

Trasplante unipulmonar y fracaso primario del injerto

J. Padilla, V. Calvo, J. Pastor, E. Blasco y F. París

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

OBJETIVO: Cuantificar el fracaso primario del injerto (FPI) y su influencia en la mortalidad inmediata en el trasplante unipulmonar (TUP).

PACIENTES Y MÉTODO: Analizamos 35 TUP, realizados con técnica similar. Se considera FPI un cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior a 200 mmHg durante las primeras 72 h o ventilación asistida superior a 5 días atribuible a disfunción pulmonar primaria. Definimos mortalidad perioperatoria la acontecida en los primeros 30 días y mortalidad temprana en los primeros 90 días.

RESULTADOS: Se estudió a 25 varones y 10 mujeres; 22 fibrosis pulmonares y 13 enfisemas, con edad media de $53,26 \pm 10,77$ años. Realizamos 20 TUP derechos y 15 izquierdos. Veintinueve donantes fueron varones y seis mujeres, con edad media de $29,31 \pm 12,33$ años. Veintiséis fallecieron por traumatismo craneoencefálico, ocho por accidente cerebrovascular, y uno por tumor cerebral. El tiempo medio de intubación fue de $1,69 \pm 1,35$ días. La PaO_2 media fue de $470,71 \pm 70,82$ mmHg. El tiempo medio de isquemia fue de $201,77 \pm 62,64$ min. Cuatro pacientes (11,42%) desarrollaron FPI, y tres fallecieron en el perioperatorio. Otros 2 pacientes fallecieron de forma temprana. La supervivencia fue del 91,4% al mes y del 85,5% a los 3 meses. La causa de muerte del donante fue la única variable que condicionó la aparición de FPI.

CONCLUSIÓN: Objetivamos una baja incidencia de FPI y mortalidad perioperatoria y temprana, con supervivencias al mes y a los 3 meses similares a las admitidas internacionalmente.

Palabras clave: Trasplante pulmonar. Fracaso primario del injerto. Mortalidad.

Single-lung transplant and primary graft failure

OBJECTIVE: To quantify primary graft failure (PGF) and its impact on perioperative and early mortality in single-lung transplant (SLT).

METHOD: We analyzed 35 SLT procedures performed using similar techniques. PGF was defined as a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ coefficient lower than 200 mmHg during the first 72 hours or ventilation assistance lasting longer than 5 days attributable to primary lung dysfunction. We defined perioperative mortality as occurring within 30 days of surgery and early mortality within 90 days.

RESULTS: Twenty-five men and 10 women received lungs, 22 for pulmonary fibrosis and 13 for emphysema; the mean age was 53.26 ± 10.77 years. Twenty right SLTs were performed and 15 left SLTs. Twenty-nine donors were men and 6 were women, with a mean age of 29.31 ± 12.33 years. Twenty-six died from cranial trauma, 8 from stroke and 1 from a brain tumor. The mean time of intubation was 1.69 ± 1.35 days. The mean PaO_2 was 470.71 ± 70.82 mmHg. The mean time of ischemia was 201.77 ± 62.64 minutes. Four patients (11.42%) developed PGF and 3 died during the perioperative period. Two additional patients died within the early postoperative period. Survival was 91.4% at one month and 85.5% at three months. The cause of donor death was the only variable that influenced the development of PGF.

CONCLUSION: We observed a low incidence of PGF and of perioperative and early mortality, with one- and three-month survival rates similar to those reported internationally.

Key words: Lung transplant. Primary graft failure. Mortality.

Introducción

El trasplante unipulmonar (TUP) es una opción terapéutica en la insuficiencia respiratoria no séptica, con resultados aceptables. Uno de los problemas que continúa condicionando los resultados a corto plazo es el fracaso primario del injerto pulmonar (FPI) ya que, y según la International Society for Heart and Lung

Transplantation (ISHLT), es responsable de un tercio de la mortalidad perioperatoria (30 días) y del 15% de la mortalidad temprana (90 días) en los pacientes trasplantados¹. Sin embargo, la falta de consenso en la definición de este cuadro clínico nos impide conocer con exactitud su incidencia². Al contrario de lo que pasa en otros países en los que la indicación de realizar un TUP o trasplante bipulmonar (TBP), en patología no séptica, está condicionada únicamente por la disponibilidad de órganos³, en nuestro medio predeterminamos la indicación de TUP, estando, salvo excepciones, reservada a pacientes de mayor edad en los que un TBP condicionaría un mayor riesgo quirúrgico.

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

Recibido: 5-6-2001; aceptado para su publicación: 23-10-2001.

El objetivo de nuestro estudio es conocer la incidencia del FPI y su influencia en la mortalidad perioperatoria y temprana en el TUP.

Pacientes y método

Desde enero de 1992 hasta enero de 2001 se han realizado 35 TUP en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

Se recogió una serie de datos del receptor, como sexo, edad, enfermedad pulmonar, pulmón trasplantado, utilización de circulación extracorpórea (CEC), cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en el ingreso en reanimación, a las 24, 48 y 72 h del implante, existencia o no de FPI, días de intubación, estatus y causa de muerte del donante, como sexo, edad, causa de muerte cerebral, días de intubación, PaO_2 con FiO_2 de 1 y PEEP de 5 cmH_2O , y del injerto pulmonar, como la utilización o no de una segunda perfusión por vía retrógrada en banco y tiempo de isquemia (minutos).

Se utilizó como solución de preservación del injerto la de Euro-Collins (EC) modificada, a una temperatura de 4 °C, por vía anterógrada, tras la administración de prostaglandina (PGE1). La secuencia del implante pulmonar fue similar en todos los casos: anastomosis bronquial, venosa y arterial. El régimen de inmunosupresión inicial se realizó en todos los casos con triple asociación: ciclosporina, azatioprina y prednisona.

Hemos considerado FPI cuando el cociente de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inspirado fue menor de 200 mmHg durante las primeras 72 h postimplante o si se precisó ventilación asistida superior a 5 días atribuible a la disfunción primaria del pulmón y no a otras causas objetivadas que justificaran la disfunción del injerto.

Se definió la mortalidad perioperatoria cuando el fallecimiento aconteció en los primeros 30 días tras el trasplante y mortalidad temprana cuando sucedió en los primeros 90 días.

Se realizó un estudio descriptivo de las variables, analizando la distribución de frecuencias, las medias y desviaciones estándar (DE). La estimación de la supervivencia se calculó mediante el método de Kaplan-Meier⁴. Para determinar qué variables influyeron en el FPI se utilizó el modelo de regresión logística⁵. En caso de que alguna variable entrara en regresión, se utilizó, dado lo escaso de la muestra, el test de la probabilidad exacta de Fisher.

Resultados

De los 35 TUP realizados, 25 pacientes fueron varones y 10 mujeres. La edad media del receptor fue de $53,26 \pm 10,77$ años (límites, 17-64). Veintidós pacientes padecían una fibrosis pulmonar y 13 un enfisema. En 20 pacientes se realizó un TUP derecho y en 15 un TUP izquierdo. Sólo en cuatro pacientes fue necesaria la utilización de CEC.

En cuanto a los donantes, 29 fueron varones y 6 mujeres. La edad media fue de $29,31 \pm 12,33$ años (límites, 15 a 56). La causa de muerte fue: traumatismo craneoencefálico (TCE) en 26 ocasiones, accidente cerebrovascular (AVC) en ocho y tumor benigno cerebral en uno. El tiempo medio de intubación fue de $1,69 \pm 1,35$ días (límites, 1-7). La media de PaO_2 con FiO_2 de 1 y PEEP de 5 cmH_2O fue de $470,71 \pm 70,82$ mmHg (límites, 367-677).

En 21 ocasiones se realizó una segunda perfusión pulmonar por vía retrógrada. El tiempo medio de isquemia del injerto fue de $201,77 \pm 62,64$ min (límites, 90-420).

TABLA I
Receptor pulmonar y fracaso primario del injerto

Número trasplante	Sexo	Edad	Enfermedad pulmonar	TUP	CEC
1	2	44	Fibrosis	Derecho	No
11	2	48	Fibrosis	Derecho	No
27	1	41	Fibrosis	Derecho	Sí
29	1	59	Enfisema	Derecho	No

TUP: trasplante unipulmonar; CEC: circulación extracorpórea.

TABLA II
Donante pulmonar y fracaso primario del injerto pulmonar

Número trasplante	Sexo	Edad	Causa de muerte	Días de intubación	PaO_2
1	1	21	TCE	7	417
11	1	35	ACV	2	492
27	1	56	ACV	1	422
29	1	53	ACV	1	480

TCE: traumatismo craneoencefálico; ACV: accidente cerebrovascular; PaO_2 : presión arterial de oxígeno.

TABLA III
Técnica y fracaso primario del injerto pulmonar

Número trasplante	Segunda perfusión retrógrada	Tiempo de isquemia
1	No	250
11	No	210
27	Sí	223
29	Sí	240

Tiempo de isquemia en minutos.

En 4 pacientes (11,42%) se objetivó un FPI, y tres de ellos (75%) fallecieron en el período perioperatorio (30 días), configurando el total de la mortalidad perioperatoria, ya que ningún otro paciente falleció durante este período (tablas I-III). Un total de 5 pacientes fallecieron de forma temprana (90 días); los tres ya comentados previamente, otro debido a una sepsis por *Acinetobacter* y otro por *Aspergillus*. La probabilidad de supervivencia fue del 91,4% al mes y del 85,5% a los 3 meses.

Mediante el análisis de regresión logística, la causa de la muerte del donante fue la única variable que condicionó significativamente la aparición o no de FPI ($p = 0,0418$), ya que de 28 donantes por TCE sólo en uno se objetivó un FPI, mientras que de 8 donantes por ACV aconteció en tres (test de Fisher; $p = 0,0329$).

Discusión

La causa principal de mortalidad postoperatoria ha recibido distintos nombres, como respuesta al implante pulmonar, isquemia del injerto, lesión pulmonar de reperfusión, lesión de isquemia-reperfusión, FPI, etc., y para la ISHLT es responsable de un tercio de la mortalidad postoperatoria (30 días) y del 15% de los fallecimientos ocurridos durante los primeros 3 meses en los pacientes que han recibido un trasplante pulmonar¹. En definitiva, se trata de una disfunción pulmonar que se traduce en un cuadro clínico definido por una hipoxemia grave en el inmediato postoperatorio debido a un edema pulmonar, que se manifiesta por la presencia de infiltrados pulmonares en el estudio radiológico de tó-

rax, lo que obliga a mantener al paciente intubado y ventilado con un alto aporte de O₂ y óxido nítrico. Este hecho favorece la infección pulmonar, la sepsis y el posterior fracaso multiorgánico del paciente trasplantado. Sin embargo, la falta de consenso en la definición de este cuadro clínico nos impide conocer con exactitud su incidencia², lo que justificaría su variabilidad, entre un 15 y un 35% según las series consultadas⁶⁻¹⁰.

Para definir el FPI hay que descartar otras causas, como fallo cardíaco, complicaciones de la anastomosis vascular, rechazo agudo o infección temprana postoperatoria¹¹. El patrón histológico en el FPI es una lesión difusa alveolar, y la obtención de una biopsia pulmonar presenta problemas dado el estado clínico del paciente. Por otro lado, no es fácil establecer un diagnóstico diferencial, sobre todo con el rechazo hiperagudo¹².

Determinados autores definen el FPI basándose en una categorización subjetiva de la evolución radiológica¹³, cuando se ha podido comprobar la existencia de edema en el estudio radiológico en el 97% de los pacientes trasplantados¹⁴, sin que necesariamente exista un FPI¹⁵. Nosotros hemos optado por el cociente PaO₂/FiO₂, como sugieren otros autores^{8-10,16}.

Ante la falta de consenso en la definición de este cuadro clínico² y la heterogeneidad de las series consultadas, es difícil poder establecer comparaciones de nuestros resultados con otros grupos. Por ello, es necesario tener como punto de referencia el registro de la ISHLT¹. La incidencia de FPI en nuestra serie fue baja (11,4%), si bien fue el responsable de la totalidad de la mortalidad perioperatoria y del 60% de la mortalidad temprana. La probabilidad de supervivencia al mes y a los 3 meses es superponible a la referenciada por el registro de la ISHLT¹. Determinados factores del donante, del receptor y del propio trasplante, así como una compleja interacción entre ellos¹ se han relacionado con el FPI. Novick et al¹⁷ han comprobado que la edad del donante, según el tiempo de isquemia, condiciona el FPI. Sommers et al¹⁸ han observado una estrecha relación en el funcionamiento del injerto según la edad, el tiempo de hospitalización y la causa de muerte del donante. Por el contrario Waller et al¹⁹ concluyen que la causa de muerte del donante no aumenta el riesgo de complicaciones tempranas. En nuestra serie, la causa de muerte del donante fue la única variable que condicionó el FPI. Husain et al²⁰ han objetivado lesiones histológicas en el pulmón donante que no fue trasplantado y en algún caso pudo condicionar el FPI. En nuestra experiencia, el pulmón donante no trasplantado no fue estudiado histológicamente, si bien en una ocasión el donante fue compartido y, mientras que nuestro paciente presentó un FPI, el otro paciente trasplantado fue extubado de forma temprana. Igualmente, el pulmón donante puede ser portador de patógenos con unas consecuencias clínicas adversas^{21,22}. En nuestra serie, se descartó la infección pulmonar como causa del FPI.

Se ha relacionado una mayor incidencia de FPI en pacientes sometidos a un TUP por hipertensión pulmonar^{10,18}. En estos pacientes, por una mayor resistencia vascular en el pulmón nativo, el mayor porcentaje de la perfusión pulmonar se dirige al pulmón trasplantado, lo

que favorecería la aparición de lesiones de isquemia-reperusión. Sin embargo, Boujoukos et al²³ no observaron una mayor incidencia de FPI en pacientes sometidos a un TUP por hipertensión pulmonar con respecto a pacientes trasplantados por enfisema. En nuestra serie el diagnóstico del receptor no condicionó el FPI, si bien ningún paciente fue trasplantado por una hipertensión pulmonar.

Anglés et al⁹ comprobaron una mayor incidencia, casi tres veces superior, de sufrir una lesión de preservación cuando la duración del trasplante, desde la inducción anestésica hasta el ingreso en la UCI, fue superior a 8 h. La utilización de CEC durante el trasplante se ha relacionado con una mayor incidencia de FPI²⁴⁻²⁶. En nuestra serie, y coincidimos con otros autores^{9,27}, el empleo de CEC no condicionó el desarrollo del FPI. Este cuadro clínico puede tener su origen en determinados problemas técnicos, como la estenosis en la sutura de la aurícula o la formación de trombos en dicha zona^{28,29}. En todos los pacientes de nuestra serie en los que se objetivó un FPI, se descartó esta causa mediante una ecocardiografía transesofágica³⁰.

La etiología del FPI se ha relacionado fundamentalmente con la preservación pulmonar. Cuando se produce un estado de isquemia, el endotelio vascular sufre una serie de lesiones que aumentan su permeabilidad, lo que se ve favorecido con la reperusión del territorio isquémico. Es bien conocido que el pulmón es muy sensible a estados de isquemia-reperusión. Factores como el tiempo de isquemia del injerto^{8,10,17,31-37}, la temperatura de perfusión y preservación³⁸⁻⁴⁰, el volumen de insuflación pulmonar⁴¹⁻⁴⁴, la FiO₂ durante la extracción pulmonar^{41,44}, las soluciones de preservación⁴⁵, etc., se han relacionado con el FPI con resultados contradictorios. Esto ha determinado la puesta en marcha de múltiples líneas de investigación con el fin de mejorar la actual técnica de preservación pulmonar⁴⁶⁻⁴⁹. Sin embargo, el impacto que han tenido en la práctica clínica ha sido escaso, y en la actualidad no existe un protocolo específico para la preservación de este órgano. Nosotros seguimos utilizando la técnica de extracción y preservación pulmonar descrita por el grupo de Stanford⁵⁰, utilizando como solución de preservación EC modificado, con una incidencia de FPI baja. En la práctica clínica, determinados autores afirman que la utilización de la solución de preservación de la Universidad de Wisconsin ofrece mejores resultados cuando fue comparada con la de EC; sin embargo, son series de pacientes no aleatorizados^{41,51}. Recientemente, el grupo de Munich¹⁶ ha comunicado en un estudio clínico que la solución de dextrano baja en potasio ofrece unos resultados significativamente mejores, tanto en la mortalidad postoperatoria como en la supervivencia, que los obtenidos con la solución de EC. Los datos obtenidos fueron el resultado de una observación secuencial durante un período de 4 meses, lo que condicionó al grupo, desde una perspectiva ética, a no poner en marcha un ensayo prospectivo y aleatorizado ante los buenos resultados obtenidos con esta solución. Igualmente, el grupo de Hannover⁵² refiere mejores resultados con esta solución de preservación cuando la compara con un grupo control histórico en el que utilizaron EC.

Determinadas estrategias, como una segunda perfusión del injerto pulmonar por vía retrógrada⁵³⁻⁵⁵ o la reperfusión pulmonar controlada y modificada⁵⁶, pueden disminuir las lesiones de isquemia-reperfusión. En nuestra serie, una perfusión adicional retrógrada no condicionó el funcionamiento precoz del injerto pulmonar.

A modo de conclusión, y aunque nuestra experiencia en TUP es modesta, la incidencia del FPI en nuestra serie es baja, al igual que la tasa de mortalidad perioperatoria y temprana, lo que determina una probabilidad de supervivencia al mes y a los 3 meses similar a la aportada por el registro de la ISHLT¹.

BIBLIOGRAFÍA

- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiorello B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official report-1999. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:611-26.
- Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;155:789-818.
- Meyers BF, Lynch JP, Trulock EP, Guthrie RN, Cooper JD, Patterson G. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: a ten-year institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:99-107.
- Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assc* 1958;53:457-81.
- Cox DR. Analysis of binary data. London: Methuen, 1970.
- Sleiman C, Mal H, Fournier M, Duchatelle JP, Icard P, Groussard O, et al. Pulmonary reimplantation response in single-lung transplantation. *Eur Respir J* 1995;8:5-9.
- Date H, Triantafyllou AN, Trulock EP, Pohl MS, Cooper JD, Patterson GA. Inhaled nitric oxide reduces human lung allograft dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:913-9.
- Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, Litzky L, Blumenthal NP, Kaiser LR, et al. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 1998;114:51-60.
- Anglés R, Tenorio L, Bravo C, Teixidor J, Rochera M, De Latorre FJ, et al. Lesión de reimplantación en el postoperatorio del trasplante pulmonar. Incidencia, factores predictivos, pronósticos y evolución. *Med Clin (Barc)* 1999;113:81-4.
- King RC, Oliver RA, Bins AR, Rodríguez F, Kanithanon RC, Daniel TM, et al. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1681-5.
- Paradis IL, Duncan SR, Dauber JH, Yousem S, Hardesty R, Griffith B. Distinguishing between infection, rejection and the adult respiratory distress syndrome after human lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992;11(Supl):232-6.
- Frost AE, Jammal CT, Cagle PT. Hyperacute rejection following lung transplantation. *Chest* 1996;110:559-62.
- Khan SU, Salloum J, O'Donovan PB, Mascha EJ, Metha AC, Matthay MA, et al. Acute pulmonary edema after lung transplantation: the pulmonary reimplantation response. *Chest* 1999;116:197-94.
- Anderson DC, Glazer HS, Semenkovich JW, Pilgram TK, Trulock EP, Cooper JD, et al. Lung transplant edema: chest radiography after lung transplantation-the first 10 days. *Radiology* 1995;195:275-81.
- Kundu S, Herman SJ, Winton TL. Reperfusion edema after lung transplantation: radiographic manifestations. *Radiology* 1998;206:75-80.
- Müller C, Furst H, Reichenspurner H, Briegel J, Groh J, Reichart B. Lung procurement by low-potassium dextran and the effect on preservation injury. *Munich Lung Transplant Group. Transplantation* 1999;68:1139-43.
- Novick RJ, Bennett LE, Meyer DM, Hosenpud JD. Influence of graft ischemic time and donor age on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:425-31.
- Sommers KE, Griffith BP, Hardesty RL, Keenan RJ. Early lung allograft function in twin recipients from the same donor: risk factor analysis. *Ann Thorac Surg* 1996;62:784-90.
- Waller DA, Thompson AM, Wrightson WN, Gould FK, Corris PA, Hilton CJ, et al. Does the mode of donor death influence the early outcome of lung transplantation? A review of lung transplantation from donors involved in major trauma. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:318-21.
- Husain AN, Hinkamp TJ. Donor lung pathology: correlation with outcome of transplanted contralateral lung. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:932-9.
- Zenati M, Dowling RD, Dummer JS, Paradis IL, Arena VC, Armitage JM, et al. Influence of the donor lung on development or early infectious in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1990;9:502-9.
- Low DE, Kaiser LR, A HD, Trulock EP, Cooper JD. The donor lung: infectious and pathologic factors affecting outcome in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:614-21.
- Boujoukos AJ, Martich GD, Vega JD, Keenan RJ, Griffith BP. Reperfusion injury in single-lung transplant recipients with pulmonary hypertension and emphysema. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:440-8.
- Aeba R, Griffith BP, Kormos RL, Armitage JM, Gasior TA, Fuhrman CR, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on early graft dysfunction in clinical lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994;57:715-22.
- Francalancia NA, Aeba R, Yousem SA, Griffith BP, Marrone GC. Deleterious effects of cardiopulmonary bypass on early graft function after single lung transplantation: evaluation of a heparin-coated bypass circuit. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:498-507.
- Gammie JS, Cheul Lee J, Pham SM, Keenan RJ, Weyant RJ, Hattler BG, et al. Cardiopulmonary bypass is associated with early allograft dysfunction but not death after double-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:990-7.
- Triantafyllou AN, Pasque MK, Huddleston CB, Pond CG, Cerza RF, Forstot RM, et al. Predictors, frequency and indications for cardiopulmonary bypass during lung transplantation in adults. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1248-51.
- Malden ES, Kaiser LR, Gutiérrez FR. Pulmonary vein obstruction following single lung transplantation. *Chest* 1992;102:645-7.
- Sarsam MA, Yonam NA, Beton D, McMaster D, Deiraniya AK. Early pulmonary vein thrombosis after single lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:17-9.
- Leibowitz DW, Smith CR, Michler RE, Ginsburg M, Schulman LL, McGregor CC. Incidence of pulmonary vein complication after lung transplantation: a prospective transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:671-5.
- Glanville AR, Marshman D, Keogh A, Macdonald P, Larbalestier R, Kaan A, et al. Outcome in paired recipients of single lung transplants from the same donor. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:878-82.
- Snell GI, Rabinov M, Griffiths A, Williams T, Ugoni A, Salamonsson R, et al. Pulmonary allograft ischemic time: an important predictor of survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:160-8.
- Kshetry VR, Kroshus TJ, Burdine J, Savik K, Bolmon RM. Does donor organ ischemia over four hours affect long-term survival after lung transplantation? *J Heart Lung Transplant* 1996;15:169-74.
- Bund M, Struber H, Heine J, Jaeger K, Wahlers T, Haverich A, et al. Effect of lung allograft ischaemia duration on postreperfusion graft function and postoperative course. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46:93-6.
- Gammie JS, Stulus DR, Pham SM, Hattler BG, Grath MF, McCarry KM, et al. Effect of ischemic time on survival in clinical lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2015-9.
- Ueno T, Snell GI, Williams TJ, Kotsimbos TC, Smith JA, Rabinov M, et al. Impact of graft ischemic time on outcomes after bilateral sequential single-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1577-82.
- Cleveland JC, O'Brien MM, Shroyer AL, Grover FL. Impact of graft ischemic time on outcomes after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1986.
- Ueno T, Tyokimise H, Oka T, Puskas J, Mayer E, Slutsky AS, et al. The effect of PGE1 and temperature on lung function following preservation. *Transplantation* 1991;53:626-30.

39. Date H, Lima O, Matsumura A, Tsuji H, D'Avignon DA, Cooper JD. In a canine model, lung preservation at 10 °C is superior to that at 4 °C: a comparison of two preservation temperatures on lung function and on adenosine triphosphate level measured by phosphorus 31-nuclear magnetic resonance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:773-80.
40. Haniuda M, Dresler CD, Hasegawa S, Patteerson GA, Cooper JD. Changes in vascular permeability with ischemic time, temperature, and inspired oxygen fraction in isolated rabbit lungs. *Ann Thorac Surg* 1994;57:708-14.
41. Hardesty RL, Aebe R, Armitage JM, Kormos RL, Griffith BP. A clinical trial of University of Wisconsin solution for pulmonary preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:660-6.
42. Grover FL, Fullerton DA, Zamora MR, Mills C, Ackerman B, Badesch D, et al. The past, present, and futre of lung transplantation. *Am J Surg* 1997;173:523-33.
43. Aoe M, Okabayashi M, Cooper JD, Patterson GA. Hyperinflation of canine lung allografts during storage increases reperfusion pulmonary edema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:94-102.
44. Meyers BF, Lynch J, Trulock EP, Guthrie T, Cooper JD, Patterson CJ. Lung transplantation: a decade of experience. *Ann Surg* 1999; 230:362-70.
45. Hopkinson DN, Bhabra MS, Hooper TL. Pulmonary graft preservation: a worldwide survery of current clinical practice. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:525-31.
46. Novick RJ, Menkis AH, McKenzie FN. New trends in lung preservation: a collective review. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11:377-92.
47. Christie NA, Waddell TK. Lung preservation. *Chest Surg North Am* 1993;3:29-47.
48. Kirk AJB, Colquhoun IW, Dark JH. Lung preservation: a review of current practice and future directions. *Ann Thorac Surg* 1993;56:990-1000.
49. Novick RJ, Gehman KE, Ali IS, Lee J. Lung preservation: the importance on endothelial and alveolar type II cell integrity. *Ann Thorac Surg* 1996;62:302-14.
50. Jamieson SW, Stinson EB, Oyer PE, Baldwin JC, Shumway NE. Operative technique for heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:930-5.
51. Rinaldi M, Martinelli L, Volpato G, Minzioni G, Goggi C, Mantovani V, et al. University of Wisconsin solution provides better lung preservation in human lung transplantation. *Transplant Proc* 1995;27:2869-71.
52. Strüber M, Wilhelmi M, Harringer W, Niedermeyer J, Anssar M, Künseberck A, et al. Flush perfusion with low potassium dextran solution improves early graft function in clinical lung transplantation. *Eur J Cardiothor Surg* 2001;19:190-4.
53. Varela A, Montero CG, Córdoba M, Antequera A, Pérez M, Tabuenca MJ, et al. Improved distribution of pulmonary flush solution to the traqueobronchial wall in pulmonary transplantation. *Eur Surg Res* 1977;29:1-4.
54. Álvarez A, Salvatierra A, Lama R, Algar J, Cerezo S, Santos F, et al. Preservation with a retrograde second flushing of Eurocollins in clinical lung transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:1088-90.
55. Venuta F, Rendina EA, Bui M, Rocca GD, De Giacomo T, Costa MG, et al. Preimplantation retrograde pneumoplegia in clinical lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:107-14.
56. Lick SD, Brown PS, Kurasz M, Vertrees R, McQuitty CK, Johnston WE. Technique of controlled reperfusion of the transplanted lung in humans. *Ann Thorac Surg* 2000;69:910.