

Trasplante de pulmón experimental: desarrollo de un modelo anestésico en el cerdo

M. Fuente, M. Santos, F.J. Tendillo, L. Álvarez, P. García y J.L. Castillo-Olivares
Servicio de Cirugía Experimental. Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

Resumen

Introducción. Actualmente, el cerdo es el animal de experimentación y el modelo quirúrgico experimental elegido por su gran similitud con el hombre, lo que hace necesario un constante desarrollo paralelo de las técnicas anestésicas que se emplean en esta especie.

Material y métodos. En 20 cerdos se realizaron 10 trasplantes de pulmón unilaterales, tras haber sufrido el pulmón 3 h de isquemia. La técnica anestésica empleada incluyó propofol + fentanilo + midazolam + pancuronio.

Resultados. No se observaron variaciones estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros cardiovasculares ni respiratorios registrados, a excepción del gasto cardíaco, que disminuyó de forma estadísticamente significativa de $3,4 \pm 1,1$ l/min en el momento basal, hasta $2,8 \pm 0,9$ l/min en el momento 1 h posreperfusión. La presión parcial de oxígeno en sangre venosa mixta experimenta una disminución en este mismo momento. La presión parcial de CO_2 arterial sufrió un incremento significativo en el momento de la neumonectomía.

Conclusiones. El protocolo anestésico empleado mantiene una estabilidad cardiovascular y respiratoria adecuada para la realización del trasplante pulmonar; tan sólo el gasto cardíaco se reduce a los 60 min de la finalización del trasplante, lo que en principio se puede atribuir al síndrome de isquemia-reperfusión.

Palabras clave: Trasplante pulmonar. Anestesia intravenosa total. Animal de experimentación.

(Cir Esp 2001; 69: 3-7)

EXPERIMENTAL LUNG TRANSPLANTATION: A MODEL OF ANESTHESIA DEVELOPED IN THE PIG

Introduction. The pig is currently the animal and surgical model of choice for experimental lung transplantation given its marked similarity to humans. Thus, this technique requires a constant parallel development of the anesthetic techniques employed in this species.

Material and methods. Twenty pigs were used to perform 10 single-lung transplantation procedures after the transplanted lungs had been subjected to 3 hours of ischemia. The anesthetic technique employed included propofol plus fentanyl plus midazolam plus pancuronium.

Results. No statistically significant differences were observed in any of the cardiovascular or respiratory parameters monitored, with the exception of cardiac output which fell significantly from a basal level of 3.4 ± 1.1 to 2.8 ± 0.9 l/min 1 hour postreperfusion. In that same moment, PvO_2 also decreased. PaCO_2 was observed to increase significantly at the time of lung resection.

Conclusions. The anesthetic protocol employed maintains adequate cardiovascular and respiratory stability for the performance of lung transplantation. Only the cardiac output decreases 60 minutes after the transplantation procedure has been completed, a change that may be attributed to the ischemia-reperfusion to which the lungs are subjected.

Key words: Lung transplantation. Total intravenous anesthesia. Experimental animal.

Introducción

El trasplante de pulmón es una alternativa terapéutica consolidada en pacientes con enfermedades pulmonares irreversibles sin otra posibilidad de tratamiento¹.

Correspondencia: Dr. F.J. Tendillo.
Servicio de Cirugía Experimental.
Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid.

Aceptado para su publicación en junio del 2000.

Desde que el trasplante de pulmón alcanzó el nivel de aplicación clínica, se han venido desarrollando modelos quirúrgicos experimentales en diversas especies animales, lo que ha obligado al desarrollo paralelo de las técnicas anestésicas empleadas. En ratas se ha utilizado el pentobarbital como único agente anestésico². En conejos se han empleado protocolos anestésicos que incluían la utilización de ketamina + atropina + fentanilo³ o ketamina + xilacina⁴. En perros, en un principio, se llevaron a cabo los trasplantes empleando como único agente anestésico el pentobarbital, agente sin propiedades analgésicas que difícilmente podía proporcionar unos resultados aceptables⁵. Posteriormente, ha sido utilizada la combinación fenta-

nilo + midazolam + vecuronio⁶, muy empleada en humanos, aunque en perros estos fármacos no han alcanzado la potencia anestésica esperada, por lo que se tuvo que recurrir a nuevos protocolos como tiopental + halotano⁷.

Actualmente, el cerdo es el animal de experimentación elegido por su gran similitud con el hombre en cuanto a su sistema cardiovascular; sin embargo, la utilización de este modelo animal no carece de inconvenientes, entre los que cabe destacar la inestabilidad de su sistema cardiovascular y de la función termorreguladora, así como la susceptibilidad al estrés. Es necesario, por tanto, un constante desarrollo y conocimiento de las técnicas y fármacos anestésicos que se administran en los animales de esta especie, ya que existen muy pocas referencias en la bibliografía que faciliten la comprensión de las respuestas fisiológicas y farmacológicas típicas del cerdo.

Por las características del procedimiento quirúrgico podemos determinar que un protocolo de anestesia inhalatoria no sería el más adecuado en el trasplante pulmonar; en principio, el ideal sería aquel que administrado de forma intravenosa proporcionase unos grados de hipnosis, relajación muscular y analgesia adecuados con las mínimas repercusiones sobre la función cardiovascular. No existe un anestésico intravenoso que, utilizado como agente único, se ajuste a estas características, por lo que estaría indicada la utilización de una técnica de anestesia equilibrada, y más concretamente un programa de anestesia intravenosa total (AIVT).

El propósito de este trabajo es el ensayo y diseño de un nuevo protocolo anestésico para la realización del trasplante de pulmón experimental tras un período de isquemia de 3 h en el cerdo, utilizando como agentes anestésicos propofol, fentanilo, midazolam y pancuronio.

Material y métodos

Fueron utilizados 20 cerdos hembras de 2 meses de edad, cruce de las razas Landrace y Large-White, con un peso comprendido entre 18 y 20 kg, con los que se realizaron 10 trasplantes unilaterales de pulmón. Previamente a la experiencia, se les sometió a un ayuno de 24 h de ingesta sólida y 4 h de privación de agua.

Técnica anestésica

Todos los animales, donantes y receptores, fueron premedicados mediante la administración intramuscular de una mezcla de ketamina (20 mg/kg) + diazepam (0,1 mg/kg) + atropina (0,02 mg/kg). Una vez alcanzada una sedación adecuada, se procedió a la inducción anestésica mediante la administración intravenosa de un bolo de 2 mg/kg de propofol, previa cateterización de la vena marginal de la oreja. Una vez conseguido un plano anestésico adecuado se procedió a la intubación con un tubo endotraqueal de 6 mm de diámetro interno, que fue conectado a un ventilador volumétrico (Adult Star®, Infrasonics, Inc.) en el caso de los animales receptores, y al circuito semi-cerrado circular de la máquina anestésica (Julian, Dragër) en el caso de los animales empleados como donantes. Para una completa relajación del animal durante la ventilación automática, éste fue paralizado con un bolo intravenoso de bromuro de pancuronio (0,2 mg/kg). Los parámetros del ventilador fueron ajustados en función del peso del animal con el objetivo de mantener unos valores de CO₂ teleespiratorio entre 35 y 45

mmHg, y una presión pico de la vía aérea entre 15 y 20 cmH₂O; para ello fue ajustado el volumen corriente en 10-15 ml/kg con una frecuencia respiratoria de 15 respiraciones/min, una pausa inspiratoria de 0,5 s y un flujo inspiratorio calculado para conseguir una relación inspiración/expiración de 1:2.

El mantenimiento anestésico de los animales donantes se realizó con isoflurano al 2% vaporizado en oxígeno al 100% y 0,4 mg/kg/h de bromuro de pancuronio durante toda la cirugía.

El mantenimiento anestésico de los animales receptores se realizó por vía intravenosa mediante la administración en infusión continua (Perfusor®, Secura FT, B/Braun) de 9 mg/kg/h de propofol, 0,6 mg/kg/h de midazolam, 5 µg/kg/h de fentanilo y 0,4 mg/kg/h de bromuro de pancuronio. Antes de comenzar la infusión continua de midazolam y fentanilo, fue administrada una dosis de carga de 0,6 mg/kg de midazolam y 5 µg/kg de fentanilo.

En los animales empleados como receptores, fueron cateterizadas por vía percutánea las venas yugulares externas, izquierda para la administración de fármacos y fluidoterapia, y derecha para la introducción de un catéter de Swan-Ganz, que fue utilizado para el registro de la presión de la arteria pulmonar (PAP), la presión capilar pulmonar (PCP), la presión venosa central (PVC), la temperatura, el gasto cardíaco (GC) y la gasometría en sangre venosa mixta (PvO₂ y PvCO₂). La cateterización de la arteria carótida común izquierda se llevó a cabo practicando una incisión de 5 cm de longitud paralela a la trayectoria de la tráquea en la región laterocervical, para el registro de la presión arterial (PA) y la gasometría arterial (PaO₂, PaCO₂ y SatO₂).

Los parámetros cardiovasculares PA, PAP, PCP, PVC y temperatura fueron registrados en el equipo de monitorización cardiovascular PM 8060 Vitar, Dräger, y las determinaciones de GC fueron realizadas con el SAT-2™, Baxter Healthcare Corporation. Las muestras de gasometría arterial y de sangre venosa mixta fueron extraídas de forma anaerobia e inmediatamente procesadas en un equipo analizador de gases en sangre 1300 pH/Blood Gas Analyzer, Instrumentation Laboratory, calibrado para la temperatura del animal en el momento de cada extracción. Los parámetros respiratorios fueron registrados en el equipo de monitorización respiratoria PM8055, Dräger.

Técnica quirúrgica

La técnica quirúrgica fue la habitualmente empleada para el trasplante unilateral de pulmón experimental en cerdos⁸.

Programa experimental

Del total de animales, 10 fueron utilizados como donantes y los otros 10 como receptores. Las determinaciones hemodinámicas, respiratorias y gasométricas se realizaron en el momento basal (después de haber realizado la toracotomía lateral izquierda), en el momento de la neumectomía y una vez reperfundido el pulmón trasplantado, a los 10 min de la reperfusión (tiempo posreperfusión) y a los 60 min (tiempo 1 h posreperfusión). Una vez finalizada la experiencia, los animales fueron sacrificados con altas dosis de KCl.

Análisis estadístico

El procesamiento y el análisis estadístico de los datos obtenidos fueron realizados mediante el programa Statview 4.0, Abacus Concepts Inc., City, California, 1992.

TABLA 1. Parámetros cardiovasculares durante el trasplante de pulmón experimental después de 3 h de isquemia

	Basal	Neumonectomía	Posreperusión	1 h posreperusión
FC (lat/min)	113 ± 21	103 ± 24	106 ± 20	101 ± 16
PAm (mmHg)	79 ± 11	86 ± 14	87 ± 12	88 ± 18
PAPm (mmHg)	18 ± 8	22 ± 9	22 ± 9	23 ± 9
PCP (mmHg)	8,0 ± 4	ND	8,7 ± 3,3	10,7 ± 5
PVC (mmHg)	4,2 ± 2,5	2,8 ± 2	4,7 ± 2,4	4,2 ± 2,6
GC (l/min)	3,4 ± 1,1	2,9 ± 0,7	3,0 ± 0,9	2,8 ± 0,9 *
RVS (din · s · cm ⁻⁵)	6.712 ± 1.095	7.704 ± 1.524	7.545 ± 1.304	7.789 ± 1.963
RVP (din · s · cm ⁻⁵)	240 ± 178	ND	366 ± 235	445 ± 292

Los valores están expresados como media ± DE. *Estadísticamente significativo ($p < 0,05$) con respecto al valor basal. FC: frecuencia cardíaca; PAm: presión arterial media; PAPm: presión media de la arteria pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar; PVC: presión venosa central; GC: gasto cardíaco; RVS: resistencia vascular sistémica; RVP: resistencia vascular periférica; ND: no determinado.

TABLA 2. Gasometría sanguínea durante el trasplante de pulmón experimental después de 3 h de isquemia

	Basal	Neumonectomía	Posreperusión	1 h posreperusión
PaO ₂ (mmHg)	468 ± 46	465 ± 46	454 ± 91	436 ± 108
SatO ₂ (%)	99	99	99	99
PaCO ₂ (mmHg)	35 ± 5	40 ± 5*	37 ± 5	35 ± 6
PvO ₂ (mmHg)	59 ± 12	59 ± 6	56 ± 9	50 ± 7*
Qs/Qt (%)	5,7 ± 1,9	5,2 ± 1,2	5,2 ± 2,5	4,9 ± 0,7
(A-a)DO ₂ (mmHg)	142 ± 43	141 ± 47	153 ± 90	176 ± 106

Los valores están expresados como media ± DE. *Estadísticamente significativo ($p < 0,05$) con respecto al valor basal. PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial; SatO₂: saturación de oxígeno en sangre arterial; PaCO₂: presión parcial de CO₂ arterial; PvO₂: presión parcial de oxígeno en sangre venosa mixta; Qs/Qt: *shunt* pulmonar; (A-a)DO₂: gradiente alveoloarterial.

Se calcularon las medias de los valores de cada muestra, analizando las variables repetidas mediante un test de análisis de variancia (ANOVA) bilateral para evaluar la homogeneidad del conjunto de muestras. Las comparaciones múltiples se realizaron mediante un test de Fisher. Los datos fueron expresados como media ± desviación estándar, considerando un nivel de significación de $p < 0,05$.

Todos los parámetros estudiados fueron comparados en los momentos neumonectomía, posreperusión y 1 h posreperusión con respecto al momento basal.

Resultados

No se observaron variaciones estadísticamente significativas en ningún momento respecto al valor basal en la FC, PAm, PAPm, PCP, PVC, RVS y RVP, si bien sí se observa una tendencia al incremento en la PAm, PAPm, PCP y RVP (tabla 1).

El GC disminuyó de forma estadísticamente significativa desde $3,4 \pm 1,1$ l/min en el momento basal hasta $2,8 \pm 0,9$ l/min en el momento 1 h posreperusión (tabla 1) ($p < 0,05$).

La PaCO₂ en el momento de la neumonectomía experimentó un incremento estadísticamente significativo respecto a los valores basales (basal frente a neumonectomía): 35 ± 5 frente a 40 ± 5 mmHg ($p < 0,05$). También se observó una disminución de la PvO₂ en el tiempo 1 h posreperusión respecto al valor basal (basal frente a 1 h posreperusión): 59 ± 12 frente a 50 ± 7 mmHg (tabla 2) ($p < 0,05$).

En el análisis gasométrico de las sangres arterial y venosa mixta extraídas en los diferentes tiempos del estudio no se observaron variaciones estadísticamente significativas de la PaO₂, SatO₂, Qs/Qt y (A-a)DO₂; sin embargo, sí se observó una tendencia al descenso de la PaO₂ y del Qs/Qt respecto a los valores basales, y una tendencia al incremento del (A-a)DO₂ (tabla 2).

Discusión

El protocolo anestésico empleado permitió realizar la intervención sin los problemas que generalmente se observan derivados de la anestesia durante el trasplante de pulmón experimental con otros protocolos, como es una notable reducción de la PAM⁹⁻¹¹. En nuestro estudio, ésta experimentó incluso un ligero aumento dentro de los límites aceptables.

Las resistencias vasculares pulmonares aumentaron ligeramente, posiblemente como consecuencia del síndrome de isquemia-reperusión y de la lesión pulmonar aguda producida por este proceso. Este aumento de las resistencias se tradujo en un incremento, no estadísticamente significativo, de la PAPm. Existen evidencias de que la utilización de O₂ al 100% para la ventilación mecánica del animal durante el trasplante produce vasodilatación pulmonar¹², lo que supone una ventaja, ya que el trasplante se asocia frecuentemente a un aumento de las presiones pulmonares. Podríamos afirmar que este aumento en las presiones pulmonares sería considerablemente mayor si no se hubiese empleado oxígeno al 100% en el estudio⁹.

En nuestro modelo experimental de trasplante pulmonar hemos empleado un protocolo anestésico utilizando como agente hipnótico el propofol, como agentes analgésicos el fentanilo y el midazolam y como relajante muscular el pancuronio.

La estabilidad cardiovascular obtenida con el protocolo anestésico utilizado en nuestro estudio permitió la realización de los mismos sin complicaciones. Sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas en los valores de GC, PvO₂ y PaCO₂.

El GC experimentó un descenso estadísticamente significativo con respecto a los valores basales 1 h posreperusión¹². El GC depende directamente de la FC y del volumen sistólico. En nuestro estudio la FC se mantuvo estable durante todo el ensayo, por lo que el descenso del GC puede atribuirse exclusiva-

mente de la reducción del volumen sistólico. El descenso del GC observado en el momento de la neumonectomía coincide con la oclusión de la arteria pulmonar izquierda durante un período de tiempo relativamente largo, produciéndose una reducción de la precarga ventricular izquierda, una sobrecarga del ventrículo derecho y el consiguiente aumento de la presión de la arteria pulmonar⁹.

Sin embargo, el descenso del GC no sólo se produce en el momento de la neumonectomía, sino también inmediatamente después de la reperusión, y llega a ser estadísticamente significativo 1 h posreperusión con ambas arterias funcionales. Algunos autores han observado disminuciones del GC y altas RVP en animales trasplantados, probablemente como consecuencia de la imposibilidad del pulmón denervado implantado en el receptor para vasodilatarse adecuadamente¹³. Sin embargo, otros muchos han registrado resistencias vasculares pulmonares completamente normales después del trasplante de pulmón, por lo que concluyen que las resistencias vasculares anormales son debidas a una inadecuada anastomosis de la vena pulmonar¹⁴.

Otros autores afirman no encontrar variaciones de la PAPm, pero sí una reducción del GC y de la FC, lo cual se traduce en una disminución del trabajo realizado por el ventrículo derecho. El aumento de la RVP sería una respuesta fisiológica a la disminución del GC, que aparece para mantener una buena distribución de la ventilación/perfusión análoga a la vasoconstricción hipóxica que encontramos en las afecciones de las vías aéreas⁹.

En nuestro estudio el descenso del GC podría ser debido al deterioro progresivo del injerto y a la lesión pulmonar aguda debido al síndrome de isquemia-reperusión. Los principales cambios vasculares pulmonares que se desarrollan en este síndrome son una permeabilidad microvascular aumentada, la hipertensión pulmonar y el *shunt* intrapulmonar¹⁵. En los pacientes en los que aparece este problema, el desarrollo de la hipertensión pulmonar se asocia a un bajo GC. A los 30 min de la reperusión se observa ya daño alveolar con edema intersticial, infiltración de neutrófilos y leucocitos, que abandonan el capilar pulmonar induciendo una respuesta inflamatoria, la formación de una membrana hialina focal a lo largo de los conductos alveolares predominantemente y la obstrucción de alveolos¹⁶. Todo esto se traduce en una circulación capilar colapsada, una reducción de la capacidad de intercambio de oxígeno, una resistencia vascular pulmonar aumentada^{17,18}, una hemorragia intraalveolar y un edema intersticial.

Una disminución del GC ha sido descrita con anterioridad en humanos¹⁹ y en perros²⁰ cuando se utiliza propofol en infusión continua. Sin embargo, y a la vista de los resultados obtenidos en nuestro estudio, las variaciones estadísticamente significativas en el GC 1 h posreperusión no parecen ser debidas al protocolo anestésico empleado, y sí al síndrome de isquemia-reperusión que se desarrolla inmediatamente tras el trasplante, el cual reduce de forma considerable el flujo y la presión de sangre que atraviesa el pulmón trasplantado.

La ventilación mecánica es imprescindible y debe controlarse minuciosamente, no sólo para mantener los parámetros ventilatorios dentro de los límites normales, sino para evitar complicaciones derivadas de la administración de un volumen excesivo de gas en los pulmones. Esto puede producir un aumento de presión intratorácica, lo que disminuiría el llenado ventricular y conllevaría una disminución del volumen sistólico y, por tanto, del GC²¹. En el presente estudio se mantuvo el tórax abierto, por lo que el efecto del aumento de la presión in-

tratorácica sobre el gasto cardíaco fue mínimo, aunque sí se cuidó especialmente la ventilación durante toda la intervención, y se redujo el volumen corriente a la mitad durante la neumonectomía para evitar el sobreinflado y barotrauma del pulmón funcional.

Las alteraciones perioperatorias gasométricas más destacables en el trasplante pulmonar unilateral son la hipoxia y la hipercapnia. En nuestro estudio se observó un aumento estadísticamente significativo de la PaCO₂ con respecto al valor basal en el momento de la neumonectomía, que junto con el aumento de la PvO₂ en el momento 1 h posreperusión, son los únicos datos gasométricos en los que se apreciaron variaciones significativas.

La hipercapnia es frecuente tras la extracción pulmonar²². La acidosis respiratoria es un mecanismo que depende de cuatro factores: la producción celular de CO₂, el VD/VT, la ventilación alveolar y el *shunt* intrapulmonar¹⁰. En todos los trasplantes la PaCO₂ volvió a la normalidad tras el despinzamiento y la ventilación del pulmón trasplantado.

Encontramos una disminución estadísticamente significativa de la PvO₂ en el momento 1 h posreperusión, que puede ser atribuida al claro descenso del GC en este mismo momento del estudio. Una disminución del GC implica una reducción del flujo sanguíneo, lo que en sangre venosa mixta se traduce en un menor contenido de oxígeno^{23,24}.

La disminución de la PvO₂ pudo ser también secundaria a un aumento de las atelectasias por una ventilación deficiente, o por segmentos pulmonares mal preservados que aparecen como áreas compactas o hepatizadas en el examen macroscópico.

A la vista de los resultados obtenidos podemos afirmar que las alteraciones cardiovasculares o respiratorias que se nos presentan durante el estudio son inherentes al procedimiento quirúrgico, y no son debidas a la técnica anestésica empleada, la cual proporciona una gran estabilidad cardiovascular al animal durante el trasplante pulmonar, estabilidad no conseguida con los protocolos generalmente empleados para la realización de estudios similares.

Bibliografía

1. 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: 611-626.
2. Hausen B, Demertzis S, Schroder F, Beuke M, Schafers HJ. Double-lung transplantation in the rat: an acute, syngeneic in situ model. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 184-189.
3. Spaggiari L, Carbognani P, Rusca M, Alfieri R, Petroni PG, Urbani S et al. The influence of high and low doses of diltiazem on isolated alveolar type II cells during normothermic and hypothermic ischemia: cytoprotection or cytotoxicity? *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1994; 65: 281-287.
4. Buchanan SA, Mauney MC, Parekh VI, De Lima NF, Binns OA, Cope JT et al. Intratracheal surfactant administration preserves airway compliance during lung reperfusion. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1617-1621.
5. Fujimura S, Parmley WW, Tomoda H, Norman JR, Matloff JM. Canine bilateral lung autotransplantation-postoperative ventilatory and hemodynamic responses to carbon dioxide. *J Surg Res* 1973; 15: 105-111.
6. Flecknell PA, Hooper TL, Fetherston G, Locke TJ, McGregor CG. Long-term anaesthesia with alfentanil and midazolam for lung transplantation in the dog. *Lab Anim* 1989; 23: 278-284.
7. Novick RJ, Gilpin AA, Gehman KE, Ali IS, Veldhuizen RA, Duplan J et al. Mitigation of injury in canine lung grafts by exogenous surfactant therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 342-353.

8. Binns OA, DeLima NF, Buchanan SA, Nichols GE, Cope JT, King RC et al. Impaired bronchial healing after lung donation from non-heartbeating donors. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 1084-1092.
9. Eriksson LT, Roscher R, Ingemansson R, Steen S. Cardiovascular effects of induced hypothermia after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 804-809.
10. Keller CA, Naunheim KS, Osterloh J, Krucylak PE, Baudendistel L, Mc Bride L et al. Hemodynamics and gas exchange after single lung transplantation and unilateral thoracoscopic lung reduction. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 199-208.
11. Moutafis M, Raffin L, Bonnette P, Bisson A, Fischler M. Anesthesia in unilateral pulmonary transplantation. *Ann Fr Anesth Reanim* 1991; 10: 235-241.
12. Quinones MA, Gaasch WH, Alexander JK. Influence of acute changes in preload, afterload, contractile state and heart rate on ejection and isovolumic indices of myocardial contractility in man. *Circulation* 1976; 53: 293-302.
13. Deasi PM, Nyhan DP, Nishiwaki K. Angiotensin II and arginine vasopressin do not mediate chronic pulmonary vasoconstriction following left lung autotransplantation [resumen]. *FASEB J* 1991; 5: A1027.
14. Koerner SK, Veith FJ. Hemodynamics of transplanted lungs. *Chest* 1971; 59: 531-534.
15. Fox GA, McCormack DG. The pulmonary physician and critical care. 4. A new look at the pulmonary circulation in acute lung injury. *Thorax* 1992; 47: 743-747.
16. Kamoshita N, Takeyoshi I, Ohwada S, Iino Y, Morishita Y. The effects of FR167653 on pulmonary ischemia-reperfusion injury in dogs. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 1062-1072.
17. Johnson J, Brigham KL, Jesmok G, Meyrick B. Morphologic changes in lungs of anesthetized sheep following intravenous infusion of recombinant tumor necrosis factor alpha. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 179-186.
18. Stephens KE, Ishizaka A, Larrick JW, Raffin TA. Tumor necrosis factor causes increased pulmonary permeability and edema. Comparison to septic acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1364-1370.
19. Prys RC, Davies JR, Calverley RK, Goodman NW. Haemodynamic effects of infusions of diisopropyl phenol (ICI 35 868) during nitrous oxide anaesthesia in man. *Br J Anaesth* 1983; 55: 105-111.
20. Goodchild CS, Serrao JM. Cardiovascular effects of propofol in the anesthetized dog. *Br J Anaesth* 1989; 63: 87-92.
21. Triantafillou AN, Heerdt PM. Lung transplantation. *Int Anesthesiol Clin* 1991; 29: 87-109.
22. Conacher ID. Isolated lung transplantation: a review of problems and guide to anaesthesia. *Br J Anaesth* 1988; 61: 468-474.
23. Downing TP, Sadeghi AM, Baumgartner WA, Reitz BA, Brackup A, Feely T et al. Acute physiological changes following heart-lung allotransplantation in dogs. *Ann Thorac Surg* 1984; 37: 479-483.
24. Conacher ID, Paes ML. Mixed venous oxygen saturation du-