón al flujo del aire.

pH: Es una medida de acidez o alcalinidad de una disolución. El pH indica la concentración de iones hidronio [H₃O⁺] presentes en determinadas sustancias

Presión de oxígeno (PaO₂) (PvO₂): Cantidad de O₂ disuelto en el plasma que ejerce una presión parcial en las arterias o venas

Presión de bióxido de carbono (PaCO₂) (PvCO₂): Cantidad de CO₂ disuelto en el plasma que ejerce una presión parcial en las arterias o venas.

Saturación de oxígeno (SaO₂) (SvO₂): Porcentaje de oxígeno saturado en la sangre arterial o venosa.

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

Gasto cardiaco (GC): Es la cantidad de sangre eyectada por el ventrículo por minuto. Su valor depende de la FC y el volumen sistólico.

Presión arterial media (PAM): es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias y es la media de las presiones arteriales diastólica y sistólica.

Presión arterial sistólica (PAS): Es la máxima presión, que registra el sistema circulatorio, coincidiendo con la sístole del ventrículo. La presión sistólica mínima hace referencia al funcionamiento del corazón y al estado de los grandes vasos.

Presión arterial diastólica (PAD): Es la presión mínima que registra la arteria, que coincide con la diástole del ventrículo derecho.

Presión media de la arteria pulmonar (PMAP): Es la media de las presiones sistólica y diastólica pulmonar. Es la fuerza que ejerce la sangre sobre la arteria pulmonar durante la sístole y la diástole.

Presión capilar pulmonar (PCP): Mide la presión del atrio izquierdo y ayuda a predeterminar la sobrecarga del ventrículo izquierdo.

Presión venosa central (PVC): Corresponde con la presión sanguínea a nivel de la aurícula derecho y la vena cava determinada por el volumen de sangre, volemia, estado de la bomba muscular cardíaca y el tono muscular.

Resistencia vascular pulmonar (RVP): Son las fuerzas que se oponen al flujo a través del lecho vascular pulmonar. El flujo de sangre a través del circuito pulmonar está determinado por la diferencia de presiones entre el tronco de la arteria pulmonar y la aurícula izquierda.

Resistencia vascular sistémica (RVS): Resistencia que tiene que vencer el ventrículo izquierdo para expulsar su volumen sistólico de sangre con cada latido.

Cortocircuito (Qs-Qt): Parte del GC que no contribuye al intercambio gaseoso sanguíneo pulmonar y regresa sin oxigenar hacia la sangre arterial. El Qs-Qt anatómico es la porción de GC 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. El Qs-Qt pulmonar es la porción del GC que perfunde los alvéolos no ventilados asociado a atelectasia, edema, inflamación, etc.