

**PROBLEMÀTICA DE L'ENERVACIÓ PULMONAR:  
EFECTES IMMEDIATS I A LLARG TERME \***

Comunicació presentada el dia 17 de febrer de 1972 pels doctors

**C. LEÓN, J. REVENTÓS, B. VICENS i G. PALACIOS**

Del Servei de Cirurgia Experimental de l'Hospital  
de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona

\* Treball dut a terme amb l'ajuda de la Fundació «Maria-Francesca Roviralta» de Barcelona.

## RESUM

Una sèrie de gossos foren sotmesos a l'enervació dels dos pulmons. Això fou aconseguit mitjançant la dissecció de tots els elements dels dos hílums, preparant-los com per a una pneumonectomia doble, però sense seccionar-los. Una tècnica més senzilla, i igualment efectiva, és l'alliberació dels dos nervis vagues al llarg dels dos hílums pulmonars tallant totes les fibres que trameten a aquest nivell. Amb tots dos procediments hom obtingué una síndrome típica, caracteritzada per ritme respiratori lent, dispnea, allargament de la inspiració, augment de l'amplitud ventilatòria, i expulsió d'escuma per la boca, freqüentment tenyida amb sang. Molts dels animals moriren dins la primera setmana després de l'enervació, amb un quadre d'insuficiència respiratòria. Els animals foren estudiats espirogràficament, i també en fou controlada la pressió de l'artèria pulmonar abans i després de l'experiment; en els supervivents, diverses vegades en el transcurs de mesos i fins d'anys. La síndrome retrogradà gradualment, però mai no ho féu del tot. L'estudi anatomo-patològic dels animals morts mostrà uns quadres uniformes i severs caracteritzats per edema, congestió i hemorràgia, que esdevenien, si hom els donava temps, una pneumònia secundària. En la paret de les arterioles trobarem alteracions importants, de desprendiment de l'adventícia de la mitjana que és precisament per on corren les fibres nervioses. Hom trobà les mateixes alteracions en els vasos capilars de la paret alveolar. En els supervivents crònics foren obtingudes biòpsies de pulmó a intervals variables: els fenòmens aguts tingueren regressió, persistiren les alteracions de la paret vascular i en alguns casos foren observades lesions d'inflamació crònica i d'emfisema en grau variable. Intentem d'explicar aquest fet i de remarcar que també es produeixen en el trasplantament experimental i clínic del pulmó.

\* \* \*

Els problemes amb què es troba el trasplantament d'òrgans són de dos tipus: d'una banda uns de comuns a tots els òrgans, i relacionats

amb els fenòmens immunològics del refús, i d'una altra banda els particulars propis de l'anatomia i fisiologia de cada òrgan. Evitant el refús mitjançant la reimplantació, poden ésser estudiats els problemes particulars de cada òrgan, els quals problemes en el cas particular del pulmó són notables.

Han estat publicats nombrosos treballs sobre la reimplantació pulmonar, però la interpretació dels resultats obtinguts ha estat desigual. La importància atribuïda al fet de l'enerveció pulmonar en els èxits immediats o a llarg terme de la reimplantació pulmonar ha estat variable: ALICAN i col·lab. (1970)<sup>1</sup> consideren que l'enerveció total dels pulmons en un sol temps és ben tolerada. WALDHAUSEN i col·lab. (1967)<sup>36</sup> hi estan d'acord. DE WET LUBBE i col·lab. (1971)<sup>13</sup> i altres<sup>5, 19, 25</sup> creuen el contrari. L'objecte del present treball ha estat d'estudiar els afectes genuïns, immediats i a llarg terme de l'enerveció total en un sol temps en els pulmons del gos, evitant els problemes inherents a la reimplantació pulmonar.

L'enerveció pulmonar en els humans tampoc sembla ésser sense problemes. METRAS (1956)<sup>24</sup> observa un cas d'edema pulmonar fatal; és un cas d'enerveció com a tractament de l'asma bronquial. També, entre nosaltres, CURTO (1969)<sup>11</sup> ha vist «pulmons humits» en casos de cirurgia esofàgica paraaòrtica en la qual, amb la resecció, foren interessats els pneumogàstrics o les seves branques.

#### METODOLOGIA

Foren enervats 53 gossos, utilitzant dues tècniques diferents: l'una, el «stripping pulmonar» bilateral, o preparació dels elements dels dos hílums pulmonars com si hom anés a fer una pneumonectomia bilateral, però sense seccionar res; l'altra, separant les estructures dels dos hílums del pla posterior, és a dir tallant tota connexió amb els troncs vagals i les cadenes simpàtiques (FONTANILLES i col·lab. 1970).<sup>17</sup> Els resultats foren idèntics amb tots dos mètodes.

A tots els animals morts els fou practicada necròpsia, i als supervivents els foren fetes biòpsies pulmonars per toracotomia a intervals variables.

23 animals sofriren exploracions espirogràfiques, sota anestèsia general abans de l'enerveció i immediatament després. Als supervivents crònics els foren repetits aquests estudis a intervals variables, que oscil·laren de 7 dies a 2 anys després de l'enerveció, també sota anestèsia general i en tots ells hom emprà un espiròmetre Boullitte N-2; cada mm de moviment de l'inscriptor sobre el tambor de registre corresponia a 20 cc.

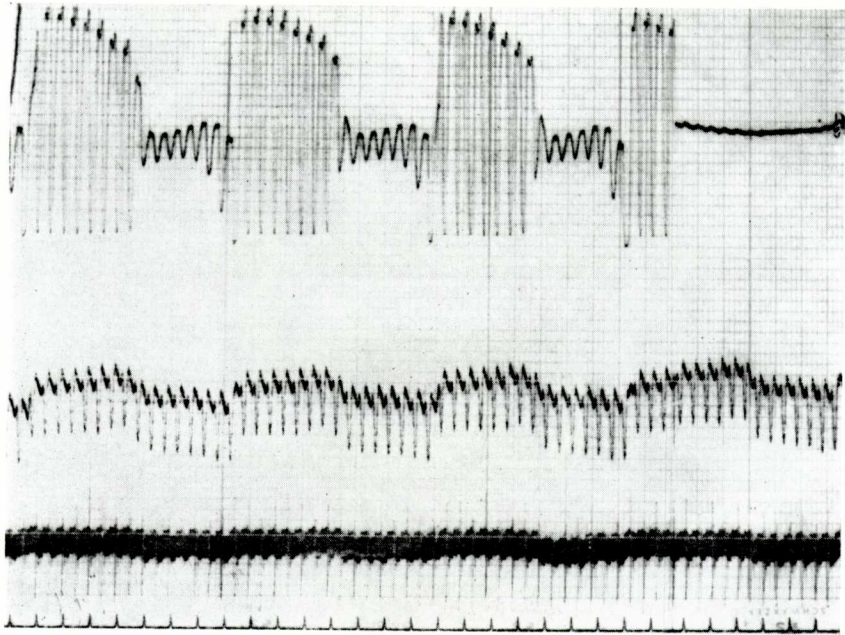


FIG. 4.—Inscripció a tres canals de l'EKG, pressió aòrtica i pressió a l'artèria pulmonar (de dalt a baix) en un gos enervat. Observeu les àmplies oscil·lacions de la pressió en l'artèria pulmonar, que corresponen a les profundes excursions respiratòries de la respiració de l'animal enervat.

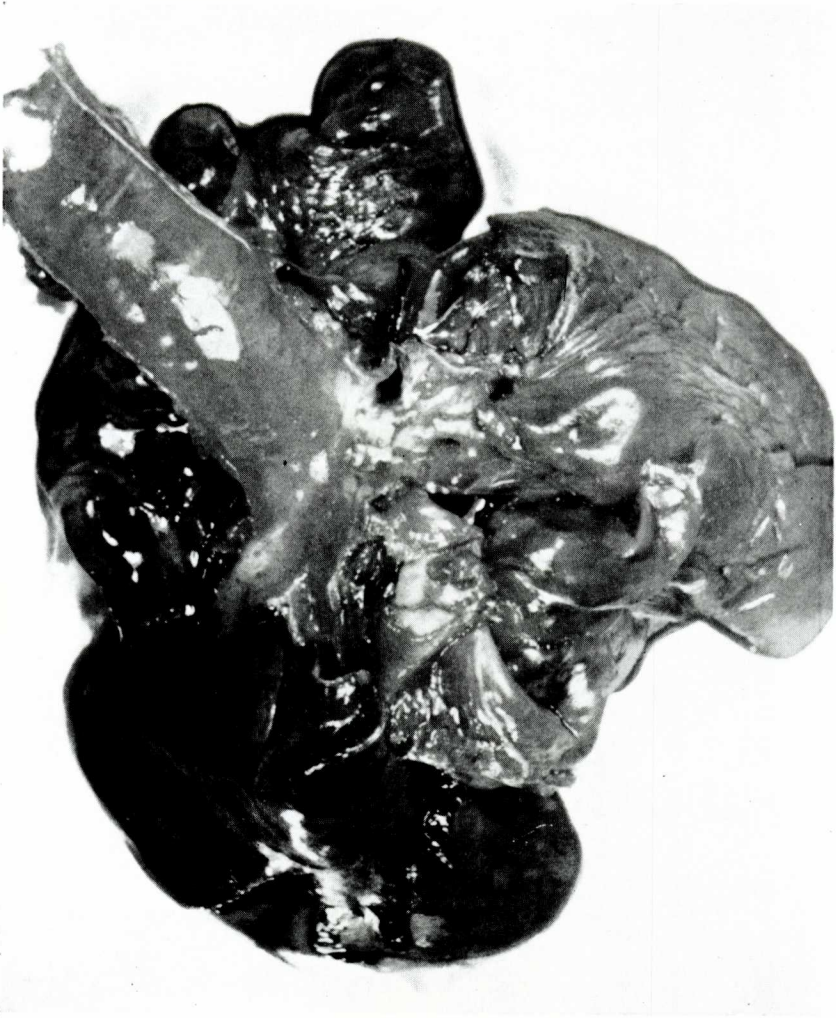


FIG. 5.—Necròpsia en un gos enervat 48 hores abans. Observeu la congestió dels pulmons i l'escuma fluïnt per la tràquea oberta.

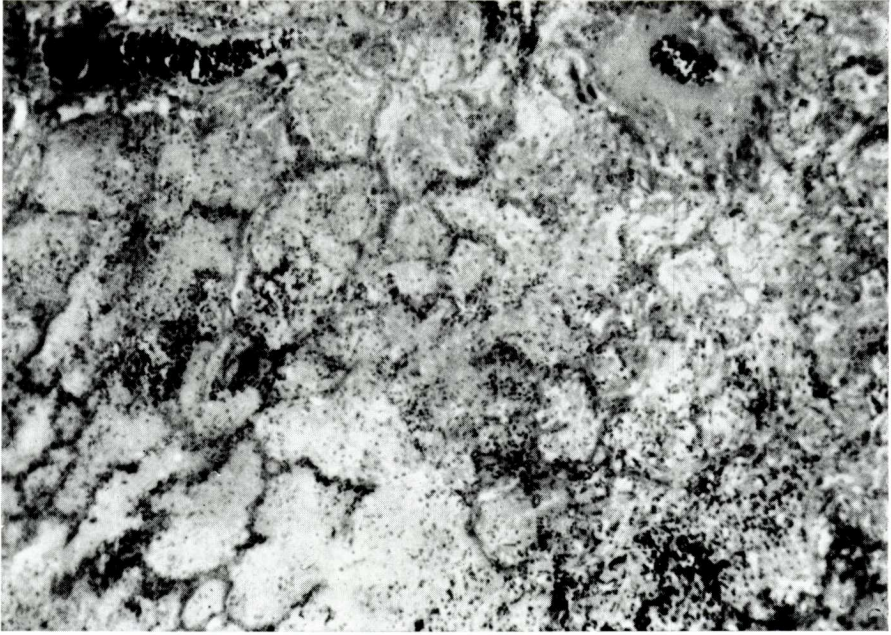


FIG. 6.— Imatge dels pulmons d'un gos enervat, a un augment mitjà: observeu les imatges característiques d'edema, congestió i hemorràgia

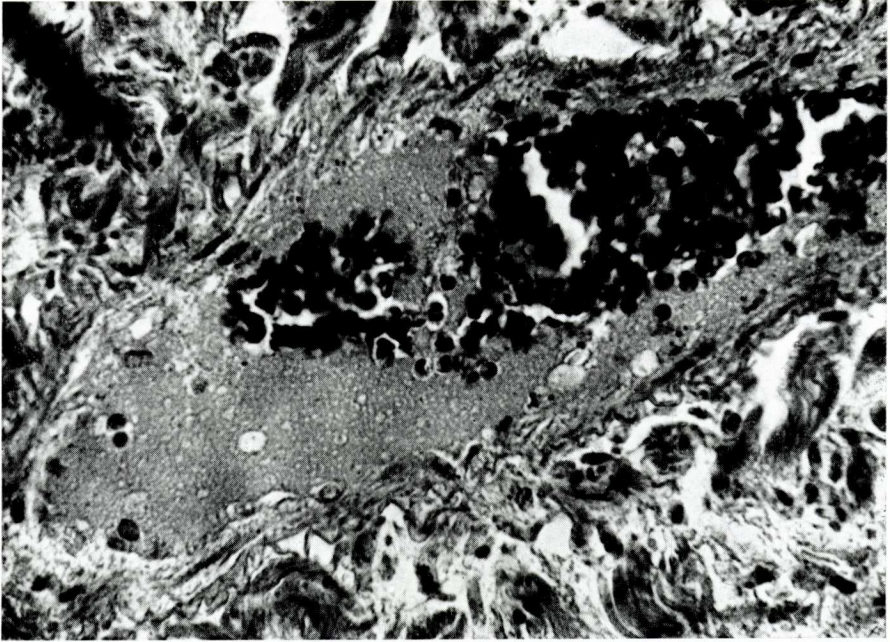


FIG. 7.— Imatge a gran augment del despreniment i distorsió de l'adventícia de la mitjana en la paret arterial pulmonar, en els pulmons d'un gos enervat

En els espirogrames hom mesurà la *duració de la inspiració* en relació amb tot el cicle respiratori, expressat en cinquenes parts del total del cicle respiratori. La *frequència* fou donada en respiracions per minut. L'*amplitud* fou expressada en mil·límetres del punt d'altura màxima del complex espiromètric. Hom estudià també la morfologia dels complexos respiratoris, que és completament diferent immediatament després de l'enervació o abans d'ella.

És molt difícil de prendre pressions correctes de l'artèria pulmonar en el gos endormit, toracotomitzat i connectat a un respirador. Les pressions del cercle menor segueixen paral·lelament les pressions del major. A més són fortament influenciades per la profunditat dels moviments respiratoris (respirador i d'enervació), fins i tot utilitzant pressions mitjanes. Malgrat aquestes limitacions, foren mesurades les pressions en artèria pulmonar en 15 animals, abans de l'enervació, immediatament després i una setmana després de l'experiment. Hom utilitzà electromanòmetres tipus Statham, Med.-Science, i el registre fou fet en un aparell Physiograph Schwarzer de 3 canals. Les pressions foren preses bé per punció directa de l'artèria pulmonar, bé mitjançant un catèter passat des de la vena femoral fins a l'artèria pulmonar. Ensenms hom controlà la pressió aòrtica.

## RESULTATS

37 animals presentaren una severa síndrome clínica. En 13, la síndrome fou moderada, i 3 no presentaren cap mena de síndrome. Aquests 3 darrers es trobaven entre els supervivents, i foren separats de l'estudi estadístic.

La síndrome clínica consistia en:

- a) Ritme respiratori lent.
- b) Augment de la profunditat de la respiració.
- c) Expulsió d'escuma per la boca, sovint tenyida de sang.
- d) Absència del reflex de la tos a les vies respiratòries baixes.
- e) Alteració de la morfologia del complex respiratori (fig. 1, 2 i 3).

33 animals moriren entre poques hores i 7 dies. 5 entre 7 dies i 30. 15 foren supervivents crònics. La mortalitat estava estadísticament relacionada amb la severitat de la síndrome clínica,  $\rho = 0,33634$ .

Alguns gossos continuaren escumejant per la boca, bé que l'escuma ja no era tenyida de sang, al cap d'un any de l'enervació. Malgrat això, tenien bon aspecte.



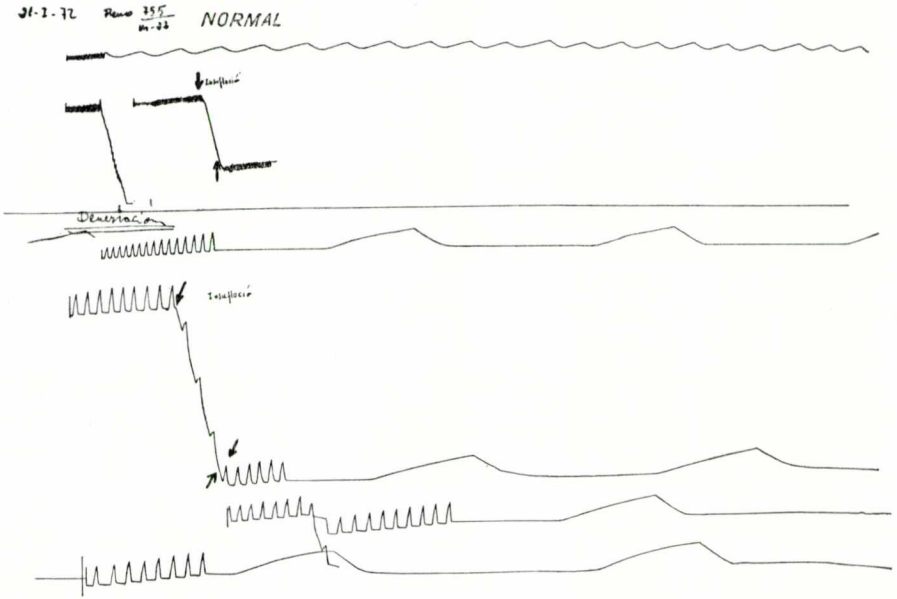


FIG. 1. — *Part alta*: Espirograma d'un gos normal, abans d'ésser enervat. Exploració del reflex de Hering-Breuer, per insuflació per un dels dos tubs d'un catèter d'intubació bronquial, mentre que per l'altre hom registra l'espirograma. Entre els dos punts de la insuflació s'inhibeix la respiració.

*Part baixa*: Espirograma d'un gos enervat. Observeu el característic ritme lent de l'animal d'experimentació. En explorar el reflex de Hering-Breuer, la respiració no s'inhibeix durant el temps de la insuflació.



FIG. 2. — Espirograma d'un gos normal. A l'esquerra, inscripció a la velocitat de 10 cm per minut; a la dreta, inscripció a 240 cm per minut.



FIG. 3. — Espirograma d'un gos enervat. A l'esquerra, inscripció a la velocitat de 10 cm per minut; a la dreta, inscripció a 240 cm per minut.

*Efecte immediat de l'enervació sobre l'espirograma*

La Taula I mostra els valors de la duració relativa de la inspiració, la freqüència respiratòria i l'amplitud de la respiració abans i després de l'enervació en els 23 gossos que foren estudiats espirogràficament. La mostra fou estadísticament significativa per a  $P < 0,01$ .

La Taula II representa els valors mitjans d'aquests tres paràmetres abans i després de l'enervació, i el percentatge de variació que ocorregué amb aquesta mostra. Les variacions observades foren estadísticament significatives per a  $P < 0,005$ .

*Valoració dels paràmetres espirogràfics produïts per l'enervació en el transcurs del temps*

Dels 23 gossos estudiats espirogràficament, 15 moriren la primera setmana, els 8 restants foren estudiats espirogràficament entre 7 i 30 dies, entre 30 i 180, i de 180 dies a 2 anys després de l'enervació. Les Taules III, IV, V i VI mostren l'evolució dels diferents paràmetres en el temps. Els resultats no han estat tractats estadísticament, per tal com la mostra no presentà una homogeneïtat i una extensió suficients. Malgrat això, l'observació dels resultats ens fa pensar que ocorre una normalització progressiva en la durada relativa de la inspiració, en la freqüència respiratòria i en la morfologia del complex respiratori. L'amplitud de la respiració no mostrà una tendència clara vers la normalització. El reflex de Hering-Breuer no reaparegué en cap dels nostres gossos que foren reexaminats.

L'efecte de l'enervació pulmonar en la possiblement alterada resposta bronquial a agents vasconstrictors, tals com l'acetilcolina i la histamina, serà l'objecte d'un nou estudi; no obstant això, ens agradaria d'avançar el fet que, en tots els supervivents crònics amb *pattern* respiratori normalitzat, tant l'administració d'acetilcolina per aerosol, com de la histamina endovenosa a les dosis emprades en els tests broncoconstrictors, produïren un retorn temporal a la morfologia espirogràfica del gos recentment enervat.

*Efectes sobre la pressió de l'artèria pulmonar*

En els 15 animals estudiats ens foren impossibles de demostrar elevacions en l'artèria pulmonar. Tanmateix, en el gos enervat, amb ritme respiratori lent i profund, hom pogué observar un augment de les pressions

dretes que coincidien amb la fase inspiratòria, però es regularitzaven en la fase expiratòria (fig. 4).

Tampoc les pressions dretes registrades hores o dies després de la intervenció no mostraren cap elevació significativa. En un animal agonitzant, un dia després de la intervenció, amb un edema pulmonar tremend, fou practicat un cateterisme dret i no poguérem trobar cap elevació de la pressió en l'artèria pulmonar, malgrat de conservar una pressió arterial normal.

En una sèrie paral·lela d'animals, en els quals, a més de l'envasament pulmonar, havia estat practicada la secció i reanastomosi d'una artèria pulmonar (5 casos) o de les dues artèries pulmonars (4 animals), hom pogué observar un augment important de les pressions dretes.

### *Resultats anatomo-patològics*

En l'autòpsia dels animals morts hom trobà uns pulmons tremendament congestionats, per la tràquea fluïa una escuma freqüentment tenyida de sang (fig. 5). En un animal fou trobada una gran dilatació de l'estómac, i en 3 altres hi havia hemotòrax, al qual hom hauria pogut atribuir la mort dels animals. No obstant això, també aquests presentaven en els pulmons les severes alteracions pulmonars característiques.

La imatge histopatològica és uniforme i característica, bé que el grau pot variar d'un animal a l'altre. Consisteix en edema, congestió i hemorràgia, i finalment pneumònia, si havia pogut transcórrer temps suficient (fig. 6).

En les tincions d'hematoxilina-eosina, però encara millor en les de blau d'Azan, hem pogut veure constantment un desprendiment de l'adventícia de la mitjana, precisament pel lloc per on passen les fibres nervioses. Les mateixes alteracions vasculars poden ésser vistes en el sistema capil·lar de la paret alveolar (fig. 7).

En les *biòpsies dels supervivents crònics*, els fenòmens inflamatoris aguts han desaparegut, excepte en els casos més recents. Amb una gran constància, però, les alteracions de la paret vascular persistiren, fins i tot en els casos més antics. En molts casos pogueren ésser vistes zones d'inflamació crònica i d'emfisema.

### DISCUSSIÓ

La vagotomia bilateral té un efecte espectacular sobre la respiració de l'animal, que es fa lenta i profunda. Sembla que l'animal d'experimentació inspi i expiri tota la seva capacitat vital en cada cicle respi-

ratori. Això és degut a la interrupció dels reflexos respiratoris del pulmó, dels quals el més important és el d'insuflació o Hering-Breuer I (COMROE 1967).<sup>10</sup> L'enervació bilateral del pulmó té els mateixos efectes (BALLINGER i col·lab. 1964)<sup>5</sup> (HAGLIN 1964)<sup>19</sup> (NAKAE i col·lab. 1967).<sup>25</sup>

En moltes ocasions l'animal mor, i es fa difícil de valorar fins a quin punt l'alteració de la morfologia respiratòria té influència sobre l'eficàcia de la ventilació i aquesta sobre la insuficiència respiratòria, que origina la mort de l'animal, pel fet que amb l'enervació es produeix alhora un edema pulmonar que per si sol també pot produir l'èxitus de l'animal per la mateixa causa.

ALICAN i col·lab. (1970),<sup>1</sup> atribueixen aquest edema a l'anòxia que ha sofert el pulmó en l'interval d'espera des que hom el treu fins que és reimplantat i irrigat del bell nou.

NIGRO i col·lab. (1964)<sup>26</sup> troben en el pulmó reimplantat una disminució del llit vascular que és reversible per injecció dins l'artèria pulmonar d'acetilcolina o tolazolina, i per tant ho atribueixen a un espasme vascular subsegüent a l'enervació. ALLGOOD i col·lab. (1968)<sup>3</sup> arriben al mateix resultat. BALLINGER i col·lab. (1964)<sup>5</sup> també trobaren un augment de la pressió en l'artèria pulmonar després de l'enervació. No obstant això, ni YEH i col·lab. (1962),<sup>38</sup> WILDEVUUR i col·lab. (1969),<sup>37</sup> LEMPERT i BLUMENSTOCK (1964),<sup>20</sup> MC. HILL i SHAW (1968)<sup>23</sup> ni nosaltres mateixos hi poguérem demostrar hipertensió pulmonar. VEITH i RICHARDS (1969)<sup>34</sup> consideren que la hipertensió pulmonar pot ésser deguda a una manca d'elasticitat a nivell de l'anastomosi.

STURM (1955)<sup>32</sup> considera que l'enervació pot produir una vasoparàlisi que seria la causa de la hiperèmia pulmonar amb la formació d'edema sanguinolent i ric en albúmina, i sobre el qual es formaria fàcilment una pneumònia secundària (*Vagus-pneumonie*), ajudada per l'absència del reflex tussigen en les vies respiratòries baixes.

El fet que aparegui edema de pulmó per la simple enervació, ens fa suposar que la seva patogènia està en relació amb alteracions del llit vascular, causades per la interrupció de la seva innervació. Aquesta és predominantment parasimpàtica en el pulmó, segons HIRSCH i KAISER (1969)<sup>21</sup> i NIGRO i col·lab. (1968),<sup>27</sup> i hom arriba al mateix resultat, tant si es produeix una vasoparàlisi *d'emblée* com si és secundària a l'anòxia consecutiva a la vasoconstricció inicial.

Únicament el 28 % dels nostres gossos enervats sobrevisqueren. Això explicaria que ha estat molt difícil d'obtenir supervivents en els auto-trasplantaments bilaterals del gos efectuats en un sol temps (ALICAN i col·lab. 1970).<sup>1</sup> En els nostres supervivents a l'enervació, la síndrome clínica retrogradà i els pulmons foren capaços de mantenir l'oxigenació malgrat les lesions anatomo-patològiques residuals, la qual cosa explica

que sigui molt més fàcil d'obtenir èxits amb la reimplantació bilateral en dos temps, per tal com el pulmó hauria recuperat una gran part de la seva capacitat funcional (LAMPERT i BLUMENSTOCK 1964).<sup>30</sup> Aquest fet seria superposable a la pràctica de la reimplantació més pneumonectomia contralateral retardada (WILDEVUUR 1968),<sup>30</sup> o bé si aquesta és duta a terme de forma escalonada (MC. HILL i SHAW 1968).<sup>23</sup>

L'edema pulmonar pot ésser també degut a la *pèrdua de surfactant*, que també és produïda en l'enervació pulmonar, per tal com aquesta interfereix amb la funció cel·lular. CLEMENTS (1926)<sup>9</sup> demostrà que el surfactant és alliberat pels pneumòcits subjacents a la membrana cel·lular, que el contenen en forma de grànuls. En el cobai aquests grànuls desapareixen a les poques hores d'haver estat duta a terme una vagotomia, i finalment l'animal mor d'edema pulmonar. AMIRANA i col·lab. (1968)<sup>4</sup> descriuen alteracions en l'elaboració del surfactant en els pulmons reimplantats. D'una altra banda, WALDHAUSEN i col·lab. (1965)<sup>35</sup> trobaren valors normals en el surfactant, després de la reimplantació pulmonar uni- o bilateral.

Les alteracions del *pattern* respiratori i la pèrdua del reflex de Hering-Breuer són degudes a la interrupció dels reflexos pulmonars (COMROE 1967).<sup>10</sup>

Les opinions dels autors sobre l'existència d'una reinnervació són contradictòries. PORTIN i col·lab. (1960),<sup>28</sup> en un gos que sobrevisqué 35 mesos després d'un autotrasplantament unilateral, observaren una regeneració nerviosa a nivell de la línia de sutura, bé que el reflex de Hering-Breuer no reaparegué. LOWELL-SECRETIST i col·lab. (1967),<sup>22</sup> en una sèrie de 14 gossos estudiats periòdicament després de l'autotrasplantament unilateral del pulmó, en un període que oscil·là entre 4 i 57 mesos, trobaren en 6 animals l'evidència del retorn del Hering-Breuer, en un d'ells ja al setè mes, i d'això deduïren que la reinnervació pulmonar és possible ERASLAN i col·lab. (1966),<sup>14</sup> en una sèrie de 7 gossos estudiats 18 mesos després de la reimplantació, demostraren l'existència de regeneració nerviosa a partir dels 6 mesos, la qual, però, fou únicament anatòmica, puix que no reaparegueren mai ni els reflexos de Hering-Breuer ni el reflex tussigen. DE WET LUBBE i col·lab. (1971)<sup>13</sup> opinen que no es possible encara de decidir fins a quin punt és factible la reinnervació després de la neurotomia. ALICAN i col·lab. (1970)<sup>1</sup> —així com CACHERA<sup>8</sup> i nosaltres mateixos— creuen que després de la reimplantació o enervació bilateral es produeix un període crític, que potser no excedeix de 48 hores, però que podria ésser evitat si la reimplantació o enervació fos feta en dues etapes.

En enervar els pulmons de l'animal d'experimentació, es produeixen les alteracions espirogràfiques que hem descrit i es perd el reflex de Hering-

Breuer. Seria, possiblement, un bon paràmetre, per a controlar una probable reinnervació amb recuperació funcional, l'estudi continuat del *pattern* respiratori juntament amb l'exploració del Hering-Breuer. En aquest respecte hem pogut comprovar que, després d'un temps d'haver estat practicada l'enervació, la morfologia espirogràfica tendeix a recuperar el seu *pattern* normal. També tendeixen a llurs valors normals la duració relativa de la inspiració i la freqüència respiratòria. Això podria ésser explicat, bé per l'existència d'una certa reinnervació, bé per l'aparició d'un nou ordre en el qual participaria una regulació nerviosa local, instaurada després d'un cert període de desorientació un cop duta a terme la neurotomia.

BLUMKE i collab. (1969)<sup>7</sup> observaren amb l'ultramicroscopi que les cèl·lules nervioses dels plexes locals en el pulmó reimplantat no solament no estaven atrofiades, sinó que exhibien un metabolisme normal. D'altra banda, NIGRO i collab. (1968),<sup>27</sup> amb el microscopi convencional, neguen categòricament aquesta possibilitat. DELLA BELLA (1971)<sup>12</sup> defensà la idea que a nivell bronquial podria existir un plexe nerviós intrínsec, mitjançant el qual seria duta a terme preferentment la regulació simpàtica i parasimpàtica, i demostrà que després de la vagotomia aquest plexe podia ésser activat o inhibit.

Nosaltres ens inclinem per la tesi de BLUMKE i DELLA BELLA, pel fet que en els nostres supervivents la normalització de *pattern* espirogràfic no fou acompanyat mai del retorn del Hering-Breuer. També és significatiu, al nostre entendre, que el paràmetre que mostra menys tendència cap a la normalització en els nostres animals supervivents, és l'amplitud de la respiració. Aquest és el paràmetre que més lligat hauria d'estar amb la integritat del Hering-Breuer; integritat molt problemàtica, per tal com amb la nostra tècnica quirúrgica hom no procedeix a la reconstrucció dels filets nerviosos, tant aferents com eferents al pulmó. Per tot això, hem d'acceptar l'existència d'alguna estructura local que faci algun paper en la nova regulació de la respiració, que podríem identificar amb un plexe nerviós del tipus que descriu DELLA BELLA, pel fet que mitjançant l'administració d'acetilcolina per aerosol, o d'histamina per via endovenosa, reapareix el *pattern* espirogràfic d'enervat durant un lapse relativament curt, que nosaltres identifiquem amb el temps d'actuació d'aquests fàrmacs sobre el plexe nerviós local. Sobre aquest darrer es reproduí un estat de disregulació semblant al que existia abans del retorn a la morfologia espirogràfica normal, el qual persisteix fins que s'esgota l'efecte de les esmentades drogues.

## BIBLIOGRAFIA

1. ALICAN, F.; MUKKADER, C.; ISIN, E., i HARDY, J. D. — *One Stage Replantation of Both Lungs in the Dog*. «J. A. M. A.», 215, 1301 (1970).
2. ALICAN, F., i HARDY, J. D. — *Lung Reimplantation*. «J. A. M. A.», 183, 849 (1963).
3. ALLGOOD, R. J.; EBERT, P. A., i SABISTON, D. C. — *Immediate Changes in Pulmonary Hemodynamics Following Lung Transplantation*. «Ann. Surg.», 167, 532 (1968).
4. AMIRANA, M. R.; ROHMAN, M.; OKA, M.; KIKKAWA, Y.; GUEFT, B., i STATE, D. — *Functional and Pathological Changes in the Reimplanted Lung*. «Surg. For.», 15, 177 (1968).
5. BALLINGER, B. F.; SCICCHITANO, L. P.; BARANSKY, E. J., i CAMISHON, R. C. — *The Effects of Pulmonary Denervation*. «Surgery», 55, 574 (1964).
6. BARNES, B. A.; FLAX, M. H.; BURKE, J. F., i BARR, G. — *Experimental Autografts in the Dog*. «Morphological Studies», 1, 351 (1968).
7. BLUMKE, S.; RODE, J.; MIEDORF, H. R.; NASSERI, M.; EISELE, R.; STEDLER, K., i BUECHERL, E. S. — *Der Peribronchiale Nervenplexus in Reimplantierten Hundenlungen*. «Beitr. Anat. Path.», 138, 272 (1969).
8. CACHERA, J. P. — *Technique simplifiée pour la greffe expérimentale du bloc cardiopulmonaire dans le chiot*. III Curs Tècnica Quirúrgica dels Transplantaments, 14 maig 1972.
9. CLEMENTS, J. A. — *Surface Phenomena in Relation to Pulmonary Function*. *Physiologist*, 5-11 (1962).
10. COMROE, J. H., jr. — *Fisiología de la respiración*. Cap. VIII, 71. México. Edit. Interamericana, 1967.
11. CURTO, J. — *Problemas de la neoplasia para-aórtica del esófago*. 18 Curso de Recientes Avances en Cirugía, 25 març 1969.
12. DELLA BELLA-FERRARI, V. — *Nuova ipotesi relazionata colla regolazione dell'attività motora bronchiale*. Internat. Sympos. sobre la secreció bronquial i la teràpia inhalatòria. Torremolinos, 26-27 febrer (1971).
13. DE WET LUBBE, J. J.; BARNARD, P. M.; WHITE, J. J., i LOETTER, M. G. — *Autotransplantation Studies of the Lung in the Cape Baboon*. «South Afr. Med. Jour.», 13, 280 (1971).
14. ERASLAN, S., i HARDY, J. D. — *Differential Division of Hiliar Tissue: Effect upon Lung Function in the Dog*. «Dis. of Chest.», 54, 449 (1966).
15. ERASLAN, S.; HARDY, J. D., i ELLIOT, R. L. — *Lung Replantation: Respiratory Reflexes, Vagal Integrity and Lung Function in the Dog*. «Jour. Surg. Res.», 6, 383 (1966).
16. FABER, L. T.; SCAFFA, A. L.; PEVSNER, P. H., i BEATTIE, E. J. — *The Immediate and Long Term Physiological Function of Bilateral Reimplanted Lungs*. «Jour. Thor. & Cardiovasc. Surg.», 50, 761 (1965).
17. FONTANILLES, C.; BARO, X.; LEÓN, C., i REVENTÓS, J. — *Denervación pulmonar bilateral por una única toracotomía derecha*. «Enf. Tórax», 20, 285 (1971).
18. GRINNAN, G. L.; GRAHAM, W. H.; CHILDS, J. W., i LOWER, R. R. — *Cardio-pulmonary homotransplantation*. «Our. Thor. & Cardiovasc. Surg.», 60, 609 (1970).
19. HAGLIN, J. J. — *Comparative Study of Reimplantation of the Lung in the Dog and in the Kenya Baboon*. Tesi. Univ. Minnesota (1964).
20. LAMPERT, N., i BLUMENSTOCK, D. A. — *Survival of Dogs after Bilateral Reimplantation of the Lungs*. «Surg. Forum», XV, 179 (1964).
21. HIRSCH, E. F., i KAISER, G. C. — *The Innervation of the Lung*. Cap. VI, 64 (1969).
22. LOWELL-SECRET, W., i TRUMMER, M. J. — *Nerve Regeneration Following Lung Transplantation*. «Ann. Thor. Surg.», 4, 125 (1967).

23. MC. HILL, P., i SHAW, K. M. — *Long Term Survival of Dogs after Experimental Pulmonary Reimplantation and Staged Contralateral Pneumonectomy*. «Thorax», 23, 408 (1968).
24. METRAS, H. — Comunicació personal (1956).
25. NAKAE, S.; WEBB, W. R.; THEODORIDES, T., i SUGG, W. L. — *Respiratory Function Following Denervation in Dog, Cat and Monkey*. «Surg. Gyn. and Obstet.», 1285 (1967).
26. NIGRO, S. L.; EVANS, R. H.; GAGO, O., i ADAMS, W. E. — *Altered Physiology of the Pulmonary Vascular Bed. A Factor in Decreased Function of the Reimplanted Lung*. «Dis. of Chest», 46, 317 (1964).
27. NIGRO, S. L.; HIRSCH, E. F.; RAMS, J. J.; HAMOUDA, F., i ADAMS, W. E. — *The Innervation of the Mammalian Lung. Regression of the Intrinsic Nerves and others Sequelae in the Reimplanted Lung*. «Arch. Surg.», 96, 138 (1968).
28. PORTIN, B. A.; RASMUSSEN, G. R.; STEWART, J. D., i ANDERSEN, M. N. — *Physiological and Anatomical Studies 36 Months after Successful Replantation of the Lung*. «Jour. Thor. & Cardiovasc. Surg.», 39, 380 (1960).
29. SHAW, K. M., i BURTON, N. A. — *Experimental Pulmonary Reimplantation*. «Thorax.», 19, 180 (1964).
30. SLIM, M. C.; YACUBIAN, H. D.; WILSON, J. L., i RUBIEZ, G. A. — *Successful Bilateral Reimplantation of Canine Lungs*. «Surgery», 55, 676 (1964).
31. SPENCER, H., i LEOF, D. — *The Innervation of the Human Lung*. «Jour. Anat.», 98, 599 (1964).
32. STURM, A. — *Die Klinische Pathologie der Lunge in Beziehung mit dem Vegetativen Nervensystem*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart (1948). Edició castellana revisada. Edit. José Janés. Barcelona (1955).
33. TRUMMER, M. J. — *Experimental Transplant of the Lung*. «Collective Review. Ann. Thor. Surg.», 1, 203 (1965).
34. VEITH, F. J., i RICHARDS, K. — *Mechanism and Prevention of Pulmonary Hypertension in Autografted and Allografted Lungs*. «Science», 163, 699 (1969).
35. WALDHAUSEN, J. A.; GIAMMONA, S. T.; KILMAN, J. W., i DALY, W. J. — *Effect of Transplantation of Canine Lung on Pulmonary Compliance and Surfactant*. «J. A. M. A.», 191, 130 (1965).
36. WALDHAUSEN, J. A.; DALY, W. J.; BAEZ, M., i GIAMMONA, S. T. — *Physiologic Changes Associated with Autotransplantation of the Lung*. «Ann. of Surg.», 165, 580 (1967).
37. WILDEVUUR, C. R. N.; HEEMSTRA, H.; TAMMELING, G. J.; HILVERING, C.; BOUMA, H. G. D.; HOOR, F. T.; SCHERPENISSE, L. A.; KLEINE, J. W.; ORIE, N. G. M., i VAN DER HEIDE, H. N. N. — *Long Term Observation of the Changes in Pulmonary Artery Pressure after Reimplantation of the Canine Lung*. «Jour. Thor. & Cardiovasc. Surg.», 56, 799 (1968).
38. YEH, J. J.; ELLISON, L. T., i ELLISON, R. G. — *Functional Evaluation of the Autotransplanted Lung in the Dog*. «Amer. Journ. of Resp. Disas.», 86, 791 (1962).