Rev. Arg. Anest (2002), 60, 4: 266-275

Artículo de educación continua
Dirección: Dr. Miguel A. Paladino

El pulmón y la respuesta inflamatoria

Dres. *Gerardo Tusman
y **Stephan H. Böhm

Introducción

El fin de esta presentación es describir brevemente la patogénesis de la isquemia-reperfusión en el pulmón y su capacidad promotora de la Respuesta Inflamatoria Sistémica (RIS).

La isquemia-reperfusión puede ser causa de lesión pulmonar, como sucede en otros tejidos del organismo, y responsable de la activación local de la respuesta inflamatoria. Este aumento de sustancias pro-inflamatorias en el pulmón podría "amplificar" y perpetuar la respuesta inflamatoria sistémica activada en otro sitio del organismo, incrementando las chances de desarrollar el Síndrome de Falla Multiorgánica (SFMO).

Citoquinas

Las citoquinas son un diverso grupo de mediadores pro-inflamatorios que inician, modulan y amplifican la respuesta del huésped ante una amplia gama de estímulos nocivos como la sepsis, el trauma o la isquemia. Si sus actividades sobre las células no son reguladas pueden resultar en una Respuesta Inflamatoria Sistémica excesiva y descontrolada, evolucionando al denominado síndrome de falla multiorgánica (SFMO).

La respuesta inflamatoria sistémica excesiva y descontrolada evoluciona al SMFO

Se considera que el pulmón es afectado por las citoquinas generadas en un sitio remoto dando origen a la Injuria Pulmonar Aguda (IPA) o al Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA). (Figura 1)

La ventilación mecánica requerida para mantener un adecuado intercambio gaseoso puede agravar la respuesta inflamatoria sistémica. La injuria pulmonar inducida por la ventilación mecánica es una entidad recientemente descripta que produce una lesión de la membrana alvéolocapilar que es hitológica y funcionalmente indistinguible del SDRA.

Datos experimentales provenientes de estudios sobre transplante pulmonar aportan indicios sobre un nuevo mecanismo de injuria pulmonar. El transplante pulmonar es una entidad donde se observa una injuria pulmonar y una activación de la respuesta inflamatoria local por un mecanismo de isquemia-reperfusión "pura".

La RIS y el pulmón

Durante las últimas décadas se han estudiado los eventos celulares y moleculares que modulan las respuesta inflamatoria sistémica inducida por la injuria pulmonar. Las causas de agresión pulmonar pueden ser clasificadas en extrapulmonares o pulmonares. Las causas de origen extra-

*Departamento de Anestesiología, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata.
**Departamento de Anestesiología, Hospital de Eppendorf, Hamburgo, Alemania.

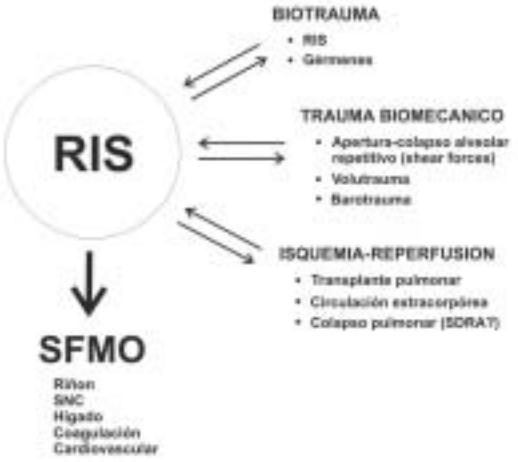

Figura 1: Relación entre la Respuesta Inflamatoria Sistémica, la injuria pulmonar y el Síndrome de Falla Multiorgánica

La Respuesta Inflamatoria Sistémica (RIS) es causa de cada uno de los mecanismos de injuria pulmonar *per se*. Por ejemplo, las citoquinas producidas en un sitio remoto pueden provocar daño pulmonar o biotrauma, mientras que el colapso pulmonar provocado por la respuesta inflamatoria sistémica predispone a la isquemia-reperfusión y a la lesión pulmonar durante la ventilación mecánica. Recíprocamente, cada uno de estos mecanismos de injuria pulmonar puede activar la respuesta inflamatoria local "amplificando" la respuesta inflamatoria sistémica y predisponiendo al desarrollo de Síndrome de Falla Multiorgánica (SFMO).

pulmonar van a agredir al pulmón sobre el lado endotelial de la membrana alvéolo-capilar a través de la citoquinas producidas en un sitio distante del organismo. Las causas de origen pulmonar afectan al pulmón directamente sobre el lado epitelial de la membrana. Aunque la lesión de la membrana alveolocapilar puede ser causada por diversas entidades, el mecanismo de activación de la respuesta inflamatoria sistémica y de daño pulmonar pareciera ser común entre ellas.

Las causas de origen pulmonar afectan al pulmón directamente

Uno de los fenómenos claves en la injuria pulmonar es la migración de neutrófilos fuera de la circulación capilar pulmonar que induce la respuesta inflamatoria. El primer paso en este proceso es la adhesión del neutrófilo a la célula endotelial a través de un complejo sistema de moléculas llamadas selectinas e integrinas. El último paso es la migración del neutrófilo activado a través del endotelio bajo la influencia de varios mediadores, especialmente la IL-8. Una vez ubicados en el intersticio pulmonar, los leucocitos liberan distintas sustancias como proteasas, citoquinas y radicales libres de oxígeno los cuales pueden lesionar la membrana alveolocapilar.

Células endoteliales

▶ Las células endoteliales, junto con los neutrófilos, son las principales células efectoras de la injuria pulmonar. Existe

normalmente un equilibrio entre las sustancias "protectoras" secretadas por el endotelio (prostaciclinas, NO, adenosina) y las sustancias proinflamatorias (endotelina-1, citoquinas, radicales libres de O_2) que mantienen la integridad de la misma. Cualquier desequilibrio entre estas fuerzas opuestas genera una disfunción endotelial y la posibilidad de activación de la respuesta inflamatoria sistémica local. La lesión endotelial resultante expone la membrana basal a los distintos componentes de la sangre favoreciendo el desarrollo de trombos, aumentando la permeabilidad capilar y el tono vascular pulmonar.

Las células endoteliales junto a los neutrófilos, son las principales células efectoras de la injuria pulmonar

Además de los neutrófilos y de las células endoteliales, las células alveolares tipo II modulan la defensa del espacio alveolar del huésped. Estas células juegan un papel de importancia en el mantenimiento de la integridad del epitelio alveolar durante numerosas condiciones fisiológicas y durante la injuria pulmonar. Estudios in vivo e in vitro han confirmado que los neumocitos tipo II participan en la secreción de IL-6, IL-8, interferón y otros tipos de citoquinas después de un estímulo nocivo. Por ejemplo, se ha demostrado en ratas que la secreción de IL-6 por parte de los macrófagos alveolares es 5 veces mayor tras una agresión pulmonar.

Surfactante pulmonar

Por otro lado, el material surfactante pulmonar secretado por los neumocitos tipo II también es importante para mantener la integridad funcional del acino pulmonar. Se han descrito cambios cuantitativos y cualitativos en su composición en la injuria pulmonar aguda y en el SDRA, como la disminución en las proteínas A y B, la fosfatidilcolina y el fosfatidilglicerol y en un aumento en los niveles de esfingomielina. La literatura sobre SDRA está repleta de estudios que demuestran que la terapia con surfactante exógeno puede mejorar la función pulmonar y, como consecuencia, reducir los mecanismos de injuria pulmonar como el colapso-apertura repetitivo de determinadas zonas pulmonares durante la ventilación mecánica.

Estudios in vitro han documentado que la administración de surfactante exógeno disminuye la producción de citoquinas por parte de los macrófagos alveolares. Estos datos nos informan que la respuesta inflamatoria sistémica causante del SDRA puede verse incrementada ante la producción local de citoquinas, y el mantenimiento del alvéolo "abierto" con surfactante exógeno tiene el potencial de inhibir dicho círculo vicioso.

La RIS causante del SDRA puede verse implementada ante la producción local de citoquinas. El alvéolo "abierto" con surfactante exógeno inhibe el círculo vicioso

El pulmón es el órgano diana más afectado por la respuesta inflamatoria sistémica debido a los siguientes factores:

- El pulmón es considerado como un filtro para sustancias tóxicas, metabolitos, células y mediadores pro-inflamatorios transportados por la sangre.
- Los pulmones están expuestos a toda la carga de citoquinas séricas porque reciben el 100% del gasto cardíaco.

- El tiempo de contacto del neutrófilo con el endotelio pulmonar está aumentado porque el diámetro de éste es superior al calibre del capilar. Para poder atravesar el capilar pulmonar el neutrófilo debe deformarse, fenómeno que pierde inmediatamente después de que es "activado" por la respuesta inflamatoria sistémica. Este tránsito disminuido hace que el pulmón contenga 2/3 de los neutrófilos de la sangre, principales células efectoras de la respuesta inflamatoria sistémica.
- El acino pulmonar tiene una estructura frágil (0,5 μm de espesor) la cual la hace propensa a su lesión.
- Es frecuente observar, bajo ciertas condiciones, acumulación de líquido en el intersticio pulmonar, la que predispone al colapso del acino pulmonar y consecuentemente a la hipoxia.
- Por ser un sistema abierto, los pulmones están expuestos a estímulos nocivos externos como por ejemplo a la aspiración de contenido gástrico o a la infección por gérmenes. Es decir, el insulto puede comenzar en el lado "epitelial" de la membrana alvéolo-capilar.
- La célula endotelial es una fuente de producción de citoquinas muy importante, representando una superficie total de 70 a 100 m^2.
- El surfactante pulmonar, mecanismo que mantiene la estabilidad alveolar y que modula la respuesta inmunológica, se deteriora muy fácilmente ante estímulos nocivos.

Estos datos nos indican que el pulmón no solo es propenso a la injuria en presencia de la respuesta inflamatoria sistémica, sino que también puede "amplificar" y perpetuar la misma.

La consecuencia final de la RIS es el colapso acinar, que empeora el intercambio gaseoso y las propiedades mecánicas del aparato respiratorio

La consecuencia final de la respuesta inflamatoria sistémica en el pulmón es el colapso acinar, el cual empeora el intercambio gaseoso y las propiedades mecánicas del aparato respiratorio. Estas zonas de colapso pulmonar causan su propio daño durante la ventilación mecánica, como se ha demostrado en pacientes con IPA y SDRA. Se genera así un círculo vicioso donde el colapso pulmonar no solo mantiene y amplifica la respuesta inflamatoria sistémica, sino que también puede causar una mayor lesión sobre su mismo parénquima, fenómeno conocido como biotrauma.

La falla pulmonar observada en el SMFO aparece dentro de las primeras 24 a 72 horas del estímulo nocivo

Esta amplificación de la respuesta inflamatoria sistémica puede jugar un papel principal en el desarrollo del síndrome de falla multiorgánica (SFMO), la principal causa de muerte en la Unidad de Cuidados Intensivos. La falla pulmonar es la más frecuentemente observada en el SFMO, aparece comúnmente a las 24-72 horas del inicio de la respuesta inflamatoria sistémica inducida por un estímulo nocivo. El cuadro comienza como una falla ventilatoria aguda la cual puede ser clasificada como injuria pulmonar aguda según el Consenso Europeo-Americano sobre el SDRA, evolucionando a una forma más agresiva de lesión o SDRA. Cabe destacar que los pacientes con SDRA general-

mente no fallecen de hipoxemia sino que la causa principal de muerte es el SFMO. Esta falla respiratoria es seguida posteriormente por las fallas en los otros órganos y sistemas.

La isquemia-reperfusión como mecanismo de lesión pulmonar y de activación de la respuesta inflamatoria sistémica

Células pulmonares

Las células pulmonares presentan un metabolismo aeróbico como el resto de las células del organismo. El aporte de O_2 al tejido pulmonar difiere al del resto de los tejidos. El pulmón, igual que el hígado, tiene una circulación sanguínea dual aportada por:

- La arteria pulmonar: es un sistema de alto flujo y baja presión que transporta sangre no oxigenada proveniente del resto del organismo.
- Las arterias bronquiales: es un sistema de bajo flujo y alta presión que aporta sangre oxigenada a la tráquea, bronquios y bronquiolos terminales. Existen las denominadas anastomosis broncopulmonares que comunican a la circulación bronquial a los capilares pulmonares a nivel del acino pulmonar.

Mientras que el O_2 es transportado hacia los tejidos por la hemoglobina, en el pulmón esto no es así salvo una pequeña porción de sangre oxigenada que llega por las anastomosis broncopulmonares. La fuente principal de oxígeno en el pulmón es la ventilación, a través del alvéolo, ya que la sangre de la arteria pulmonar está desaturada o no oxigenada (Figura 2). La circulación sanguínea pulmonar aporta el sustrato para el metabolismo aeróbico a las células epiteliales, intersticiales y endoteliales, mientras que el oxígeno llega a éstas desde el alvéolo por un mecanismo de difusión.

La CRF constituye el depósito de O_2 más importante del organismo durante el ciclo respiratorio y aun durante períodos breves de apnea

La capacidad residual funcional (CRF) constituye el depósito corporal de O_2 más importante del organismo y permite que la membrana alvéolo capilar disponga del mismo durante todo el ciclo respiratorio e inclusive durante un período breve de apnea. De esta manera se asegura la continuidad del metabolismo aeróbico en el tejido pulmonar, a pesar de que los depósitos de O_2 corporales sean escasos y de que la tolerancia a la hipoxia sea breve.

Esta característica es única en el organismo, ya que el pulmón dispone de una reserva de oxígeno en su propio interior. Sin embargo, las zonas pulmonares colapsadas por procesos patológicos no estarán en contacto con este depósito de oxígeno exponiéndose, por ende, a la hipoxia.

Existen evidencias explícitas de que la hipoxia es un fenómeno que puede ocurrir normalmente en el pulmón. Por ejemplo, la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH) es un reflejo protector que provoca una vasoconstricción selectiva en las zonas pulmonares no ventiladas con el fin de dis-

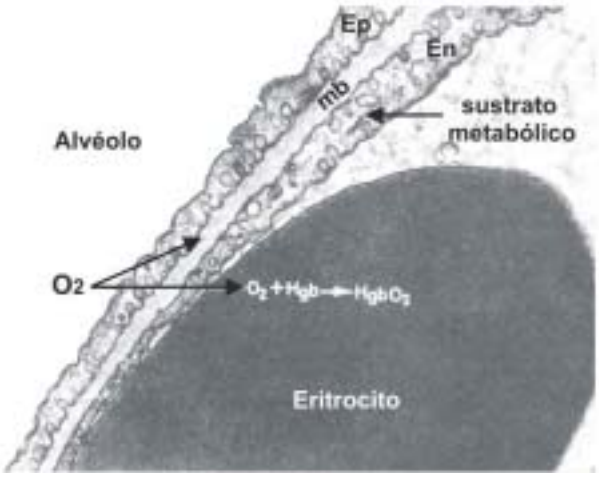

Figura 2: Metabolismo aeróbico en la membrana alvéolo-capilar.

La fuente principal de oxígeno en el acino pulmonar proviene del alvéolo normalmente ventilado, ya que la sangre de la arteria pulmonar es venosa o no-oxigenada. El sustrato metabólico (glucosa) es aportado a través del capilar por el plasma.
Ep = epitelio, En = endotelio, mb = membrana basal.

minuir el cortocircuito o shunt. Otro ejemplo de la existencia de hipoxia pulmonar es la "remodelación" de la vasculatura pulmonar observada en individuos que viven en la altura. La exposición crónica a niveles bajos de oxígeno ambiental, mediante un aumento en la expresión genética celular, produce cambios histológicos y funcionales en los vasos pulmonares.

La exposición crónica a niveles bajos de O_2 ambiental produce cambios histológicos y funcionales en los vasos pulmonares

Por otro lado, las células pulmonares también pueden sufrir una lesión por isquemia a pesar de su sistema dual de perfusión como el que se observa en el infarto pulmonar secundario a una embolia.

Aunque se piensa comúnmente que el pulmón es resistente a la lesión por isquemia-reperfusión, datos experimentales señalan que el tejido pulmonar es tan vulnerable como otros tejidos del organismo. Las células pulmonares tienen las mismas propiedades metabólicas y la misma predisposición a la injuria por hipoxia que el resto de las células corporales. Un ejemplo claro es la lesión por isquemia-reperfusión observada en el pulmón transplantado, principal mecanismo de injuria pulmonar en esta entidad. El tiempo

Tiempo de isquemia

▶ de isquemia permitido del pulmón a ser transplantado es no mayor a 6 horas, inclusive muy inferior al tiempo de tolerancia a la isquemia "fría" de otros órganos. Así como la hipoxia-isquemia es un fenómeno posible en el pulmón, consecuentemente la "reperfusión" también debería serlo.

Hipoxia

Por lo expresado con anterioridad, el colapso del acino ▶ pulmonar o atelectasia genera una zona expuesta a una tensión de oxígeno disminuida, hipoxia, a pesar de un aporte normal de moléculas de O_2 en las zonas pulmonares que están normalmente ventiladas. El colapso pulmonar es un

fenómeno que se observa no solo en pulmones enfermos (neumonía, SDRA, edema agudo de pulmón, derrame pleural, etc) sino también en pulmones sanos (anestesia, ventilación mecánica). La hipoxia prolongada trae como consecuencia una variedad de cambios metabólicos celulares que si persisten en el tiempo pueden provocar cambios ultraestructurales y muerte celular. La isquemia o hipoxia prolongada mantiene y amplifica el estado pro-inflamatorio. Aunque la restauración de la circulación sanguínea o del oxígeno por parte del alvéolo es esencial para prevenir la muerte de las células pulmonares sometidas a un estímulo hipóxico, la reperfusión *per se* puede provocar daño celular. Hay evidencias de que la lesión celular por reperfusión es mayor a la lesión por isquemia. Por ejemplo, la administración de solución neumopléjica antes del desclampeo vascular en el transplante pulmonar (antes de la reperfusión) evitó la disfunción pulmonar tras 24 horas de isquemia "fría".

La hipoxia prolongada produce una variedad de cambios metabólicos celulares, que de persistir producen cambios ultraestructurales y muerte celular

Como hemos visto anteriormente, diversos procesos celulares y moleculares en el pulmón son controlados por las citoquinas como la IL-8, IL-1, IL-6, interferón y TNFα . Estas mismas citoquinas están involucradas en la modulación de la respuesta inflamatoria observada durante la isquemia-reperfusión tisular en el transplante pulmonar, y posiblemente esta respuesta inflamatoria sistémica sea la misma que la originada en otros sitios del organismo.

Angiotensinas

Se ha observado que los cultivos de células endoteliales, en presencia de hipoxia, aumentan marcadamente la expresión genética y la secreción de endotelina. En pulmones de rata expuestos a condición de isquemia-reperfusión, los niveles plasmáticos y la expresión genética de ARN mensajero de la endotelina 1 ó angiotensina II aumentan significativamente tanto en el pulmón isquémico como en el contralateral (pulmón control sin isquemia).

La IL-8 se produce localmente en grandes cantidades durante la isquemia-reperfusión pulmonar en conejos. La administración de anticuerpos monoclonales contra la IL-8 previene la infiltración de neutrófilos y la evidencia histológica de injuria pulmonar. No todas la citoquinas participan en la respuesta inflamatoria sistémica que agrede al pulmón durante la isquemia-reperfusión. La IL-10 inhibe la producción de las citoquinas IL-8, IL-6 y FNT-α en cultivos de monocitos, teniendo un efecto protector sobre la isquemia.

Células neutrófilas

A pesar de que el neutrófilo es un mediador de la injuria pulmonar, hay evidencias de que en su ausencia puede existir lesión por isquemia-reperfusión. Se ha demostrado que la administración de anticuerpos monoclonales antineutrófilo no disminuyen la lesión pulmonar después de dos horas de isquemia "caliente". Hay datos que demuestran la producción de radicales libres de O_2 por parte del endotelio pulmonar tras una agresión directa en ausencia de neutrófilos. En presencia de hipoxia, los cultivos de células endoteliales aumentan la producción de endotelina-1 y del factor activador de plaquetas, disminuyendo por otro lado los depósitos de AMP cíclico y la actividad de la enzima adenil

ciclasa. Estos datos ponen de manifiesto la importancia de la célula endotelial como promotora de la respuesta inflamatoria sistémica.

Con relación al surfactante pulmonar, la concentración de fosfatidilglicerol y proteína A disminuyen, mientras que la concentración de fosfatidilcolina aumenta después de 6 horas de la reperfusión pulmonar en perros. La administración combinada de surfactante exógeno al pulmón antes y después de su transplante se ha asociado a una respuesta fisiológica superior durante la reperfusión.

¿Puede la circulación bronquial proteger al pulmón de la isquemia?

Circulación bronquial

La circulación bronquial juega un rol de importancia en la respuesta del pulmón a muchas condiciones fisiológicas y patológicas. En teoría, la circulación bronquial perfundiría al acino pulmonar con sangre oxigenada a través de sus anastomosis broncopulmonares. Sin embargo, su papel en la injuria pulmonar por isquemia-reperfusión es motivo de debate. Se ha sugerido que la isquemia en la vía aérea superior secundaria a la pérdida de la circulación bronquial podría ser importante en el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas tras el transplante de pulmón. En algunas series la revascularización bronquial durante el transplante pulmonar se ha asociado a un menor número de complicaciones en el postoperatorio.

En teoría, la circulación bronquial, a través de sus anastomosis broncopulmonares, perfunde al acino pulmonar con sangre oxigenada. El aporte de esta sangre parece no ser suficiente para evitar la lesión por isquemia-reperfusión a nivel acinar. Esto es de vital importancia en cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea, ya que el pulmón no recibe O_2 desde la ventilación ni sustratos por la circulación pulmonar.

Normalmente el flujo sanguíneo bronquial representa un 4% del gasto cardíaco. En animales sometidos a circulación extracorpórea se observó que el aumento del flujo de la circulación bronquial a valores suprafisiológicos tenía un efecto protector pulmonar. Por otro lado, se ha demostrado que la perfusión pulmonar parcial o total, en conjunto con la continuación de la ventilación mecánica, ha demostrado proteger al pulmón durante la CEC comparado con la ausencia total de perfusión pulmonar (pero con la circulación bronquial intacta).

La perfusión pulmonar parcial o total con continuación de la ventilación mecánica demostró proteger al pulmón durante la CEC, comparado con la ausencia total de perfusión aun con cirulación bronquial intacta

Además hay que tener en cuenta que las arterias bronquiales están predispuestas a la arteriosclerosis como cualquier arteria del organismo. Por ello, los pacientes diabéticos y panvasculares podrían tener un flujo sanguíneo comprometido al acino pulmonar y defenderse mal ante períodos de isquemia pulmonar.

Conclusiones

Los pulmones son los principales órganos diana afectados por la respuesta inflamatoria sistémica. La lesión

pulmonar inducida por la respuesta inflamatoria sistémica o biotrauma activa localmente la propia respuesta inflamatoria sistémica, aumentando la posibilidad de injuria no solo del resto de los tejidos del organismo sino también en el mismo pulmón.

Además de la injuria pulmonar inducida por la ventilación mecánica, la isquemia-reperfusión aparece como un mecanismo activador de la respuesta inflamatoria sistémica y de lesión pulmonar. Este mecanismo de lesión pulmonar está bien descrito en la falla pulmonar post-transplante y podría jugar un papel de importancia en la injuria pulmonar observada en el SDRA y el "pulmón de bomba".

La injuria pulmonar actúa precozmente como un "amplificador" de la respuesta inflamatoria sistémica. Su prevención y tratamiento podría inhibir el círculo vicioso productor de sustancias pro-inflamatorias reduciendo, como consecuencia, la incidencia y la morbimortalidad por SFMO.

La injuria pulmonar actúa como amplificador de la RIS. Su prevención y tratamiento precoces podría reducir la incidencia y morbimortalidad por SMFO

Bibliografía

1. Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. NEMJ 1999; 340 (14):1081-1092.
2. Bernard GR, Artigas A, Brighmam KL. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial co-ordination. Am J Respir Crit Care Med1994; 149:818-824.
3. Chai PJ, Williamson A, Lodge BA. Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1999; 67:731-735.
4. Cresanti B, Cornillet P, Dehoux M, Roland C, Guenounou M, Aubier M. Alveolar type II epithelial cells produce interleukin-6 in vitro and in vivo: regulation by alveolar macrophage secretory products. J Clin nvest 1994; 94:731-740.
5. Digemans KP, Wagenvoort CA. Pulmonary arteries and veins in experimental hypoxia. Am J Pathol 1978; 93:353-361.
6. Gregory TJ, Longmore J, Moxley MA. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. J Clin Invest 1991; 88:1976-1981.
7. Grosso MA, Brown JM, Viders DE. Xantine oxidase-derived oxygen radicals induced pulmonary edema via direct endothelial cell injury. J Surg Res; 1989; 46:355-360.
8. Halldorsson AO, Kronon M, Allen BS, Rahman S, Wang T, Layland M, Sidle D. Controlled reperfusion prevents pulmonary injury after 24 hours of lung preservation. Ann Thorac Surg 1998; 66:877-885.
9. Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP, Faller DV. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. J Clin Invest 1991; 88:1054-1057.
10. Kuratani T, Sawa Y, Shimazaki Y, Kadoba K, Matsuda H. Ultraestructural assesment of postoperative lung injury: the effect of bronchial blood flow during cardiopulmonary bypass. J Jpn Assn Thorac Surg 1994; 42:1132-1136.
11. Lewis JF, Jobe AH. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1993; 147:218-233.
12. Malefyt RDW, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vires JE. Interleukin 10 (IL-10) inhibits citokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. J Exp Med 1991; 174:1209-1220.

13. Mentzer SJ, Reilly J, De Camp M, Sugarbaker DJ, Faller DV. Potential mechanism of vasomotor dysregulation afetr lung transplantation for primary pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant 1995; 14:387-393.
14. Murray JF. The normal lung: The basis for the diagnosis and treatment of pulmonary disease. Philadelfia, W. B. Saunders Co., 1976.
15. Norgaard MA, Olsen PS, Svendsen U, Pettersson G. Revascularization of the bronchial arteries in lung transplantation: an overview. Ann Thorac Surg 1996; 62:1215-1221.
16. Novick RJ, Veldhuizen RAW, Possmayer F, Lee J, Sandler D, Lewis JF. Exogenoues surfactant therapy in thirty-eight hours lung graft preservation for transplantation. J Thorac Cardiovascular Surg 1994; 108:259-268.
17. Ogawa S, Koga S, Kuwabara K. Hypoxia-induced increased permeability of endothelial monolayers occurs through lowering of cycling AMP levels. Am J Physiol 1992; 262:C546-554.
18. Okada M, Yamashita C, Okada M, Okada K. Contribution of endothelin-1 to warm ischemia-reperfusion injury of the rat lung. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:2105-2110.
19. Ranieri M, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutzky AS. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. JAMA 1999; 282:54-61.
20. Sekido n, Harada A, Watanabe Y, Mukaida N, Nakanishi I, Matsushima K. Prevention of lung reperfusion injury in rabbits by monoclonal antibody against interleukin-8. Nature 1993; 365:654-657.
21. Shennib H, Massard G. Airway complications in lung transplantation. Ann Thorac Surg 1994; 57:506-511.
22. Standford TJ, Kunkel SL, Basha MA. Interleukin-8 gene expression by a pulmonary epithelial cell line: a model for cytokine networks in the lung. J Clin Invest 1990; 86:1945-1953.
23. Suzuki T, Fukuda T, Ito T, Inoue Y, Cho Y, Kashima I. Continous pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass prevents lung injury in infants. Ann Thorac Surg 2000; 69:602-606.
24. Veldhuizen RAW, Lee J, Sandler D. Alterations in pulmonary surfactant composition and activity after experimental lung transplantation. Am Rev Respir Dis 1993; 148:208-215.
25. Watanabe A, Kawaharada N, Kusajima K, Komatsu S, Takahashi H. Contralateral lung injury associated with single-lung ischemia-reperfusion injury. Ann Thorac Surg 1996; 62:1644-1649.

Dirección Postal: Dr. Gerardo Tusman
E-mail: gtusman@hotmail.com