

HOMOTRASPLANTE PULMONAR EXPERIMENTAL.
RECHAZO DIFERIDO POR AZATHIOPRINE*

DR. OCTAVIO RIVERO SERRANO**
DR. VICTOR M. ESQUIVEL**
DR. MIGUEL ARGÜELLES**
DR. JESÚS DÍAZ O.**
DRA. BERTA C. GARCÍA**

LA HISTORIA natural de las enfermedades pulmonares pone de manifiesto que el problema principal a tratar en el futuro, será el de la insuficiencia respiratoria. Esta es frecuentemente el resultado final en enfermos curados desde el punto de vista bacteriológico de enfermedades infecciosas crónicas como la tuberculosis pulmonar¹ —Kuthy ha encontrado que el tuberculosos ya no muere por la tuberculosis pulmonar sino de la insuficiencia respiratoria consecutiva— y es además, el común denominador de enfermedades pulmonares bilaterales, algunas de etiología aún no determinada² y otras conocidas como el enfisema obstructivo, cuya frecuencia aumenta.³

Es por esto que consideramos que los estudios que conduzcan a encontrar un método para restaurar la función pulmonar perdida, por lejanos que parezcan al éxito, están justificados.

El trasplante de órganos ha entrado en una fase no sólo experimental, sino ya de resultados clínicos prometedores en la que se refiere al trasplante renal.⁴ Se ha creado y desarrollado una nueva rama de la medicina y de la cirugía, y se han multiplicado los estudios, unos destinados a perfeccionar la técnica quirúrgica especial en el trasplante de algunos órganos,⁵ otros, los más, destinados a buscar la solución al problema del rechazo inmunológico —principal problema

* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina del Dr. Octavio Rivero presentado en la sesión del 20 de octubre de 1965, realizado en el Departamento de Cirugía Experimental del Hospital General.

** Unidad de Neumología del Hospital General de México.

del homotrasplante^{6, 7, 8, 9, 10, 11, 12}— otros al estudio de la función del órgano trasplantado¹³ y los que hayan seguido al desarrollo de esta joven ciencia, notarán la gran diferencia de los intentos empíricos de los cirujanos hasta hace 15 años, a la solidez y categoría científica; quedan ahora los centenares de trabajos escritos por cirujanos, patólogos, inmunólogos, etc., tratando de solucionar el problema del rechazo.^{11, 14}

Hasta el momento se sabe que un autoinjerto sobrevive después del trasplante y tiene capacidad para funcionar en algunos casos indefinidamente.¹⁵ Esto marca claramente las posibilidades del homoinjerto una vez dominado el rechazo originado por la individualidad celular (Loëb). Otro gran paso fue dado desde que Merrill y Murray en Boston lograron éxito de sobrevida y funcional con el trasplante de riñón entre gemelos monocigóticos¹⁶ que no sólo alentó la realización de homoinjerto renal en clínica humana sino que estableció el concepto de injerto isogénico.

El homoinjerto o aloinjerto, como ha sido repetidamente descrito en algunos casos, parece ser aceptado durante los primeros días posteriores a la operación y aún se observan indicios de vascularización;¹⁵ sin embargo, a partir del cuarto día aparece edema, retardo en la circulación, trombosis en vasos delgados y hemorragia que terminan con necrosis total del injerto en un tiempo variable entre 8 y 14 días.¹² Cuando se realizan, injertos subsiguientes del mismo donador al receptor, aparece una reacción de rechazo acelerada¹⁷ que atestigua la existencia de hipersensibilidad a los antígenos de las células del donador. Además, ha sido descrito que ocasionalmente un homoinjerto sobrevive sin haber empleado un artificio para ello; entonces puede ocasionar enfermedad en el receptor, que ha sido llamada "enfermedad por injerto", y que semeja clínicamente a los hallazgos del timectomizado neonatal.¹⁸

El xenoinjerto o heterólogo se rechaza del mismo modo, aunque con mayor violencia y rapidez, mostrando como la reacción es proporcional a la distancia genética entre donador y receptor.

Actualmente se utilizan diversos métodos para controlar el rechazo: la ablación linfática por diversos e ingeniosos métodos¹² tendiente a disminuir los linfocitos circulantes, ya que se piensa que son por lo menos vectores de anticuerpos, la esplenectomía y el bloqueo del sistema reticuloendotelial que en algunas experiencias han mostrado prolongar la sobrevida del injerto; la radiación total del receptor, con la que se obtiene una máxima supresión inmunitaria entre 24-72 horas después de efectuada¹⁹ y la timectomía que es más útil mientras más joven sea el receptor operado,²⁰ parecen caer en desuso en algunas escuelas.⁴

Recientemente se trabaja el trasplante en clínica humana tratando de encontrar compatibilidad de antígenos entre donador y receptor, ya que se sabe que hay posibles donadores con histoantígenos más semejantes al receptor que otros²¹

y se ha intentado "distraer" la reacción de rechazo con antígenos de competencia.²²

Sin duda el método más ensayado y usado ahora, es el uso de drogas inmunosupresoras; los esteroides son usados principalmente en las "crisis" de rechazo tardías a dosis masivas, los antimetabolitos, los agentes equilantes; algunos anti-bióticos que se conoce interfieren en el metabolismo de las proteínas, también se han empleado.

De entre ellos el Azathioprine ha mostrado lograr un efecto inmunosupresor evidente, con menos problemas tóxicos que otros.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado 42 experimentos en perros mestizos, de los cuales incluimos en este trabajo los primeros 32 que pueden considerarse como una primera fase del experimento.

Se utilizaron 64 animales y se buscó siempre que fue posible, que hubiera semejanza en talla y peso entre donador y receptor.

En los primeros 17 animales se realizó neumonectomía izquierda previa anestesia con O₂ endotraqueal intubado y Kemithal, dejando los cabos próximos al injerto largos en el donador y largos los próximos al mediastino en el receptor. (Esquema Nº 1). Diez minutos antes de la sección, se heparinizó el perro donador y el pulmón antes de trasplantado no fue perfundido con suero fisiológico.

TRASPLANTE

Terminología actual

Autoinjerto	Autoinjerto	Autólogo	Injerto en que el donador es el receptor
Isoinjerto	Isoinjerto	Isogénico	Injerto entre individuos idénticos en histocompatibilidad antigénica.
Homoinjerto	Alloinjerto	Alloinjerto	Injerto entre miembros genéticamente diferentes de la misma especie.
Heteroinjerto	Xenoinjerto	Xenogénico	Injerto entre individuos de diferente especie.

New. Engl. J. of Med. 271: 502-510, 1964.

La arteria se cortó a nivel del tronco izquierdo de la pulmonar y el bronquio en forma similar. La vena en cambio no se cortó sino que la sección se hizo en plena aurícula para dejar un solo y gran orificio venoso de anastomosis. Se usó seda 5-0 en la vascular y 3-0 en el bronquio en forma de surjete continuo. La pleura mediastinal que se abrió en todos estos casos, se reparó al final de la

TRASPLANTE

<i>Comportamiento del tejido trasplantado</i>	
Autoinjerto	Sobrevida del trasplante. Utilidad funcional.
Isoinjerto	Sobrevida del trasplante. Utilidad funcional.
Alloinjerto	Rechazo inmunológico a partir del 40. día. Rechazo acelerado. Enfermedad del receptor. Sobrevida del trasplante
Xenoinjerto	Rechazo inmunológico, intenso y rápido.

TRASPLANTE

<i>Dificultades propias del aloinjerto pulmonar</i>	
Técnica quirúrgica de la intervención. Total sección linfática y de vascularización bronquial. Infección broncopulmonar en sujetos inmunodeprimidos. Limitación en el uso de donadores (Cadáver).	

TRASPLANTE

<i>Métodos utilizados para disminuir o suprimir el rechazo</i>	
Ablación linfática Esplenectomía Bloqueo del sistema reticuloendotelial Radiación total del receptor Timectomía Quimioterapia del receptor Estudio de histocompatibilidad antigénica Antígenos de competencia.	

TRASPLANTE

<i>Drogas usadas como inmunodepresores</i>	
Esteroides	Cortisona HACT Otros corticoesteroides
Antimetabolitos	6-Mercaptopurina Azathioprine A-Metopterín
Agentes alquilantes	Nitrógeno Mostaza Ciclofosfamida Mecloretamida Fenilalanina
Antibióticos	Actinomicina D Actinomicina C Vincristina Vinblastina

TRASPLANTE

Homotrasplante de pulmón izquierdo

Número de casos	Fracaso por técnica	Fracaso por rechazo
17	12	5

Homotrasplante de lóbulo inferior izquierdo
(Azathioprine)

Número de casos	Fracaso por técnica	Fracaso por rechazo	Sobrevida de
15	5	4	6

TRASPLANTE

Junio de 1964 a junio de 1965

Número total de experimentos	Pulmón izquierdo	Lóbulo inferior izquierdo
32	17	15

TRASPLANTE

Método de estudio

Homotrasplante de pulmón izq. o lóbulo inferior izquierdo	a) Radiografía post-operatoria b) Radiografía cada 7 días c) Angioneumografía d) Citología hemática cada 7 días e) Estudio anatomopatológico f) Azathioprine g) Antibióticos	13
--	--	----

operación. El orden de anastomosis fue en estos casos: primero, la vena, después el bronquio y finalmente la arteria. Se soltaron las pinzas una vez terminada; primero el bronquio, después la vena y finalmente la arteria y se colocó una sonda de canalización para reexpandir pulmón.

Del experimento 18 al 32 (15 casos) se hicieron diversos cambios. La anestesia controlada con O_2 intubado fue proporcionada por consejo del Departamento de Anestesia del Hospital General con una mezcla de Xilocaina-Alloferine que se administró por vía intravenosa en dosis fraccionadas. En este grupo de experimentos se realizó trasplante de lóbulo inferior izquierdo, seccionando la arteria cercana al lóbulo en el receptor y alejada del mismo en el donador; así se procedió con el bronquio lobar, y la vena inferior fue seccionada con un fragmento de aurícula para hacer más expedito el orificio de anastomosis venosa y más resistente la sutura. Las suturas fueron hechas en este orden: vena, arteria, bronquio, por considerarla más cómoda, y se empleó surjete continuo con seda 5-0 en la vascular y 3-0 en el bronquio. Las pinzas se soltaron: en primer lugar el bronquio, casi al completar la sutura, para hacer más fácil el final de ésta, ha-

ciendo insuflaciones profundas antes de soltar y después la vena y la arteria. Después de revisar fugas sanguíneas y aéreas, dejó una sonda en cavidad a succión, cerrando el tórax en forma habitual.

En este grupo al perro receptor se le administró Azathioprine a la dosis de 100 mg. diarios (más o menos 5 mg. por kilogramo de peso al día) a partir del día de la intervención, además de Penicilina y vitaminas.

En los dos grupos se heparinizó el perro donador 10 minutos antes de la sección hiliar; en ninguno de los dos se heparinizó el receptor y tampoco se perfundió el pulmón trasplantado.

En todos los casos en que el animal sobrevivió se le hizo radiografía del tórax al día siguiente de operado y cada 7 días. Se hizo angioneumografía a los 7 días y se repitió posteriormente en los que tuvieron larga sobrevida. Se hizo en estos últimos en algunos casos broncografía. En el segundo grupo se hizo biometría hemática cada 3 días para controlar la leucopenia como índice de inmunodepresión y en todos los casos que fallecieron o que se sacrificaron, se hizo estudio anatomopatológico del pulmón trasplantado y de los lóbulos propios del receptor.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El primer grupo de 17 pulmones trasplantados, fue de fracasos constantes casi sin excepciones por diversas causas. La anestesia con O_2 intubado y barbitúricos, que habíamos usado con éxito en otro tipo de experimentos ocasionó en éste, problemas: los animales muy deprimidos tardaban mucho en recuperarse, siendo ésta una de las causas de las frecuentes e inmediatas neumonías auto y homotópicas encontradas. Seguramente influyó también en la persistencia en los fracasos la falta de dominio en la técnica quirúrgica de la intervención, ya que hubo 12 casos cuyos enfermos murieron durante el primer día postoperatorio por neumotórax, hemorragia o problemas anestésicos; pero además, es evidente que el rechazo inmunológico debe haber sido causa importante en animales genéticamente muy diferentes y sin ninguna preparación para el trasplante, ya que en los pocos animales que en esta serie sobrevivieron varios días (5 casos) pueden estudiarse los fenómenos descritos de rechazo en pulmón tales como: edema e infiltración inflamatoria perivascular, áreas de hemorragia y trombosis no sólo de vasos gruesos que puede imputarse a técnica defecutosa sino de vasos finos, cuya causa probable es el rechazo. También la necrosis hemorrágica se encontró en estos pulmones estudiados.

La no perfusión, el lavado del lóbulo trasplantado puede ser discutible; nosotros observamos como Faber²³ que el hacerlo ocasiona franco edema pulmonar y creemos que la apropiada heparinización del lóbulo donado in situ, es suficiente para evitar trombosis por esta causa; nuestro método tiene la desventaja de acarrear antígenos de las células sanguíneas del donador que quedan en el

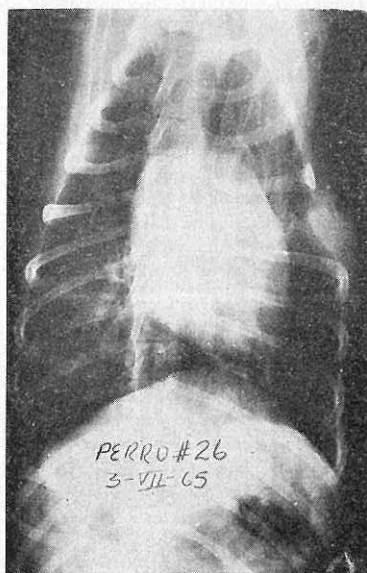


FIG. 1. Trasplante de lóbulo inferior izquierdo de apariencia normal en el post-operatorio inmediato.

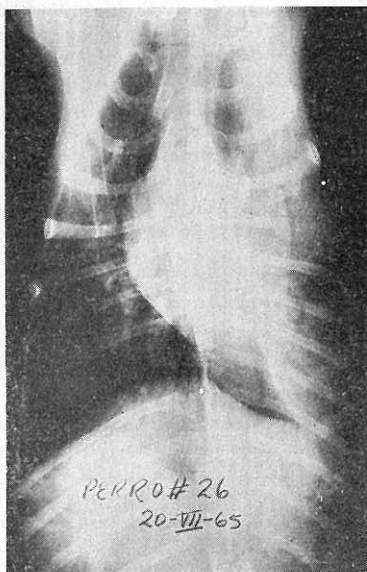


FIG. 2. En el mismo caso se observa opacidad después de dos semanas.

lóbulo, como ha mencionado Starzl.⁴ No heparinizamos ni dimos otros anticoagulantes en el postoperatorio a los receptores en este grupo y tuvimos fracaso por trombosis en arterias principales y aurícula en sólo 2 casos. Este grupo de casos nos proporcionó experiencia en la técnica quirúrgica, nos enseñó a conocer la reacción de rechazo desde el punto de vista clínico y desde el punto de vista anatomopatológico y de las dificultades surgidas en él, se deriva un método de anestesia mejor, que fue utilizado posteriormente.

En el segundo grupo de 15 animales, 6 animales sobrevivieron más de 10 días y fueron sacrificados entre 10 y 71 días de observación. Se observó reacción de rechazo retardada del modo similar a como lo describieron Barnes y Flax.²⁴

En este grupo el problema anestésico se solucionó en forma completa, logrando una recuperación inmediata a tal punto que el animal se levantó y caminó entre 5-10 minutos después de terminada la intervención.

Es evidente el cambio de resultados en cuanto se utilizó Azathioprine; y aunque 4 animales murieron con signos evidentes de rechazo entre los primeros 10 días, después de la intervención, esto se observa en otras series más grandes.¹⁴ En la nuestra es muy importante señalar que se han usado perros mestizos con grandes diferencias genéticas en su propia especie, lo que puede explicar el rechazo aun con el uso de Azathioprine. Otros 5 animales murieron por defectos de técnica quirúrgica, entre los que se destacan la trombosis de la arteria pulmonar lobar a partir del sitio de la anastomosis, la que se acompaña de trombosis de vasos distales, ocasionando cuando sucede, infarto hemorrágico del pulmón trasplantado, o la hemorragia postoperatoria.

Hay sin embargo, en este segundo grupo 6 animales que sobrevivieron crónicamente al experimento y los cuales fueron sacrificados a diferentes intervalos, con objeto de conocer desde el punto de vista anatomopatológico el resultado de la droga inmunosupresora. El resultado en este grupo de animales mostró en todos los casos, como común denominador el retardo y la disminución de la reacción de rechazo encontrada, no obstante que algunos de ellos no estuvieron exentos de problemas postoperatorios.

En este grupo de animales, no observamos complicaciones de la anastomosis bronquial tales como dehiscencia o estenosis, que ha sido reportada por otros autores en la quinta parte de los casos;^{25, 26} quizá si dejamos sin sacrificar por más de 10 semanas, que es nuestra máxima observación, puede aparecer este problema bronquial.

El problema infeccioso fue en cambio importante en nuestra serie, ya que el estudio anatomopatológico demostró bronconeumonía en 6 de 10 casos (4 de sobrevida corta y 6 de más de 10 días) después de la intervención tanto en el lóbulo trasplantado como en los lóbulos propios del receptor. Nos queda la duda hasta qué punto es causante la depresión inmunitaria de esta infección y es evidente que hay que insistir en mejores cuidados postoperatorios y el empleo

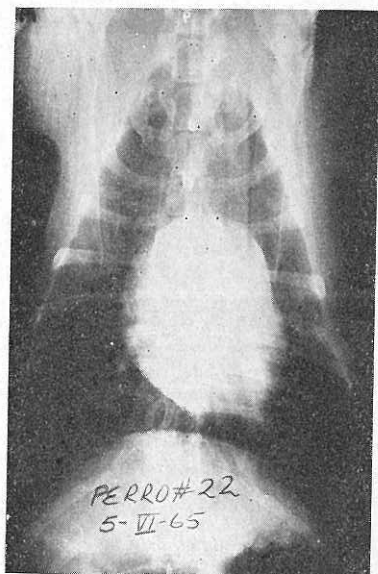
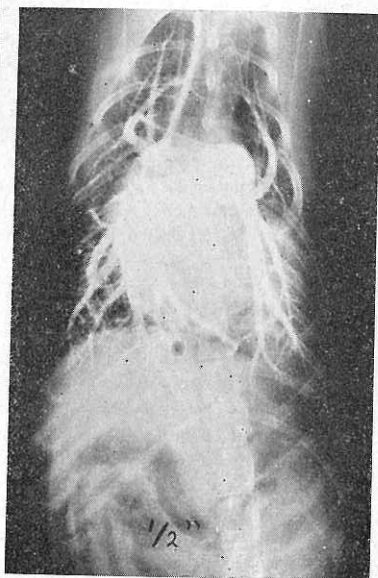


FIG. 4. A los siete días es evidente la permeabilidad de las arterias pulmonares del lóbulo trasplantado.

FIG. 3. Lóbulo pulmonar inferior izquierdo normal en el postoperatorio inmediato.



de antibióticos más potentes; es ésta una complicación frecuente también en otras series.^{27, 28}

Desde el punto de vista radiológico, aun en los casos en que el patólogo demostró que la reacción de rechazo era débil y retardada, hubo alteraciones; en un principio los lóbulos fueron translúcidos y permeables angiográficamente y conforme avanzó el tiempo, se mostraron radioopacos con retracción y dificultad circulatoria al repetir la angioinmunografía tal como ya ha sido descrito.^{9, 22}

En este grupo de animales y debido quizá al menor calibre de la arteria anastomosada hemos tenido el problema de trombosis distal a la sutura en 6 de los 10 casos de sobrevida (4 de sobrevida corta y 6 de más de 10 días). Nos queda la duda, y esto habrá que estudiarlo en posteriores experimentos, si la trombosis se debe a la falta de anticoagulantes en el receptor o a la falta de perfusión del lóbulo trasplantado. Hemos insistido en no perfundir el lóbulo, porque los linfáticos bronquiales totalmente seccionados tardan hasta 4 semanas en regenerarse²⁹ y son incapaces de drenar el edema pulmonar postperfusión. En 3 animales intentamos usar heparina transoperatoria en el receptor y fallcieron en el postoperatorio inmediato por hemorragia. La trombosis distal a la sutura arterial es un problema que se observa en otros reportes²⁴ y quizá la solución es dar anticoagulantes al animal 30 a 60 minutos después de terminada la sutura.

En este grupo *es evidente que se ha logrado disminuir la reacción de rechazo del animal receptor al lóbulo trasplantado*. Es evidente también, que no se le ha logrado aún suprimir por completo. Se nos plantea la duda de hasta qué punto las lesiones anatomopatológicas encontradas sean ocasionadas sólo por el rechazo inmunológico y qué importancia en su producción puede tener la supresión de la circulación bronquial, la ausencia de circulación linfática y la denervación. No tenemos duda de dos factores técnicos que aun no hemos logrado dominar por completo como son la aparición de focos neumónicos de rápida evolución en los lóbulos propios y en el trasplantado y la trombosis de la arteria pulmonar. En el siguiente grupo intentamos dominar estos dos factores técnicos, trombosis e infección y hemos planteado algunos estudios anatomopatológicos para conocer más los otros factores mencionados cuya acción puede sumarse a la de la reacción de rechazo. La reacción de rechazo es evidente que se ha disminuido y así se ha formado desde el punto de vista anatomopatológico; desde el punto de vista clínico, hemos observado que las cifras de leucocitos que en el perro suben hasta 28-38,000 por mm^3 en el postoperatorio inmediato, las hemos mantenido entre 4 a 6,000 por mm^3 , que es la mitad de la cifra³⁰ normal en el perro. La dosis de 5 mg./kilogramo, sin haber utilizado ningún otro inmunosupresor, quizá deba ser aumentada, si no se desea sumar otros efectos immuno-

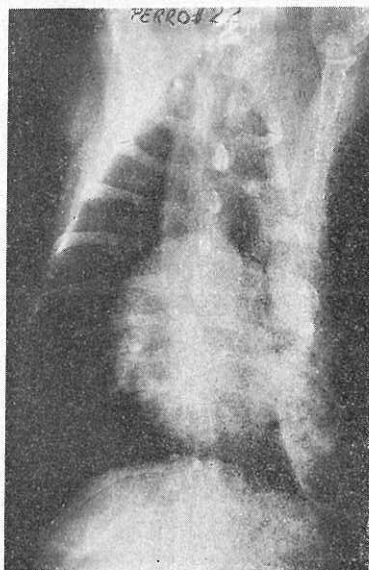
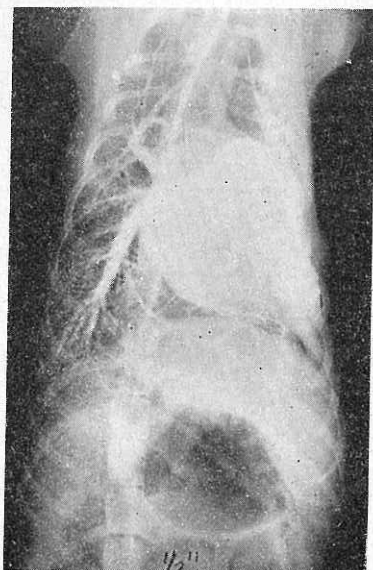


FIG. 5. A las cuatro semanas el lóbulo aparece opaco y retraído.

FIG. 6. El estudio angiográfico demuestra que la circulación del lóbulo ha disminuido notablemente.



supresores, principalmente cuando se trabaja como nosotros, con individuos tan diferentes como nuestros perros mestizos.

Estas dos fases del experimento las consideramos sólo como las fases iniciales de un experimento que necesariamente habrá que proyectar a muy largo plazo.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Se realizaron 32 experimentos con trasplante alogénico de pulmón en perros efectuando 17 casos de injerto de pulmón izquierdo y 15 de lóbulo inferior izquierdo.

2. En los casos en que el trasplante se realizó sin protección de drogas inmunosupresoras el rechazo fue violento y temprano. En este grupo hubo además diversas fallas técnicas que motivaron el fracaso.

3. En los casos de homotrasplante de lóbulo inferior, se observó rechazo en menos casos; otros fallecieron por fallas técnicas, pero en un grupo se logró la sobrevivencia de los lóbulos trasplantados con disminución y retardo de la reacción de rechazo.

4. En esta serie hubo dos problemas principales además del rechazo. Fueron la trombosis distal a la sutura arterial y la bronconeumonía postoperatoria.

REFERENCIAS

1. Kutylh, J., Ponce de León, H., Celis, A.: *Causas de muerte en Tuberculosis pulmonar*. Presentado en la Soc. Med. del Hosp. General (26-VIII-1965).
2. Kuthy, J., Brand, H.: *Padecimientos pulmonares bilaterales difusos*. Neumolog. y Cirg. de Tórax, (por publicarse).
3. Balchum, O., Felton, J., Jamison, J., Gaines, R., Clarke, D., Owan, Th.: *A survey for chronic respiratory disease in an industrial city*. Am. Rev. of Resp Dis. 86: 675, 1962.
4. Malizia, E.: *Indicazione mediche ai trapianti d'organo*. Min. Med. 56: 530, 1965.
5. Pacheco, C. R., Díaz, G., Naranjo, F., Argüero, R., Ibarra, C., Monroy, G., Morales, M., Solís, G.: *Técnica quirúrgica del reimplante pulmonar en el perro*. Gac. Med. XCV: 644, 1965.
6. Ryan, W. L.: *Inhibition of the immune response by phenylalanine*. J.A.M.A. 119: 295, 1965.
7. Brody, G. L., Jones, J. W., Haines, R.: *Influence of cyclophosphamide on homograft rejection*. J.A.M.A. 119: 297, 1965.
8. Blumenstock, D. A., Collins, J. A., Hetchman, H. B., Thomas, E. D., Ferrebee, J. W.: *Functioning homografts of the lung in dogs*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 99: 882, 1962.
9. Mc Phee, I. W., Wright, E. S.: *Experimental lung transplantation*. Lancet 1: 192, 1964.
10. Gedda, L.: *Problemi genetici e immunologici dei trapianti di organo*. Min. Med. 56: 525, 1965.
11. Aisenberg, A. C.: *Drugs employed for the suppression of immunologic responsiveness*. New. Engl. J. of Med. 272: 114, 1965.
12. Russell, P. S., Monaco, A. P.: *The biology of tissue transplantation*. New. Engl. J. of Med. 271: 502, 1964.
13. Bücherl, E. S., Naseri, M., Prondzynski, B.: *Lung function studies after homotransplantation, denervation of the left lung and ligation of the right pulmonary artery*. J. of Thor. and Cardio. Surg. 47: 453, 1964.

14. Trummer, M. J.: *Experimental trasplantation of the lung*, Ann. Thor. Surg. 1: 203, 1965.
15. Rapaport, F. T., Dausset, J., Converse, J. M., Lawrence, H. S.: *Transplantation reactions in humans*. Trabajo presentado en el 10o. Congreso de la International Society of Blood Transfusion, Stockholm, september, 3-8, 1964.
16. Merrill, J. P., Murray, J. E., Harrison, J. H., Gwild, W. R.: *Successful homotrasplantation of the human kidney between identical twins*, J.A.M.A. 160: 277, 1956.
17. Rapaport, F. S., Converse, J. M.: *The immune response to multiple set skin homo-grafts. An experimental study in man*, Ann. of Surg. 147: 273, 1958.
18. Russell, P. S., Monaco, A. P.: *The biology of tissue trasplantation*. New. Engl. J. of Med. 271: 553, 1964.
19. Russell, P. P., Monaco, A. P.: *The biology of tissue trasplantation*. New Engl. J. of Med. 271: 610, 1964.
20. Russell, P. S., Monaco, A. P.: *The biology of tissue trasplantation*. New Engl. J. of Med. 271: 664, 1964.
21. Hamburger, J., Crosnier, J., Dormont, J.: *Experience with 45 renal homotrasplanta-tions*, Lancet 1: 895, 1965.
22. Coppola, E. D., Thomas, F.: *Effect of heterolougus intradermal antigens on survival skin homografts*, J.A.M.A. 192: 554, 1965.
23. Faber, L. P., Beattis, E. J.: *Homologous lung trasplantation: Experiences in the dog*. Arch. Surg. 83: 491, 1961.
24. Barnes, B. A., Flax, M. H.: *Experimental pulmonary homografts in the dog. II-Mod-ification of the homograft response by BW 57-322*. Transplantation 2: 343, 1964.
25. Alican, F., Hardy, J. D.: *Lung reimplantation*. J.A.M.A. 183: 849, 1963.
26. Huggins, C. E.: *Reimplantation of lobes of the lungs an experimental technique*. Lancet 1: 1059, 1959.
27. Porsa, P., Faber, P., Staub, E. W., Beattie, E. Jr.: *Experimental homotrasplantation of the lungs with citotoxic agens*. Dis. Chest 45: 365, 1964.
28. Madge, G. E., Hudson, P., Corontt, V. R., Lee, H. M., Smith, G. E., Hake, H. F.: *Pulmonary disease and renal homotransplantation: study of 20 cases with autopsy*. J.A.M.A. 192: 555, 1965.
29. Hardy, J. D., Eraslam, S., Delton, M. L.: *Autotrasplantation and Homotrasplanta-tion of the lung: further studies*, J. of Thor. and Cardiov. Surg: 46:606, 1963.
30. Del Castillo, H.: Comunicación personal.