

# Preservación bifásica del injerto en el trasplante pulmonar

P. Gámez García, A. Varela de Ugarte, J.C. Téllez Cantero, E. Castedo Mejuto, J. Rodríguez-Roda Stuart, C. García Montero, S. Serrano-Fiz, R. Burgos Lázaro, G. Téllez de Peralta y J. Ugarte Basterrechea

Servicio de Cirugía Torácica y Cardiovascular. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

El método de preservación estándar más utilizado en el trasplante pulmonar es la infusión de solución pulmopléjica a través de la arteria pulmonar (AP). El presente estudio prospectivo analiza la función inicial del injerto pulmonar y cardíaco cuando se utiliza una perfusión pulmonar bifásica, retrógrada a través de la aurícula izquierda (AI) y anterógrada a través de la AP.

Se evaluaron 26 injertos cardíacos y pulmonares (9 unilaterales y 17 bilaterales), entre enero de 1996 y marzo de 1997, preservados mediante cardioplejía y pulmoplejía (bifásica). Los indicadores de la viabilidad del injerto recogidos fueron: la relación de la presión arterial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) con la fracción inspirada ( $\text{FiO}_2$ ), la presión media sistémica (PSM), la presión media de la arteria pulmonar (PAPM), el gasto cardíaco (GC), las resistencias vasculares pulmonares (RVP) y las resistencias vasculares sistémicas (RVS). Estos parámetros se obtuvieron al ingreso en la unidad de cuidados intensivos y en las primeras 24 h. Así mismo, se realizó un seguimiento de un mes de los trasplantes cardíacos, evaluando la morbimortalidad.

Tras el trasplante, la mayoría de los pacientes presentaban un cociente de oxigenación ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) mayor de 252 mmHg en las primeras 48 h. Los parámetros hemodinámicos también se mantuvieron en cifras normales tras la cirugía y 24 h más tarde. El tiempo medio de isquemia fue de 245 min para los trasplantes unilaterales, 215 para el primer pulmón en los bipulmonares y 300 min para el segundo. Tres pacientes presentaron en el postoperatorio inmediato disfunción del injerto pulmonar y fueron tratados satisfactoriamente con óxido nítrico (ON). Ninguno de los pacientes con trasplante cardíaco presentó fallo cardíaco primario o dilatación del ventrículo izquierdo.

Concluimos que la preservación pulmonar bifásica consigue una viabilidad funcional inicial del injerto satisfactoria. Los injertos cardíacos extraídos simultáneamente presentaron una buena función en el paciente sometido a trasplante sin precisar aporte farmacológico o mecánico.

**Palabras clave:** *Trasplante pulmonar. Preservación.*

(*Arch Bronconeumol* 1998; 34: 417-420)

## Biphasic graft preservation for lung transplantation

The standard, most widely applied way of preserving a lung for transplantation is infusion through the pulmonary artery (PA) of a pulmonaryplegic solution. In this prospective study, we analyzed the initial function of the pulmonary and cardiac graft after biphasic infusion of a solution introduced retrograde through the left auricle and antegrade through the PA.

Twenty-six heart and lung grafts (9 unilateral and 17 bilateral) were preserved by cardioplegia and pulmonaryplegia (biphasic) between January 1996 and March 1997. Indicators of graft viability recorded were the ratio of arterial oxygen pressure ( $\text{PaO}_2$ ) to inspired fraction ( $\text{FiO}_2$ ), mean systemic pressure (MSP), mean pulmonary artery pressure (MPAP) cardiac output, pulmonary vascular resistance (PVR) and systemic vascular resistance (SVR). The variables were recorded upon arrival of the grafts in the intensive care unit and in the first 24 h. Morbidity and mortality after heart transplants were recorded throughout a follow-up period of one month.

After transplantation, most patients had a oxygenation coefficient ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) greater than 252 mmHg in the first 48 h. Hemodynamic parameters were also kept within normal ranges immediately after surgery and 24 h later. Mean ischemic time was 245 min for unilateral transplants, 215 for the first lung in double lung transplants, and 300 min for the second lung. In the early postoperative period, 3 patients suffered lung graft dysfunction, which was treated satisfactorily with nitric oxide (NO). No heart transplant patient suffered primary heart failure or left ventricular dilatation.

We conclude that biphasic pulmonary preservation achieves satisfactory initial functional viability of the graft. Heart grafts removed simultaneously functioned successfully in the transplanted patient without additional pharmacological or mechanical support.

**Key words:** *Lung transplant. Preservation.*

## Introducción

La preservación del injerto es uno de los aspectos más importantes en el trasplante pulmonar. El tipo de

solución de preservación, la temperatura, el tiempo de isquemia y la ventilación durante la preservación<sup>1</sup> son factores que pueden condicionar el funcionalismo posterior del injerto. La vía de administración de la solución también es importante. Como hemos comunicado previamente<sup>2</sup>, con el procedimiento estándar de preservación a través de la arteria pulmonar (AP) se preserva la circulación pulmonar, pero no se consigue una perfusión adecuada de la circulación bronquial que irriga la

Correspondencia: Dr. P. Gámez García.  
Servicio de Cirugía Cardiovascular y Torácica. Clínica Puerta de Hierro.  
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid.

Recibido: 19-1-98; aceptado para su publicación: 19-5-98.

TABLA I

Parámetros respiratorios y hemodinámicos tras los trasplantes pulmonares, medidos inmediatamente después de la cirugía ("primeros datos") en la unidad de cuidados intensivos, y 24 h más tarde o en el momento de la extubación ("segundos datos")

	Primeros datos		Segundos datos	
	$\bar{X} \pm DE$	Rango	$\bar{X} \pm DE$	Rango
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	281,5 ± 94	77-421	252,2 ± 89,7	110-422
PSM (mmHg)	80 ± 12	56-100	89 ± 16,6	64-121
PAPM (mmHg)	25 ± 7,3	9-40	23 ± 7	14-38
GC (l/min)	4,5 ± 0,8	3-6	5,2 ± 1,1	3,5-7,3
RVP (din/s/cm <sup>-5</sup> )	294,5 ± 218	30-796	183,8 ± 108	46-410
RVS (din/s/cm <sup>-5</sup> )	1.308 ± 620	376-2.801	1.262 ± 278	711-1.812

X ± DE: media ± desviación estándar; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; PSM: presión media sistémica; PAPM: presión media de la arteria pulmonar; GC: gasto cardíaco; RVP: resistencia vascular pulmonar; RVS: resistencia vascular sistémica.

pleura visceral, el intersticio pulmonar (paredes de arterias y venas), los ganglios linfáticos y la vía aérea intrapulmonar<sup>3,4</sup>. Basándonos en estos resultados de experimentación y de acuerdo con la técnica de Sarsam et al<sup>5</sup>, nuestro equipo comenzó con la instilación bifásica de la solución de preservación pulmonar, primero de forma retrógrada a través de la orejuela izquierda utilizando la AP para drenaje, y posteriormente de forma anterógrada a través de cada AP comprobando la salida de la solución de preservación a través de las venas pulmonares. Este método se utilizó en primer lugar de forma experimental<sup>6</sup>, demostrando una distribución óptima de la solución pulmoléjica, por lo que se introdujo en el protocolo clínico de trasplante pulmonar<sup>7</sup>.

## Material y métodos

Desde enero de 1996 hasta marzo de 1997, se realizaron 26 trasplantes de pulmón (9 unilaterales y 17 bilaterales) utilizando la técnica de preservación pulmonar bifásica.

Los trasplantes pulmonares se realizaron a 18 varones (69%) y 8 mujeres (31%) con una edad media de 42 años, oscilando entre los 14 y 61 años. Las enfermedades pulmonares subyacentes fueron: 5 casos de fibrosis pulmonar, uno de silicosis, 6 casos de enfisema, 3 casos de déficit de alfa-1-antitripsina, 8 casos de fibrosis quística y 3 casos de bronquiectasias.

### Procedimiento quirúrgico

Los órganos donantes se obtuvieron de 16 varones (60%) y 10 mujeres (40%) con una edad media de 26,6 años, oscilando entre 7 y 49 años de edad. La causa del fallecimiento fue traumatismo craneal en 19 casos, hemorragia intracraneal en seis y un caso de intoxicación por fármacos. El tiempo medio de ventilación mecánica de los donantes fue de 52 h con un rango entre 10 y 168 h. En cuanto a la función pulmonar de los donantes, la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) media después de 5 min con una fracción inspirada (FiO<sub>2</sub>) de uno y una presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 5 cm de agua fue de 449 mmHg con un rango entre 320 y 600 mmHg.

La preservación pulmonar y el trasplante unilateral o bilateral se realizaron de acuerdo con los procedimientos habituales. El abordaje para la extracción pulmonar es la esternotomía media con apertura del pericardio. Se hepariniza. Se canula la aorta ascendente para la cardioplejía, y la orejuela izquierda para la pulmoléjica utilizando una cánula de punta corta de William Harvey para evitar la canulación en una vena pulmonar. Se abren ambas pleuras para evaluar los pul-

mones. Una vez finalizada la canulación, se inyecta un bolo de 1.000 µg de prostaglandinas E<sub>1</sub> (PgE<sub>1</sub>) en el tronco de la AP. Se liga la vena cava superior, se corta la vena cava inferior, se clampa la aorta y se inicia el paso de la cardioplejía a través de la cánula aórtica. Tras ello se inicia el paso por gravedad de la solución de pulmoléjica a través de la cánula en la orejuela izquierda, a la vez que se realiza una incisión en la pared anterior de la AP para drenaje. Se introducen alrededor de 4.000 ml a 4 °C de solución de Euro-Collins modificada (60 ml/kg). Mientras tanto, ambas cavidades pleurales se irrigan continuamente con suero salino frío y se mantiene la ventilación mecánica de los pulmones. Mediante palpación del corazón nos aseguramos de que el ventrículo izquierdo no se dilata. Finalizadas ambas perfusiones se realiza la cardiotomía y, antes de realizar la extracción en bloque de los pulmones o bien en banco, se instilan 500 ml de solución pulmoléjica por vía anterógrada por cada AP, obteniendo una evacuación adecuada de los restos de sangre, detritus y, en ocasiones, trombos a través de las venas pulmonares. Por último, manteniendo los pulmones moderadamente insuflados, se secciona la tráquea entre suturas mecánicas. Se completa la disección mediastínica, se extraen los pulmones y se almacenan en bolsas independientes.

En esta serie, diferentes equipos quirúrgicos realizaron la extracción cardíaca, siendo en 16 casos grupos distintos del nuestro. Todos los corazones extraídos de esta forma pudieron ser utilizados inmediatamente y en ningún caso se produjo dilatación del ventrículo izquierdo ni fallo cardíaco primario.

En los implantes pulmonares, en 3 casos fue precisa la circulación extracorpórea debido a la hipertensión pulmonar. El resto de los trasplantes bipulmonares no la precisaron durante el implante del segundo injerto pulmonar.

Analizamos parámetros respiratorios (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) y hemodinámicos (presión media sistémica [PSM], presión media de la arteria pulmonar [PAPM], gasto cardíaco [GC], resistencias vasculares pulmonares [RVP] y resistencias vasculares sistémicas [RVS]) para evaluar la viabilidad del injerto tras la preservación pulmonar bifásica, a la llegada a la unidad de cuidados intensivos y 24 h más tarde.

Así mismo, realizamos un seguimiento de los injertos cardíacos durante un mes y los comparamos con 2 grupos de injertos cardíacos extraídos, unos sin extracción pulmonar y otros con perfusión anterógrada pulmonar.

## Resultados

El tiempo de isquemia en minutos (media ± desviación estándar) fue de 245 ± 61 para los unipulmonares, 215 ± 64 para el primer pulmón de los bipulmonares y 300 ± 61 para el segundo pulmón.

El intercambio gaseoso fue satisfactorio y mejoró en todos los pacientes respecto al nivel basal pretrasplante. Los parámetros hemodinámicos registrados también presentaron una óptima evolución postoperatoria. Estos parámetros respiratorios y hemodinámicos se reflejan en la tabla I.

De los trasplantes pulmonares, 3 pacientes (11,5%) presentaron disfunción inicial del injerto debido a lesión de isquemia-reperfusión. Éstos presentaron alteración en los valores gasométricos ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ ) y signos de lesión alveolar difusa en la radiografía del tórax. Tras su diagnóstico se iniciaron las medidas terapéuticas habituales, que incluyen el aporte de PEEP,  $\text{PgE}_1$ , diuréticos y óxido nítrico (ON) inhalado<sup>8-10</sup>. Este gas se administra a través de la línea inspiratoria y se monitoriza su concentración media en la tráquea. La dosis se ajusta elevándola hasta el valor mínimo efectivo entre 1 y 5 partes por millón (ppm), que es la máxima dosis administrada a un paciente. Este tratamiento se mantuvo entre 6 y 24 h. En todos los casos se obtuvo una respuesta positiva, mejorando la  $\text{PaO}_2$  y la radiografía del tórax. El resto de los parámetros evaluados, especialmente los hemodinámicos, no se modificaron. Estos parámetros respiratorios y hemodinámicos se representan en la tabla II. En ningún caso, se alcanzaron valores tóxicos de metahemoglobina ni de  $\text{NO}_2$ .

El seguimiento de los injertos cardíacos fue de al menos un mes. Comparando los datos de este grupo de injertos cardíacos extraídos tras perfusión bifásica pulmonar, con los datos recogidos de 2 grupos de injertos cardíacos extraídos, unos tras perfusión anterógrada pulmonar y otros sin extracción pulmonar, no encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto al número de infecciones, episodios de rechazo, implantes de marcapasos o requerimientos de fármacos inotrópicos entre los 3 grupos<sup>11</sup>.

## Discusión

Uno de los factores limitantes del éxito de los trasplantes pulmonares clínicos es la inadecuada preservación pulmonar que condiciona la disfunción posterior del injerto. Normalmente, la preservación pulmonar se realiza a través de la AP. La principal desventaja de este método es que ignora la circulación bronquial, responsable de la irrigación de la vía aérea intrapulmonar, pleura visceral, linfáticos, nervios y paredes de arterias y venas pulmonares<sup>3,4</sup>. Las venas bronquiales de la vía aérea extrapulmonar drenan en las cavidades cardíacas derechas a través de la vena cava superior, mientras que las venas bronquiales de la vía aérea intrapulmonar y el parénquima pulmonar drenan en las cavidades izquierdas a través de las venas pulmonares, constituyendo la denominada "red anastomótica broncopulmonar". Lo Cicero et al<sup>4</sup> han estudiado la importancia de la preservación de este sistema broncopulmonar en los trasplantes pulmonares en animales<sup>4</sup>, obteniendo un menor cortocircuito intrapulmonar, una mayor compliancia y un menor secuestro leucocitario al perfundir ambas circulaciones, pulmonar y bronquial.

TABLA II

**Cambios en los parámetros respiratorios y hemodinámicos tras el tratamiento con ON inhalado para revertir la disfunción inicial del injerto pulmonar que presentaron 3 pacientes**

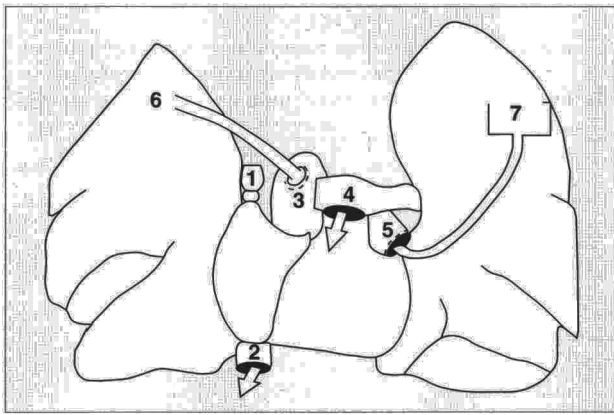
	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$		PAPM (mmHg)		RVP (din/s/cm <sup>-5</sup> )	
	Pre-ON	Post-ON	Pre-ON	Post-ON	Pre-ON	Post-ON
Paciente 1	80	335	30	21	479	238
Paciente 2	158	323	29	15	300	131
Paciente 3	53	180	25	18	212	167

$\text{PaO}_2$ : presión arterial de oxígeno;  $\text{FiO}_2$ : fracción inspirada de oxígeno; PAPM: presión media de la arteria pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; ON: óxido nítrico.

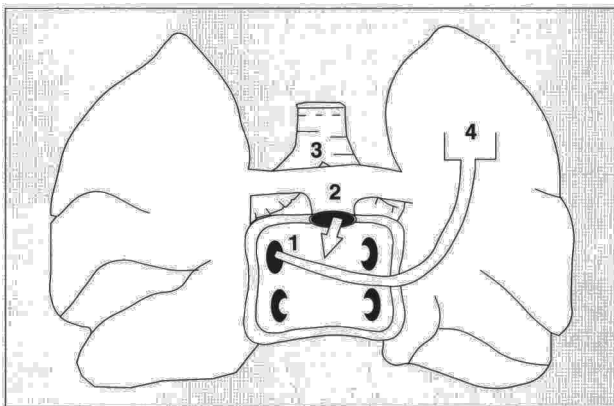
En 1993, Sarsam et al<sup>5</sup> describen el método de preservación pulmonar retrógrado a través de la aurícula izquierda (AI) y lo utilizan con éxito en tres trasplantes cardiopulmonares clínicos. Las ventajas de este método son varias. Por un lado, se perfunden tanto la circulación pulmonar como la bronquial. La circulación venosa pulmonar es un sistema de baja resistencia y mayor capacidad que el lecho arterial pulmonar, por lo que al perfundir la solución de preservación a través de este sistema se consigue una distribución más uniforme y rápida<sup>12,13</sup>, que a su vez evita la vasoconstricción arterial que se produce con la perfusión a través de la AP de una solución fría e hiperpotasémica<sup>14,15</sup>. Además, este método no afecta al proceso de extracción multiorgánica, dado que en ningún caso se produjo dilatación del ventrículo izquierdo, y aunque parte de la solución de preservación puede drenarse hacia la circulación coronaria a través de la válvula aórtica, ninguna de estas soluciones (Euro-Collins modificado, Universidad de Wisconsin) altera el endotelio de las arterias coronarias<sup>16</sup>.

En trabajos de experimentación<sup>2</sup>, hemos demostrado que con el método de preservación retrógrada, a través de la orejuela izquierda, se consigue una perfusión de la submucosa de la vía aérea más adecuada que con la perfusión a través de la AP. Basándonos en estos resultados de experimentación y de acuerdo con la técnica de Sarsam et al<sup>5</sup>, nuestro equipo comenzó con la instilación retrógrada de la solución de preservación pulmonar a través de la orejuela izquierda, utilizando la AP para drenaje. Este método se probó en primer lugar de forma experimental<sup>6</sup>, demostrando una distribución óptima de la solución pulmopléjica, por lo que se introdujo en el protocolo clínico de trasplante pulmonar<sup>7</sup>.

Por otra parte, la combinación de la preservación retrógrada y anterógrada parece más lógica, pues asegura que la solución de preservación llega a ambas circulaciones. Nosotros iniciamos la introducción de la solución a través de la AI (fig. 1), evitando la vasoconstricción pulmonar, y manteniendo la ventilación pulmonar para conseguir una mejor distribución de la misma. Secundariamente, una vez realizada la cardiectomía o en banco, introducimos unos 500 ml de la pulmoplejía en cada AP comprobando la salida de la solución mezclada con sangre, detritus e incluso trombos por las venas pulmonares. Si este orden "retrógrado-antegrado" tiene el inconveniente de las reservas del equipo extractor cardíaco, se invierte el orden. En primer lugar, se instila la so-



**Fig. 1.** Preservación retrógrada. 1: vena cava superior; 2: vena cava inferior; 3: raíz de la aorta; 4: arteria pulmonar (AP); 5: orejuela izquierda; 6: cánula de cardioplejía; 7: cánula de pulmoplejía.



**Fig. 2.** Preservación retrógrada "en banco". 1: venas pulmonares; 2: arteria pulmonar (AP); 3: tráquea; 4: cánula de pulmoplejía.

lución por la AP y posteriormente en banco se introducen 250 ml por cada vena pulmonar (fig. 2) comprobando la salida del lavado "manchado" por la AP. En ambos casos, se utilizan previamente las prostaglandinas en bolo a través de la AP, no sólo por su efecto vasodilatador pulmonar, sino también por sus efectos antiagregante plaquetario, inhibidor del secuestro leucocitario y posible efecto citoprotector<sup>17</sup>.

Con este método de preservación bifásica, la incidencia de disfunción inicial del injerto pulmonar de los 26 pacientes fue satisfactoria (11,5%). Estos pacientes fueron tratados con ON inhalado con buena respuesta en todos ellos. El ON actúa como un relajante de la musculatura lisa independiente del endotelio, provocando vasodilatación a pesar de la disfunción endotelial presente en estas circunstancias<sup>18</sup>.

Con esta preservación pulmonar bifásica no se afecta la viabilidad del injerto cardíaco. Realizamos un estudio clínico comparando 3 grupos de trasplantes cardíacos. Un control sin extracción pulmonar, otro con extracción pulmonar y preservación anterógrada y un tercero con extracción pulmonar y preservación bifásica. No encontramos diferencias significativas en la morbimortalidad entre los 3 grupos<sup>11</sup>.

Concluimos que: a) la preservación pulmonar bifásica consigue una viabilidad funcional inicial del injerto satisfactoria; b) las implicaciones de esta preservación broncopulmonar en la evolución a medio y largo plazo de los injertos pulmonares, así como en el desarrollo de bronquiolitis obliterante, se desconocen, y serán objeto de estudio en posteriores trabajos, y c) los injertos cardíacos extraídos simultáneamente presentaron una buena función sin precisar mayor aporte farmacológico o mecánico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Watanabe A, Kawaharada N, Kusajima K, Komatsu S, Abe T, Takahashi H. Influence of oxygen in inflation gas during lung ischemia on ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 332-338.
2. Varela A, Montero CG, Córdoba M, Antequera A, Pérez M, Tabuenca MJ. Improved distribution of pulmonary flush solution to the tracheobronchial wall in pulmonary transplantation. *Eur Surg Res* 1997; 29: 1-4.
3. Deffebach ME, Charan NB, Lakshminarayan S, Butler J. The bronchial circulation. *Am Rev Resp Dis* 1987; 135: 463-481.
4. Lo Cicero J, Massad M, Matano J, Greene R, Dunn M, Michaelis LI. Contribution of the bronchial circulation to lung preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 807-815.
5. Sarsam MAI, Yonan NA, Deiaraniya AK, Rahman AN. Retrograde pulmonary perfusion for lung preservation in clinical transplantation: a new technique. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 494-498.
6. Varela A, Montero CG, Casals C, Pérez-Gil J, Tendillo FJ, Jorge E et al. Retrograde lung preservation improves lung function after transplantation. *Transplantation* 1994; 5: 90-93.
7. Varela A, Montero CG, Córdoba M, Serrano-Fiz S, Burgos R, Téllez JC et al. Clinical experience with retrograde lung preservation. *Transplant Int* 1996; 9 (Supl 1): 296-298.
8. Date H, Triantafillou A, Trulock E, Pohl MS, Cooper JD, Patterson GA. Inhaled nitric oxide reduces human lung allograft dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 913-919.
9. Planas A, Gómez-Arnau JJ, Bartolomé A, Tejada JJ. Utilización de óxido nítrico inhalado en un caso de insuficiencia respiratoria posttrasplante pulmonar. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1996; 43: 70-73.
10. Büttiger BW, Motsch J, Dürsam J, Mieck U. Inhaled nitric oxide selectively decreases pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance following acute massive pulmonary microembolism in piglets. *Chest* 1996; 110: 1.041-1.047.
11. Serrano-Fiz S, Ugarte J, Varela A, Téllez JC, Tebar E, Castedo E. Seguimiento precoz del injerto cardíaco tras preservación pulmonar retrógrada. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49 (Supl 3): 98.
12. Sánchez de León R, Orchard C, Chakrabati M. Effect of hypoxia on fluid filtration rate during forward and reverse perfusion of isolated rabbit lungs. *Cardiovasc Res* 1982; 16: 711-714.
13. Dawson CA, Jones R, Hamilton LH. Hemodynamic response of isolated cat lungs during forward and retrograde perfusion. *J Appl Physiol* 1973; 35: 95-102.
14. Unruh H, Hoppensack M, Oppenheimer L. Vascular properties of canine lungs perfused with Euro-Collins solution and prostacyclin. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 292-298.
15. Mills AN, Hooper TL, Hall SM, McGregor CGA, Haworth SG. Unilateral lung transplantation: ultrastructural studies of ischemia-reperfusion injury and repair in the canine pulmonary vasculature. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 58-67.
16. Swanson DK, Pasaoglu I, Berkoff HA, Southard JA, Hegge JO. Improved heart preservation with UW preservation solution. *J Heart Transplant* 1988; 7: 456-467.
17. Aoe M, Trachiotis GD, Okabayashi K, Manchester JK, Lowry OH, Cooper JD et al. Administration of prostaglandin E<sub>1</sub> after lung transplantation improves early graft function. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 655-661.
18. Date H, Triantafillou AN, Trulock EP, Pohl MS, Cooper JD, Patterson GA. Inhaled nitric oxide reduces human lung allograft dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 913-919.