

TRASPLANTE DE PULMÓN. ESTUDIO SOBRE UN MODELO EXPERIMENTAL EN PERROS

A. Varela, L. López, J. Freixinet, J. Rubio*, A. Rodríguez*, A. Perera**, R. Molero*** y J.M. León****

Servicios de Cirugía Torácica, Anestesiología*, Anatomía Patológica**, Farmacia*** y Veterinaria****, Hospital Ntra. Sra. del Pino. Complejo Hospitalario. Las Palmas de Gran Canaria.

En la Unidad de Investigación de nuestro hospital estamos realizando un estudio sobre trasplante pulmonar en perros. Hasta este momento se han realizado 27 trasplantes de pulmón izquierdo. En siete ocasiones el experimento ha sido agudo, con extracción y reimplante mediante anastomosis término-terminal de aurícula, arteria pulmonar y bronquio. En los 20 restantes se realizó extracción, en siete casos de pulmón izquierdo y en trece "en bloque" pulmones y corazón.

El trasplante de pulmón izquierdo se llevó a cabo con perros de similares características y pesos, siendo divididos en tres grupos, en relación con la anastomosis bronquial practicada: Grupo I: 13 perros con cobertura mediante epiplon mayor; grupo II: 3 perros con músculo intercostal; grupo III: colocación de prótesis metálica expansible endobronquial y omentoplastia en 4 perros. La monitorización incluyó registros de PA, PAP, PAPw y gasto cardíaco. El seguimiento se realizó con estudios radiológicos torácicos, broncoscópicos, angiografías pulmonares y estudio histológico del rechazo. El mantenimiento se ha realizado mediante inmunosupresión con ciclosporina-A y azathioprina.

Ha habido cinco muertes perioperatorias, siendo la supervivencia media de los quince restantes de 49 días.

Este estudio confirma la viabilidad del trasplante pulmonar experimental y la correcta cicatrización de la anastomosis bronquial cuando se utiliza el epiplon mayor como técnica de revascularización.

Arch Bronconeumol 1990; 26:346-350.

Introducción

El trasplante pulmonar es en la actualidad una realidad, fundamentalmente debido a los esfuerzos del grupo de trabajo de Toronto, dirigidos por Joel Cooper. En 1979 iniciaron un programa experimental con el estudio de los factores que afectaban la cicatrización de la anastomosis bronquial, principal causa de fracaso de anteriores intentos¹.

Recibido el 22-3-1990 y aceptado el 13-6-1990.

Trabajo subvencionado por el Fondo de Investigación de la Seguridad Social (FISS) como Proyecto de Investigación.

Lung transplant. A study in an experimental model in dogs.

In the research unit of our hospital we are developing a study of lung transplant in dogs. Up to the present time, 27 left lung transplants have been performed. In seven instances the experiment was acute, with removal and reimplantation by means of atrial, pulmonary artery and bronchial end-to-end anastomosis. In the 20 remaining instances removal was carried out: in seven the left lung and in 13 the whole cardiopulmonary block were removed.

Left lung transplant was carried out in dogs of similar characteristics and weights, which were divided in three groups depending on the type of bronchial anastomosis: Group I: 13 dogs with omentum major cover; group II: 3 dogs with intercostal muscle; group III: implantation of intrabronchial expansible metallic prosthesis and omentoplasty in 4 dogs. The monitorization included measurements of BP, PAP, PAPw and cardiac output. The follow up was carried out by means of radiological and bronchoscopic studies, pulmonary angiographies and histological studies of rejection. The maintenance was carried out by means of immunosuppression with ciclosporine-A and azathioprine.

There were five perioperative deaths, and the mean survival of the remaining animals was 49 days.

The present study confirms the feasibility of the experimental lung transplant and the correct healing of the bronchial anastomosis when omentum major is used as revascularization technique.

La primera intervención a nivel experimental en perros la realizó Metras en 1950². Juvenelle describió la reimplantación pulmonar en 1951³. Hardin utilizó un modelo experimental en perros, similar al que se emplea en la actualidad⁴. Fue Hardy en 1963, el primero en realizar el trasplante pulmonar unilateral en humanos, sobreviviendo el paciente 15 días⁵. Hasta 1979 se han recogido en la literatura 39 intentos de trasplante pulmonar en humanos, con malos resultados.

La introducción del epiplon mayor en la cavidad torácica y su implantación alrededor de la anastomosis bronquial hizo cambiar el panorama del trasplante



pulmonar⁶. En 1983, el grupo de Toronto realizó el primer trasplante con supervivencia prolongada. En la actualidad, el trasplante pulmonar se considera una alternativa terapéutica válida⁷⁻¹⁰.

Con el fin de conseguir experiencia en esta técnica y estudiar factores que inciden en su evolución, iniciamos hace dos años un programa de trasplante pulmonar experimental en perros. El motivo de este trabajo es la presentación del protocolo y los resultados obtenidos con el mismo hasta la actualidad.

Los objetivos fundamentales de este estudio son:

1. Estudio de los cambios hemodinámicos durante la intervención quirúrgica de trasplante pulmonar unilateral.

2. Valoración clínica de los cuadros de rechazo y otros problemas postoperatorios en los animales intervenidos.

3. Estudio de su supervivencia.

4. Examen histológico de los pulmones trasplantados al fallecimiento o sacrificio de los animales¹¹.

Material y métodos

El modelo experimental elegido para llevar a cabo la experiencia ha sido el perro. Hasta el momento hemos realizado el programa con diversas razas. En la actualidad contamos con perros beagle atendiendo a criterios de uniformidad. Hasta el momento se han realizado 27 trasplantes de pulmón izquierdo. En un principio y para adquirir experiencia en la técnica quirúrgica se realizó autotrasplante en los siete primeros animales. En los 20 restantes se han efectuado heterotrasplantes. En siete de éstos se ha realizado extracción del pulmón izquierdo donante e implante en el receptor. En el resto la extracción ha sido en bloque corazón y pulmones, implantando en el receptor el pulmón izquierdo.

Utilizamos dos perros, donante y receptor, de peso similar, comprendido entre 10 y 15 kilos. La anestesia del donante y receptor se inicia de forma simultánea. La premedicación se realiza por vía intramuscular con ketamina (12 mg/kg). Al receptor se le administra cefazolina como profilaxis antibiótica.

La inducción anestésica se lleva a cabo con la administración intravenosa de atropina (0,05 mg/kg) y tubo de Mallinckrodt de calibre 6,5 a 8 mm. El mantenimiento de la anestesia se efectúa con halotano y oxígeno.

La monitorización incluye electrocardiograma, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistémica a través de punción percutánea de la arteria femoral izquierda, presión de la arteria pulmonar mediante catéter de flotación dirigido por flujo con termistor para determinación del gasto cardíaco y cálculo de las resistencias vasculares. Efectuamos cuatro series de determinaciones hemodinámicas que incluyen: presión de aurícula derecha (PAD), presión de ventrículo derecho (PVD), presión de arteria pulmonar (PAP), presión media de la arteria pulmonar (PAM), presión enclavada de arteria pulmonar (PCW), tensión arterial (TA), gasto cardíaco (QC), resistencias vasculares pulmonares (RVP) y gasometría arterial en los momentos de mayor repercusión hemodinámica: a) en condiciones basales con el tórax abierto, b) tras clampaje de la arteria pulmonar, c) tras clampaje de la aurícula izquierda, d) tras finalizar las anastomosis vasculares.

Extracción del pulmón del donante:

Con el animal en decúbito supino se realiza la extracción de pulmones y corazón "en bloque", a través de esternotomía media, con la siguiente sistemática:

1. Incisión longitudinal vertical del pericardio anterior en toda su extensión.

2. Disección de la vena cava superior, inmediatamente distal al cayado de la vena álgos.

3. Disección de la vena cava inferior, inmediatamente proximal al diafragma, por su cara torácica.

4. Disección de la aorta ascendente, distal al origen de los troncos supraórticos.

5. Tras apertura del pericardio posterior, se disecciona la tráquea a nivel de su tercio medio.

Previamente a la ligadura y sección de las estructuras diseccionadas, que se realiza en el orden mencionado, se administra heparina sódica a dosis de 3 mg/kg de peso. Con posterioridad se prepara el pulmón izquierdo mediante los siguientes pasos:

1. Disección y división de la arteria pulmonar izquierda en su porción proximal.

2. Sección del bronquio principal izquierdo en la proximidad de la carina.

3. Disección de la aurícula izquierda y sección de la misma lo más medial posible.

Al realizar el trasplante de forma inmediata no utilizamos medios de preservación de órganos, ni se mantiene el pulmón expandido.

Extracción del pulmón del receptor

En decúbito lateral derecho se realiza extracción del pulmón izquierdo a través de toracotomía lateral por quinto o sexto espacio intercostal. Los pasos a realizar son:

1. Incisión del pericardio alrededor del hilio.

2. Disección y división de la arteria pulmonar izquierda en su porción proximal.

3. Disección y sección del bronquio principal izquierdo justo proximal a su bifurcación lobar.

4. Disección de las venas pulmonares izquierdas y sección por separado de éstas tras clampaje de la aurícula izquierda. Posteriormente se abre la aurícula izquierda, comunicando entre sí los orificios venosos.

Implante pulmonar en el receptor

1. Aurícula, arteria y bronquio se anastomosan en este orden con sutura continua monofilamento 5/0. La anastomosis de la aurícula se realiza mediante sutura evertida.

2. Antes de finalizar la anastomosis de la arteria pulmonar se abre el clamp auricular para que refluya sangre hasta comprobar su salida por la anastomosis de la arteria pulmonar. Pretendemos con ello evitar las embolias gaseosas.

3. Después de completar el implante, el epiplon mayor se moviliza mediante laparotomía media alta, introduciéndolo en la cavidad pleural a través de un túnel subxifoideo. El epiplon se coloca alrededor de la anastomosis bronquial sujeto con puntos de anclaje. En tres ocasiones se ha utilizado músculo intercostal para realizar esta técnica.

4. Tras la colocación del drenaje pleural, que se conecta a aspiración, se cierra la toracotomía por planos. El drenaje se retira cuando se extuba al animal, coincidiendo con una hiperinsuflación del pulmón.

5. En cuatro perros, antes de finalizar la anastomosis bronquial, se ha introducido una prótesis metálica expansible, con objeto de estudiar su tolerancia a nivel bronquial, lo que forma parte de otro estudio.

Control postoperatorio

Se evalúan diariamente los parámetros clínicos que pueden indicar la presencia de alguna de las siguientes complicaciones: rechazo (tos, astenia, anorexia, fiebre moderada, hipoventilación...); dehiscencia bronquial (enfisema subcutáneo, hemoptisis...); infección pulmonar (tos, fiebre, hipersecreción mucosa,...).

Ante la sospecha de rechazo, se realiza radiografía de tórax. Esta exploración se practica rutinariamente en el primer día del periodo postoperatorio, así como al primer, tercer y sexto mes de la intervención. Practicamos broncoscopia en la misma secuencia cronológica.

Consideramos criterio diagnóstico de rechazo la respuesta sintomática a la administración de bolus de prednisona.

En caso de fallecimiento del animal se realiza necropsia. Otros procedimientos que hemos realizado de forma no sistemática han sido la arteriografía pulmonar y gammagrafía isotópica de perfusión, para evaluar el estado de la circulación pulmonar.

Los animales supervivientes se han sacrificado al sexto mes del trasplante para el estudio necrópsico del rechazo.

Inmunosupresión

Durante los primeros catorce días postoperatorios se administra azathioprina (1,5 mg/kg/día por vía oral) y ciclosporina (20 mg/kg/día



TABLA I
Alteraciones hemodinámicas en los momentos más importantes del trasplante pulmonar experimental en modelo canino

		Basal (Tórax abierto)	Clamp art. pulm.	Clamp Aur. izq.	Anastomosis vasculares
GC	x=	2,61	2,36	2	2,6
	R=	2,12-3,5	1,9-3	1,7-3	1,9-3,3
PAP	x=	17/7	23/10	26/15	22/12
	R=	14/6-20/8	19/9-26/12	17/7-30/19	17/7-24/14
PVD	x=	18/1	30/2	38/2	25/2
	R=	12/2-26/0	14/0-50/5	14/0-50/5	12/0-31/1
RVP	x=	240	330	320	291
	R=	202-278	220-370	250-350	240-320
Pcw	x=	4	6	7	4
	R=	1-7	2-10	3-10	2-7
PAPm	x=	11	15	19	15
	R=	9-13	14-17	16-25	11-25

GC: gasto cardíaco en l/min; PAP: presión arteria pulmonar en mmHg; PVP: presión vena pulmonar en mmHg; RVP: resistencias vasculares pulmonares en $\text{din}/\text{seg}/\text{cm}^{-5}$; Pcw: presión pulmonar enclavada en cmH_2O ; x: valores medios; R: rango.

por vía oral). Desde el decimocuarto día se suspende la azathioprina que se sustituye por prednisona (5 mg/día por vía oral), manteniendo la ciclosporina a las mismas dosis.

Una vez transcurrido el primer mes se mantiene la inmunosupresión con ciclosporina, reduciendo progresivamente las dosis hasta llegar a un mínimo de 10 mg/kg/día.

Los cuadros de rechazo se tratan con "bolus" de prednisolona (1 g/día) durante tres días.

Resultados

1. Estudio de los cambios hemodinámicos durante la intervención quirúrgica de trasplante de pulmón unilateral

Las determinaciones hemodinámicas vienen resumidas en la tabla I. Las mediciones de mayor interés han dado los siguientes resultados:

El GC ha oscilado entre 2,12 y 3,50 litros/minuto, con una media de 2,61. La PAP se ha hallado entre 14/6 y 20/8 mmHg, con una media de 17/7 mmHg. La presión arterial pulmonar media recogida ha sido de 11 mmHg de promedio (entre 9 y 13 mmHg). La PVD ha estado entre 12/2 y 26/0 mmHg, con una media de 18/1 mmHg. Las RVP entre 202 y 278 $\text{dinas}/\text{seg}/\text{cm}^{-5}$, con una media de 240.

Tras el clampaje de la arteria pulmonar, el GC ha sufrido un leve descenso, con unos valores medios de 2,36 litros/minuto a los 5-10 minutos de clampaje (estos valores no han tenido significación estadística). Con esta maniobra la presión de la arteria pulmonar ha sufrido un moderado ascenso, con valores que han oscilado entre 19/9 y 26/12 mmHg y unos valores medios de 23/10. La presión media de la arteria pulmonar ha variado entre 14 y 17 mmHg. En cuanto a la PVD ha sufrido un ascenso notable con unos valores medios de 30/2 mmHg. Las RVP también se han modificado con el clampaje de la arteria pulmonar. La media ha sido de 330 $\text{dinas}/\text{seg}/\text{cm}^{-5}$, aunque en algún caso el incremento ha llegado hasta un 60 % de los valores basales.

Tras el clampaje de la aurícula izquierda destaca la persistencia de la elevación de la PVD y de las RVP (320 $\text{dinas}/\text{seg}/\text{cm}^{-5}$).

La retirada del último clampaje vascular ha supuesto la recuperación de los valores basales en la mayor parte de los parámetros hemodinámicos recogidos, a excepción de la PVD (valor medio de 25/0 sobre un basal de 18/1 mmHg) y de las RVP (valor medio de 291 sobre un valor basal de partida de 240 $\text{dinas}/\text{seg}/\text{cm}^{-5}$).

2. Valoración clínica de los cuadros de rechazo y otros problemas postoperatorios en los animales intervenidos.

En 10 perros se presentaron 22 episodios de rechazo, lo que supone una media de 2,2 y un rango de 1-5 episodios. Todos ellos fueron tratados con bolus de metil-prednisolona, respondiendo favorablemente 15 episodios, mientras que en siete el tratamiento no fue efectivo. El estudio radiológico practicado a seis de estos fue inespecífico, con imagen de condensación o infiltrado en el pulmón trasplantado.

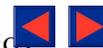
Se diagnosticaron tres cuadros infecciosos, que se trataron con antibióticos de amplio espectro y suero-terapia, consiguiendo la curación en un solo caso.

3. Estudio de la supervivencia

Excluyendo los cinco casos de muerte intraoperatoria o en las primeras 24 horas de la intervención, la supervivencia media ha sido de 49 días, con un rango de tres días a seis meses.

De los cinco casos de mortalidad precoz, en tres ocasiones se decidió no terminar la intervención por filarías masiva. En otro, la causa fue la desconexión accidental del drenaje y neumotórax a tensión y el quinto caso presentó fibrilación ventricular irreversible tras clampaje de la aurícula.

La causa del exitus en los perros con supervivencia prolongada fue atribuida a rechazo en siete ocasiones, tres secundaria a la dehiscencia de la anastomosis bronquial, que fue realizada en todos ellos con mioplastia de intercostal, dos fallecieron por procesos infecciosos intercurrentes y uno fue diagnosticado de embolismo pulmonar masivo. Los dos restantes se



sacrificaron al sexto mes del trasplante para estudio histológico.

4. Examen histológico de los pulmones trasplantados al fallecimiento o sacrificio de los animales

El estudio histológico se ha realizado sobre un total de seis casos, cuatro de ellos de rechazo agudo, observándose lesiones de bronquitis aguda necrotizante perforada en bronquio principal a nivel de la anastomosis bronquial término-término. Además se han encontrado lesiones de mediastinitis aguda asociada y en parénquima pulmonar, lesiones de daño alveolar difuso agudo, bronconeumonía aguda multifocal, focos de infarto hemorrágico y de forma difusa, lesiones vasculares de edema y hemorragia adventicial con despegamiento endotelial, e infiltrados crónicos linfoplasmocitarios perivasculares en vasos de pequeño calibre.

Igualmente se ha efectuado el estudio histológico de dos casos de rechazo crónico (a los 6 meses), presentando ambos estenosis de la luz bronquial y vascular a nivel de las anastomosis de un 25-40 %. En el primer caso, el parénquima pulmonar ha quedado reducido a una cicatriz fibrosa, reconociéndose únicamente estructuras vasculares de gran tamaño con hipertrofia de la media y marcada fibroesclerosis subintimal con notable reducción de la luz y arteriolas, con infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocitario perivascular. En el otro caso se observan lesiones vasculares de fibrosis y edema subintimal con reducción de la luz y presencia de un intenso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario perivascular en los vasa-vasorum, penetrando focalmente en las capas musculares. No se han observado luces bronquiales que quedan reducidas en muchos casos a "sombras" cicatriciales. El parénquima pulmonar muestra lesiones de fibrosis intersticial marcada, pequeños focos de neumonía aguda y focos de hemorragia intraalveolar.

Discusión

En la actualidad se usan diversos modelos experimentales para el trasplante unilateral de pulmón, fundamentalmente el mono, perro, cerdo, oveja y rata. Si bien el mono es considerado como el modelo ideal, nosotros utilizamos el perro por su menor coste, fácil manejo y por ser sus resultados como animal de experimentación en esta técnica notablemente superiores a los otros mencionados. Es el modelo experimental más empleado a nivel internacional. Con el fin de homogeneizar los diversos grupos y poder comparar los resultados entre sí, es muy importante utilizar una misma raza. La beagle es la más utilizada y nos hemos planteado su uso en nuestro programa en un futuro próximo.

Para conseguir una más exacta reproducción de las condiciones del paciente candidato a trasplante, diversos autores inducen lesiones pulmonares a los animales receptores. Dichas lesiones son provocadas bien a base de traumatismos repetidos o por administración de sustancias tóxicas. Nosotros no hemos realiza-

do dicha práctica, si bien en el futuro hemos considerado su posible inclusión en nuestro protocolo.

La monitorización del animal durante el acto operatorio ha permitido obtener datos fundamentales para el estudio hemodinámico (PAD, PVD, PAP, PCW, TA, QC, RVP) y de la fisiología respiratoria (gases arteriales). Se han valorado las alteraciones que se inducen con las maniobras quirúrgicas, fundamentalmente ante la interrupción mecánica del flujo al pulmón izquierdo. Con ello se ha detectado un significativo aumento de la impedancia del ventrículo derecho sin una disminución sensible del gasto cardíaco. Las resistencias vasculares en el circuito pulmonar aumentan en los mismos momentos en los que el ventrículo derecho soporta la mayor sobrecarga de presión.

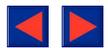
Inicialmente practicábamos la extracción unilateral del pulmón izquierdo del animal donante. Actualmente realizamos la extracción en bloque de corazón y pulmón ya que esta es la técnica empleada en la extracción multiórgano en humanos. Un detalle técnico incuestionable es la heparinización completa del donante antes de la ligadura de las venas cavas para prevenir la formación de trombos.

Empleamos sistemáticamente en todas las anastomosis sutura continua con monofilamento de calibre 5/0. Con este tipo de sutura se asegura una mayor rapidez y los resultados son superponibles a los logrados con otros tipos de sutura. La eversión de los bordes en la anastomosis auricular es un detalle técnico de importancia capital, ya que así se evitan las irregularidades de la sutura a nivel intra-auricular que son altamente trombogénicas y que se producen siempre en una sutura simple. Dicho aspecto técnico es obvia en el humano ya que no existe en él esta capacidad trombogénica auricular que se da en el perro. Para evitar la embolia gaseosa, antes de finalizar la anastomosis de la arteria pulmonar, se abren las pinzas auriculares para permitir el reflujo desde la aurícula izquierda.

Para mejorar la resvascularización de la anastomosis bronquial, factor fundamental en la evolución favorable del trasplante, se han utilizado varios procedimientos. Entre ellos se incluye el uso del epiplon⁶, músculo intercostal¹² y grasa pericárdica. Hemos elegido el epiplon mayor que parece contar con numerosas ventajas con respecto a los otros tejidos y tiene como único inconveniente la necesidad de realizar una laparotomía. En nuestra experiencia hemos comprobado buenos resultados con la utilización del epiplon, mientras que la dehiscencia bronquial ha sido sistemática con el músculo intercostal.

Por lo que respecta al mantenimiento del drenaje pleural en el periodo postoperatorio, existen dos posibles alternativas: la retirada inmediatamente antes de extubar al animal y el mantenimiento del drenaje durante un periodo superior a doce horas. Nosotros realizamos la primera de las dos, si bien cualquiera de ellas puede ser igualmente útil.

La evolución postoperatoria trata fundamentalmente de valorar la posible aparición de rechazo. Actual-



mente no se dispone de ningún método que permita diagnosticar con certeza la presencia de dicha situación. Determinados signos clínicos como tos, anorexia, fiebre e hipoventilación dan un elevado índice de sospecha. La radiología de tórax aporta datos inespecíficos. Otros procedimientos utilizados, tales como el lavado broncoalveolar y biopsias pulmonares, tampoco han aclarado definitivamente el diagnóstico de rechazo. Nuestro protocolo se basa en los datos clínicos, radiológicos y la respuesta al tratamiento esteroideo, si bien consideramos la realización en el futuro del lavado broncoalveolar (estudio de linfotoxicidad).

Dentro del protocolo de estudio clínico también tiene especial interés determinar la posible presencia de una dehiscencia de la sutura bronquial o de cuadros infecciosos favorecidos por el estado de inmunodeficiencia del animal. Para ello también tiene importancia la valoración clínica, la radiología y la broncoscopia.

En nuestro estudio hemos empleado como fármacos inmunosupresores la ciclosporina y la azathioprina hasta el catorceavo día postoperatorio, reservando la prednisona hasta este día para no interferir en la cicatrización bronquial, como demostró el grupo de Toronto. A partir del quinceavo día y hasta el mes se utiliza esta última droga que sustituye a la azathioprina. A partir del primer mes la inmunosupresión se mantiene exclusivamente con ciclosporina. Se elige este fármaco por su mayor efectividad y menores efectos secundarios¹³

Los episodios de rechazo se tratan con prednisolona en bolus durante tres a cinco días, con buenos resultados.

Este estudio confirma la viabilidad del trasplante pulmonar experimental y la correcta cicatrización de la anastomosis bronquial con el uso del epiplon mayor.

Agradecimiento:

Agradecemos su colaboración a las ATS que forman parte del grupo de Cirugía Experimental en el proyecto de Investigación de Trasplante Pulmonar: Ondina Villaplana, María Fernanda Belda, Pilar Jaime, Asunción Aldar, María del Mar Alvarez e Idoia Galparroso.

BIBLIOGRAFIA

1. Lima O, Golberg M, Peters J, Ayabe H, Townsend E, Cooper JD. Bronchial omentopexy in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83:418-421.
2. Metras H. Note preliminaire sur le greffe totale du poumon chez le chien. *CR Acad Sci (Paris)* 1950; 231:1176-1178.
3. Juvenelle AA, Citret C, Wiles CE, Stewart JD. Pneumonectomy with replantation of the lung in the dog for physiologic study. *J Thoracic Surg* 1951; 21:111-115.
4. Hardin CA, Kittle CF. Experience with transplantation of the lung. *Science* 1954; 119:97-98.
5. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walkker GR. Lung homotransplantation in man. Report of the inicial case. *JAMA* 1963; 186:1065-1074.
6. Morgan E, Lima O, Goldberg M, Ayabe H, Ferdman A, Cooper JD. Improved bronchial healing in canine left lung reimplantation using omental pedicle wrap. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85:134-139.
7. Kamholz SL. Current perspectives on clinical and experimental simple lung transplantation. *Chest* 1988; 94:390-396.
8. Stevens JH, Raffin TA, Baldwin JC. The status of transplantation of the human lung. *Surg Gynecol Obst* 1989; 169:179-185.
9. Cooper JD. Lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1989; 47:28-44.
10. Dark J, Corris PA. The current state of lung transplantation. *Thorax* 1989; 44:689-692.
11. Fujimura S, Kondo T, Handa M et al. Histologic assessment of bronchial anastomatic healing in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:323-330.
12. Fell SC, Mollenkopf FP, Montefusco CM et al. Revascularization of ischemic bronchial anastomoses by an intercostal pedicle flap. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90:172-178.
13. Saunders NR, Egan TM, Chamberlein D, Cooper JD. Cyclosporine and bronchial healing in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Sug*; 1984; 88:993-999.