



## PUESTA AL DÍA EN MEDICINA INTENSIVA: TRASPLANTES

# Disfunción primaria del injerto tras el trasplante pulmonar

V.J. Suárez López<sup>a</sup>, E. Miñambres<sup>a</sup>, J.C. Robles Arista<sup>b</sup> y M.A. Ballesteros<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

<sup>b</sup> Servicio Medicina Intensiva, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

### PALABRAS CLAVE

Disfunción primaria del injerto;  
Trasplante pulmonar;  
Bronquiolitis obliterante

### KEYWORDS

Primary graft dysfunction;  
Lung transplantation;  
Bronchiolitis obliterans syndrome

**Resumen** El trasplante pulmonar representa una opción terapéutica para procesos pulmonares en los que los tratamientos han fallado o que presenten una evolución rápidamente progresiva. Sin embargo, no está libre de complicaciones, siendo la disfunción primaria del injerto una de ellas. Se trata de una forma de lesión pulmonar aguda, y caracterizada por desarrollarse durante el postoperatorio inmediato, estar asociada a una alta morbi-mortalidad y aumentar el riesgo de bronquiolitis obliterante. Ha presentado diferentes acepciones terminológicas conduciendo a un documento de consenso que precisara su definición en el año 2005. En ese consenso se acordó considerar la disfunción primaria del injerto como edema pulmonar no cardiogénico en las primeras 72 horas de la reperfusión y debido a una alteración del propio parénquima pulmonar. Se han llevado a cabo estudios que tratan de identificar factores de riesgo y de conocer la fisiopatología subyacente para secundariamente desarrollar posibles opciones terapéuticas. Entre las opciones de tratamiento se encuentran el óxido nítrico o el surfactante pulmonar junto con las medidas de soporte como ventilación mecánica o la oxigenación extracórporea.

© 2012 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

### Primary graft dysfunction after lung transplantation

**Abstract** Lung transplantation is a therapeutic option for pulmonary diseases in which the other treatment options have failed or in cases of rapid disease progression. However, transplantation is not free from complications, and primary graft dysfunction is one of them. Primary graft dysfunction is a form of acute lung injury. It characteristically develops during the immediate postoperative period, being associated to high morbidity and mortality, and increased risk of bronchiolitis obliterans. Different terms have been used in reference to primary graft dysfunction, leading to a consensus document to clarify the definition in 2005. This consensus document regards primary graft dysfunction as non-cardiogenic pulmonary edema developing within 72 hours of reperfusion and intrinsically attributable to alteration of the lung parenchyma. A number of studies have attempted to identify risk factors and to establish the underlying physiopathology, with a view to developing potential therapeutic options. Such

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gelesballesteros@yahoo.com (M.A. Ballesteros).



**Tabla 1** Criterios de definición empleados para definir disfunción primaria del injerto pulmonar en diversos trabajos previos a la conferencia de consenso

Autores	Khan et al.	King et al.	Fisher et al.	Christie et al.	Chatilla et al.
Año	1999	2000	2002	2003	2003
Evolución (horas)	<24	48	>7 días	48-72	>48
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	FiO <sub>2</sub> > 30% para PaO <sub>2</sub> > 65	<200		<200	Ventilación mecánica
Radiografía	Gravedad de clasificación	Gravedad de clasificación		Infiltrado difuso	Infiltrado difuso
Disfunción cardiaca	PCP < 12			PCP < 18 o BH negativo	
Otros criterios	Descartado rechazo o infección	Descartado rechazo o infección	Daño alveolar difuso en biopsia	Descartado rechazo o infección	
Tamaño de muestra	99	100	291	252	115

Fuente: <sup>12</sup>

BH: balance hídrico; PCP: presión de enclavamiento pulmonar (en mmHg).

### Isquemia-Hipoxia

Durante la isquemia aumenta el nivel de xantina por la degradación de moléculas de ATP. La isquemia activa los macrófagos los cuales liberan citocinas proinflamatorias (IL-8, IL-12, IL-18, TNF-alfa, y IFN-gamma). Estas citocinas activan los linfocitos T y los neutrófilos durante la reperfusión. La activación y acúmulo celular de neutrófilos, liberación de radicales libres del oxígeno y activación de enzimas proteolíticas va a lesionar la célula endotelial provocando alteración en su permeabilidad y edema. El surfactante pulmonar se altera por la isquemia y la reperfusión provocando colapso alveolar, alteración de la relación ventilación/perfusión y descenso de la oxigenación.

Por otro lado, la hipoxia causa una depleción en los niveles de ATP. Se produce un incremento de los productos de degradación de la hipoxantina, lo que genera radicales superóxido cuando el oxígeno es introducido durante la ventilación-perfusión (fig. 2).

### Reperusión

La reperfusión conduce a la liberación de neutrófilos, a la obstrucción capilar y a la iniciación y propagación de la cascada inflamatoria. La llegada del oxígeno acarrea la generación de radicales de O<sub>2</sub> tal como se ha descrito con

anterioridad, incrementando el daño tisular. La activación del complemento aumenta los daños tisulares a través de diferentes vías.

De forma reciente algunos autores están estudiando el papel de la autoinmunidad en el desarrollo del DPI, concretamente en la existencia de inmunidad humoral en el receptor<sup>16,17</sup>. Yoshida S et al.<sup>18</sup> han observado que la inmunidad celular específica ante el colágeno tipo v puede tener impacto en el desarrollo de DPI.

El aumento de la permeabilidad capilar con edema alveolo-intersticial, el aumento de las resistencias vasculares pulmonares y la pérdida de *compliance* pulmonar conllevarán indefectiblemente a un deterioro de la ventilación, hipoxia, hipercapnia y eventualmente a fallo cardiaco derecho.

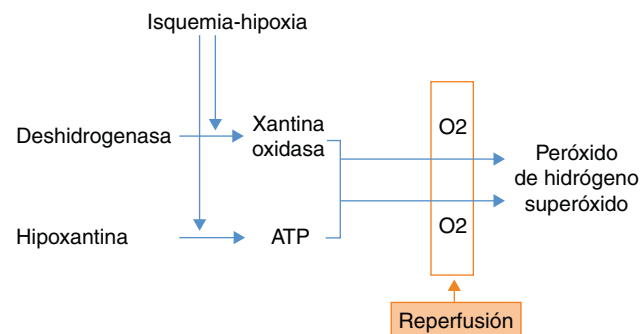
### Factores de riesgo

Se han tratado de identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo del fallo primario del injerto<sup>19-22</sup>. Este campo despierta mucho interés clínico dado que la identificación de los pacientes más proclives podría facilitar la toma de medidas precoces minimizando los efectos deletéreos que conlleva esta entidad clínica. Sin embargo, los estudios llevados al efecto presentan limitaciones debido a que no son multicéntricos, presentan pequeños tamaños de muestra

**Tabla 2** Recomendaciones para la graduación de la DPI propuestas por Christie et al

Grado	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Radiografía de tórax: Infiltrados pulmonares compatibles con edema pulmonar
0	> 300	Ausente
1	> 300	Presente
2	200-300	Presente
3	< 200	Presente

Fuente: <sup>12</sup>



**Figura 2** Patogénesis de la DPI.

**Tabla 3** Factores de riesgo para la disfunción primaria del injerto

Relacionado con el donante	Relacionado con el receptor	Relacionado con la cirugía
Edad < 21 años	Hipertensión pulmonar	Hemoderivados
Edad > 45 años	Síndrome pulmonar difuso	Soporte extracórporeo
Género mujer		Soluciones preservación
Hábito tabáquico		
Raza afro-americana		
Prolongada ventilación mecánica		
Inestabilidad hemodinámica		
Broncoaspiración		

y no son homogéneos porque están efectuados en épocas distintas caracterizadas por diferentes manejos del trasplante pulmonar<sup>20</sup>.

Con relación al donante parece que existe mayor incidencia de DPI en el género femenino, la raza negra afroamericana y las edades extremas. Se ha relacionado la ventilación mecánica prolongada, la inestabilidad hemodinámica y los procesos neumónicos aspirativos con el desarrollo de DPI<sup>21</sup>.

Los factores de riesgo asociados al receptor incluyen la hipertensión pulmonar y aquellas circunstancias que supongan un mayor trauma quirúrgico. La presencia de hipertensión pulmonar previa al trasplante o durante el proceso quirúrgico se ha relacionado con el desarrollo de DPI<sup>8,20,21</sup>.

Respecto a la técnica quirúrgica, diversos estudios multicéntricos han objetivado una asociación independiente entre la administración de productos sanguíneos y el aumento del riesgo de DPI, si bien la relación exacta entre ambos no está clara<sup>20,23</sup> (tabla 3).

## Medidas preventivas

Las medidas preventivas van dirigidas a factores potencialmente modificables, centrándose en optimizar la preservación pulmonar, minimizar los tiempos de isquemia y evitar el barotrauma durante el mantenimiento del donante pulmonar. En este sentido, el médico intensivista desempeña un papel crucial en el manejo del donante pulmonar, debiendo adoptar una actitud activa persiguiendo la mejor preservación del injerto pulmonar. Una vez diagnosticada la muerte encefálica se ha propuesto la administración de corticoesteroides (metilprednisolona 15 mg/kg) con el fin de proteger al pulmón de la disregulación y de la tendencia proinflamatoria que lo rodea. Algunos autores postulan el empleo de hormona tiroidea, así como el uso de drogas vasoactivas de forma precoz para lograr una estabilidad hemodinámica<sup>24-26</sup>. El manejo de fluidos es otro elemento importante recomendando mantener a estos pacientes con presiones venosas centrales < 10 mmHg y/o ELWI < 10 ml/kg para proteger la fuga de líquido por la alteración capilar pulmonar<sup>27</sup>.

Producido el explante la hipotermia es necesaria para la preservación, pues enlentece la actividad enzimática y

proteolítica, pero también tiene un efecto deletéreo para los tejidos. Se considera recomendable 4 °C, si bien experimentalmente 10 °C serían más adecuados, pero obligarían a un aporte continuo de nutrientes ante una tasa metabólica más activa.

La preservación mediante soluciones tipo Perfadex ha resultado beneficiosa debido a la combinación de bajas concentraciones de potasio y a la presencia de dextrano. Esos niveles bajos de potasio permiten mantener la integridad estructural y funcional de las células endoteliales, pues se liberan menos vasoconstrictores pulmonares y se producen menos oxidantes. El dextrano es una macromolécula que evita la agregación plaquetaria, mejora la deformidad del hematíe y tiene un efecto antitrombótico. Estos efectos mejoran la microcirculación pulmonar y preservan la barrera endotelial reduciendo la extravasación de proteínas y agua durante la reprefusión. El empleo de Perfadex frente a otros líquidos de preservación se ha asociado con un descenso en la incidencia de la disfunción del injerto<sup>28</sup>.

Los vasodilatadores pulmonares como las prostaglandinas (prostaglandina E1) han mostrado ser beneficiosas, debido a su papel inmunomodulador, a sus propiedades vasodilatadoras y antiinflamatorias y a sus efectos sobre la agregación plaquetaria. Se han empleado en el líquido de preservación del injerto y en el receptor pulmonar tanto en la fase de reprefusión como en el postoperatorio inmediato<sup>29</sup>. Son necesarios estudios randomizados que evalúen si el empleo rutinario de este vasodilatador durante el postoperatorio precoz puede reducir los efectos deletéreos de la DPI y presentar un efecto global positivo sin repercusiones sistémicas<sup>21</sup>.

## Tratamiento

Con la lesión ya establecida, las estrategias de tratamiento son similares a la que se emplean en el manejo de pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto. Los objetivos son mejorar la oxigenación y el soporte hemodinámico, procurando volúmenes corrientes bajos y niveles de PEEP óptimos y utilizando FiO<sub>2</sub> lo menos tóxicas posibles, para preservar al parénquima de la agresión ventilatoria.

El óxido nítrico inhalado (10–20 ppm) puede ser beneficioso en el tratamiento del DPI<sup>30-32</sup>. Sus efectos se atribuyen a la mejora la ventilación, disminución de la presión pulmonar media y a la reducción del tiempo de ventilación mecánica<sup>33</sup>. Sin embargo, los resultados contradictorios aportados por otros autores, junto con la ausencia de estudios clínicos randomizados, impide que su uso sea generalizado. Estaría indicado en casos seleccionados de hipoxemia grave, acompañada de hipertensión arterial pulmonar<sup>34,35</sup>.

El surfactante pulmonar hoy en día está en desuso ante la falta de evidencia en su eficacia. Son necesarios más estudios randomizados que determinen su utilidad.

En casos muy graves, con hipoxia refractaria se pueden emplear membranas de oxigenación extracorpórea (ECMO), permitiendo en caso de inestabilidad hemodinámica y compromiso cardíaco, soporte cardiovascular asociado<sup>33,36,37</sup>. La modalidad veno-venosa sería preferible a tenor de su menor incidencia de complicaciones; sin embargo, hay trabajos que no han encontrado diferencias en cuanto a

supervivencia en función de la modalidad del soporte (veno-venosa *versus* veno-arterial)<sup>37</sup>. El grupo de Toronto presentó una revisión de 151 trasplantados pulmonares que habían desarrollado DPI y que fueron manejados ECMO<sup>36</sup>. Objetivaron una supervivencia hospitalaria del 42%. Esta supervivencia resultó menor en aquellos que precisaron el soporte extracorpóreo por un periodo superior a una semana. En nuestra experiencia su uso es una herramienta útil cuando las demás medidas no son suficientes.

Otras terapias como los antagonistas del factor estimulante plaquetario, captopril, antitrombina III o inhibidores de la metaloproteinasas, el desarrollo de terapias de modulación con administración de antioxidantes, inhibidores de la proteasa y depleción de neutrófilos se encuentran en fase experimental.

El trasplante puede ser una opción en casos muy seleccionados, en ausencia de otros fallos orgánicos y siendo pacientes de muy alto riesgo que se acompañan de una pobre perspectiva vital<sup>38</sup>.

## Pronóstico

La DPI es responsable de una importante morbi-mortalidad en los trasplantados pulmonares<sup>39</sup>. Christie JD et al.<sup>7</sup> objetivaron en una serie retrospectiva de 255 trasplantados de pulmón, que la incidencia de DPI fue de 11,8%. En esta subpoblación la mortalidad al mes alcanzó el 63% (frente al 9% en pacientes que no desarrollaron DPI), presentaron una mayor estancia hospitalaria, mayor duración de ventilación mecánica y una disminución de la función pulmonar posterior. En este sentido, la clasificación de la *ISHLT* se ha estudiado para determinar si es de utilidad como factor predictivo. En un estudio retrospectivo de 402 pacientes se observó que el T score a las 48 horas se correlaciona con una mayor mortalidad a corto y largo plazo así como mayor estancia hospitalaria en el DPI de grado 3<sup>40</sup>. Whitson BA et al.<sup>41</sup> observaron una correlación entre la severidad de DPI y un mayor desarrollo de bronquiolititis obliterante, en un estudio retrospectivo de 374 pacientes. Este hallazgo sugiere una asociación entre el desarrollo de rechazo crónico y una mayor actividad inmunitaria potenciada por la respuesta inflamatoria generada por la isquemia-reperusión<sup>42</sup>. No obstante, el mecanismo exacto por el que la DPI conduce a bronquiolititis obliterante no es conocido.

La identificación y desarrollo de marcadores que predigan el desarrollo de DPI es una de las líneas de investigación futuras. Comprender la patogénesis de la DPI es fundamental para el desarrollo de marcadores clínicos, genéticos o bioquímicos.

El estudio de la cascada inflamatoria y de la autoinmunidad están en el punto de mira, puesto que aportarían información sobre la patogenia que acontece y permitiría el desarrollo de posible dianas terapéuticas así como marcadores. Dada la pluralidad en la patogenia de la DPI, el empleo de paneles de marcadores está adquiriendo interés.

## Nuevos conceptos en donación

Dada la escasez de donantes pulmonares, se están haciendo esfuerzos por aumentar y optimizar los posibles donantes extendiendo los criterios de donación con buenos

resultados<sup>43</sup>. Asimismo, cada vez cobra más importancia la donación a corazón parado ante el descenso de donantes óptimos por muerte encefálica. Esto supone nuevos retos y superar dificultades técnicas de preservación y conservación. Conceptos como la isquemia caliente conlleva precisar el tiempo óptimo de la misma. El tiempo de isquemia caliente es el tiempo transcurrido desde que se produce la parada cardiorrespiratoria hasta el momento en que se inicia la infusión de líquidos fríos en tórax. Se ha postulado que el tiempo de isquemia tolerable para el injerto pulmonar es de aproximadamente 120 minutos. Hasta la fecha se han publicado algunos trabajos tratando de relacionar la DPI con el tipo de donación. De Vleeschauwer S et al.<sup>44</sup> compararon 5 injertos pulmonares obtenidos de donantes en asistolia con 10 obtenidos de donantes en muerte encefálica. Observaron una tendencia hacia menor tiempo de ventilación mecánica, menor índice de infección y mejoría de las pruebas de función pulmonar a los 30 días, en el primero grupo respecto al segundo.

En un intento de limitar el daño derivado de la preservación en hipotermia se están desarrollando técnicas normotérmica de perfusión *ex vivo*, aportando oxígeno y nutrientes para optimizar el manejo y conservación del injerto pulmonar<sup>45</sup>. La experiencia creciente acumulada y los esfuerzos técnicos para mejorar las técnicas de preservación, permitirán precisar y minimizar las consecuencias de la isquemia caliente.

La DPI representa una de las causas más importantes de morbi-mortalidad en el paciente trasplantado pulmonar. Caracterizada por una etiopatogenia compleja y multifactorial, aumenta el riesgo del desarrollo de bronquiolititis obliterante (rechazo crónico). Se hace necesaria una mejor comprensión de dichos mecanismos para el desarrollo de marcadores y de dianas terapéuticas. Las nuevas formas de donación y el empleo de donantes marginales obligan a proseguir con los estudios sobre la DPI. Asimismo, la concreción de unos criterios diagnósticos y de gradación permitirá llevar a cabo investigaciones de calidad que reflejen el verdadero impacto de esta entidad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Lee JC, Christie JD, Keshavjee S. Primary graft dysfunction: definition, risk, factors, short-and long-term outcomes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31:161-71.
2. Fiser SM, Tribble CG, Long SM, Kaza AK, Kern JA, Jones DR, et al. Ischemia-reperfusion injury after lung transplantation increases risk of late bronchiolitis obliterans syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:1041-7.
3. Daud SA, Yusef RD, Meyers BF, Chakinala MM, Walter MJ, Aloush AA, et al. Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:507-13.
4. Burton CM, Iversen M, Milman N, Zemtsovski M, Carlsen J, Steinbrüchel D, et al. Outcome of lung transplanted patients with primary graft dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:75-82.

5. Khan SU, Salloum J, O'Donovan PB, Mascha EJ, Mehta AC, Matthay MA, et al. Acute pulmonary edema after lung transplantation: the pulmonary reimplantation response. *Chest*. 1999;116:187-94.
6. Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, Litzky L, Blumenthal NP, Kaiser LR, et al. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest*. 1998;114:51-60.
7. Christie JD, Sager JS, Kimmel SE, Ahya VN, Gaughan C, Blumenthal NP, et al. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest*. 2005;127:161-5.
8. Christie JD, Kotloff RM, Pochettino A, Arcasoy SM, Rosengard BR, Landis JR, et al. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest*. 2003;124:1232-41.
9. Chatila WM, Furukawa S, Gaughan JP, Criner GJ. Respiratory failure after lung transplantation. *Chest*. 2003;123:165-73.
10. King RC, Binns OA, Rodriguez F, Kanithanon RC, Daniel TM, Spotnitz WD, et al. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1681-5.
11. Thabut G, Vinatier I, Stern JB, Lesèche G, Loirat P, Fournier M, et al. Primary graft failure following lung transplantation: predictive factors of mortality. *Chest*. 2002;121:1876-82.
12. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D, ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction: Part II: Definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1454-9.
13. Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med*. 1999;340:1081-91.
14. Christie JD, Van Raemdonck D, De Perrot M, Barr M, Keshavjee S, Arcasoy S, et al. ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part I: introduction and methods. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1451-513.
15. Arcasoy SM, Fisher A, Hachem RR, Scavuzzo M, Ware LB, ISHLT Working Group on Primary Lung Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part V: predictors and outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1483-8.
16. Bharat A, Saini D, Steward N, Hachem R, Trulock EP, Patterson GA, et al. Antibodies to self-antigens predispose to primary lung allograft dysfunction and chronic rejection. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:1094-101.
17. Hadjiliadis D, Chaparro C, Reinsmoen NL, Gutierrez C, Singer LG, Steele MP, et al. Pretransplant panel reactive antibody in lung transplant recipients is associated with significantly worse post-transplant survival in a multicenter study. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(7 Suppl):S249-54.
18. Yoshida S, Haque A, Mizobuchi T, Iwata T, Chiyo M, Webb TJ, et al. Anti-type V collagen lymphocytes that express IL-17 and IL-23 induce rejection pathology in fresh and well-healed lung transplants. *Am J Transplant*. 2006;6:724-35.
19. Kuntz CL, Hadjiliadis D, Ahya VN, Kotloff RM, Pochettino A, Lewis J, et al. Risk factors for early primary graft dysfunction after lung transplantation: a registry study. *Clin Transplant*. 2009;23:819-30.
20. Lee JC, Kuntz CL, Hadjiliadis D, Ahya VN, Kawut SM, Wille K, et al. Risk factors for early vs late primary graft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:A396.
21. De Perrot M, Bonser RS, Dark J, Kelly RF, McGiffin D, Menza R, et al. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction: Part III. Donor-related risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1460-7.
22. Whitson BA, Nath DS, Johnson AC, Walker AR, Prekker ME, Radosevich DM, et al. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:73-80.
23. Covarrubias M, Ware LB, Kawut SM, De Andrade J, Milstone A, Weinacker A, et al. Plasma intracellular adhesion molecule-1 and von Willebrand factor in primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7:2573-8.
24. Iwai A, Sakano T, Uenishi M, Sugimoto H, Yoshioka T, Sugimoto T. Effects of vasopressin and catecholamines on the maintenance of circulatory stability in brain-dead patients. *Transplantation*. 1989;48:613-7.
25. Chen JM, Cullinane S, Spanier TB, Artrip JH, John R, Edwards NR, et al. Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors. *Circulation*. 1999;100 Suppl. 19:II244-6.
26. Washida M, Okamoto R, Manaka D, Yokoyama T, Yamamoto Y, Ino K, et al. Beneficial effect of combined triiodothyronine and vasopressin administration on hepatic energy status and systemic hemodynamics after brain death. *Transplantation*. 1992;54:44-9.
27. Ware LB, Fang X, Wang Y, Sakuma T, Hall TS, Matthay MA, et al. Selected contribution: mechanisms that may stimulate the resolution of alveolar edema in the transplanted human lung. *J Appl Physiol*. 2002;93:1869-74.
28. Miñambres E, González-Castro A, Rabanal JM, Suberviola B, Ortega FJ, Zurbano F, et al. Comparative study of two preservation solutions in the initial function after bilateral human lung transplantation. *Med Intensiva*. 2007;31:1-5.
29. Chiang CH, Wu K, Yu CP, Yan HC, Perng WC, Wu CP. Hypothermia and prostaglandin E1 produce synergistic attenuation of ischemia-reperfusion lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1319-23.
30. Adatia I, Lillehei C, Arnold JH, Thompson JE, Palazzo R, Fackler JC, et al. Inhaled nitric oxide in the treatment of postoperative graft dysfunction after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1994;57:1311-8.
31. Date H, Triantafillou AN, Trulock EP, Pohl MS, Cooper JD, Patterson GA. Inhaled nitric oxide reduces human allograft dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111:913-9.
32. Macdonald P, Mundy J, Rogers P, Harrison G, Branch J, Glanville A, et al. Successful treatment of life-threatening acute reperfusion injury after lung transplantation with inhaled nitric oxide. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110:861-3.
33. Shargall Y, Guenther G, Ahya VN, Ardehali A, Singhal A, Keshavjee S. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part VI: treatment. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1489-500.
34. Meade MO, Granton JT, Matte-Martyn A, McRae K, Weaver B, Cripps P, et al. A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia-reperfusion injury after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1483-9.
35. Botha P, Jeyakanthan M, Rao JN, Fisher AJ, Prabhu M, Dark JH, et al. Inhaled nitric oxide for modulation of ischemia-reperfusion injury in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:1199-205.
36. Fischer S, Bohn D, Rycus P, Pierre AF, de Perrot M, Waddell TK, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:472-7.
37. Bermudez CA, Adusumilli PS, McCurry KR, Zaldonis D, Crespo MM, Pilewski JM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: long term survival. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:854-60.
38. Tagawa T, Yamasaki N, Tsuchiya T, Miyazaki T, Hara A, Amenomori M, et al. Immediate single lobar retransplantation for primary graft dysfunction after living-donor lobar lung transplantation: Report of a case. *Surg Today*. 2011;41:1447-9.
39. Arcasoy SM, Fisher A, Hachem RR, Scavuzzo M, Ware LB. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part V: predictors and outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1483-8.

40. Prekker ME, Nath DS, Walker AR, Johnson AC, Hertz MI, Herrington CS, et al. Validation of the proposed International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:371–8.
41. Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS, Whelan TP, Radosevich DM, Hertz MI, et al. Primary Graft dysfunction and long-term pulmonary function after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:1004–11.
42. Bharat A, Narayanan K, Street T, Fields RC, Steward N, Aloush A, et al. Early posttransplant inflammation promotes the development of alloimmunity and chronic human lung allograft rejection. *Transplantation*. 2007;83:150–8.
43. Miñambres E, Zurbano F, Naranjo S, González-Castro A, Mons R, González-Fernández C, et al. Lung transplantation using donors 55 years and older. *Med Intensiva*. 2011;35:403–9.
44. De Vleeschauwer S, Van Raemdonck D, Vanaudenaerde B, Vos R, Meers C, Wauters S, et al. Early outcome after lung transplantation from non-heart-beating donors is comparable to heart-beating-donors. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:380–7.
45. Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med*. 2011;364:1431–40.