

VÍCTOR GAITÁN GALARZA  
J. R. CORTÉS CARRANZA  
JOSÉ CÉSAR LÓPEZ FRANCO

AUTOTRANSPLANTE  
EXPERIMENTAL DE  
PULMON\*

DESDE HACE mucho tiempo se han realizado trabajos encaminados a sustituir un órgano por otro. Se han ideado técnicas muy diversas según el tejido u órgano de que se trate: transfusiones sanguíneas.<sup>1</sup> trasplantes de pulmón, de riñón, injertos de piel, hueso, córnea, etc.

De quince años a la fecha<sup>2</sup> se ha estudiado la posibilidad de sustituir un pulmón por otro; *Hardy y cols.*<sup>3</sup> comunicaron el primer caso de trasplante de pulmón en un individuo de 58 años de edad quien padecía cáncer de ese órgano; aunque la operación fue un éxito, el enfermo falleció a los 18 días por insuficiencia renal aguda.

Se han realizado muchos trabajos en perros y se ha demostrado que un pulmón homotransplantado funciona de manera regular hasta por 35 meses, en los experimentos de *Nigro y cols.*<sup>4</sup>

Son muchos los problemas que presenta este difícil procedimiento; *Limberg*<sup>5</sup> atribuye sus fracasos a la denervación pulmonar, ya que los perros que utilizó no reanudaron la función respiratoria por interrupción de los impulsos de los quimiorreceptores.

*Howard y Webb*, en su trabajo experimental con perros aseguran que la denervación pulmonar tare como consecuencia una interrupción de la función respiratoria.<sup>6</sup>

Sin embargo, *Gaitán y cols.*<sup>7</sup> en un estudio realizado en perros, demostraron que la denervación del hilio pulmonar no produce cambios morfológicos ni funcionales apreciables clínicamente, y que por el contrario, evita lesiones contralaterales de origen neurogénico, demostradas en otros experimentos por ellos mismos.<sup>8</sup>

\* Unidad de Patología, Facultad de Medicina, UNAM. Sanatorio de Hui-pulco. México 22, D. F.

*Alican y Hardy*<sup>2</sup> presentaron sesenta y ocho casos de reimplantación en perros; de ellos treinta y cinco murieron por trombosis de las venas pulmonares, los treinta y tres restantes se reoperaron y distribuyeron en cuatro grupos. Se practicó neumonectomía contralateral al primer grupo; reimplantación contralateral al segundo grupo; ligadura de la arteria pulmonar contralateral al tercer grupo, y lobectomía contralateral múltiple al cuarto grupo.

El primer y el segundo grupos presentaron respiración retardada y profunda, los animales fallecieron antes de 24 horas por edema pulmonar; el tercero y cuarto grupos no registraron anomalías respiratorias y fallecieron más tardíamente por la misma causa.

La mayoría de los autores han empleado técnicas similares en sus trabajos experimentales de transplante de pulmón. Se han usado perros de constitución mediana a los que previa asepsia, antisepsia y anestesia general se practica toracotomía por medio de una incisión lateral en el quinto espacio intercostal izquierdo. Se hace hemostasia cuidadosa, se localiza el hilio pulmonar y se disecan las venas pulmonares, la arteria pulmonar y el bronquio principal; se coloca una pinza de Pott en el bronquio y se corta.

Enseguida se trata igual la arteria pulmonar, así como las venas pulmonares que se ocluyen con pinzas de Pot. Una vez separado el pulmón, se irriga con solución salina heparinizada a una temperatura de 10° C. a través de la arteria pulmonar retornando el líquido por las venas pulmonares.

Posteriormente se reimplanta el pulmón suturando los cabos bronquiales con seda de cinco ceros los vasos se unen con puntos separados usando seda de cinco ceros, se revisan las suturas y se cierra el tórax.

Se inyectó heparina a razón de 1 mg. por kilogramo de peso desde el principio de la operación.

#### MATERIAL Y MÉTODO

Se seleccionaron treinta perros entre 17 y 24 kilos de peso, clínicamente sanos, a los cuales se les practicó previamente biometría, química sanguínea y tiempo de coagulación como pruebas preoperatorias. Estos animales fueron aislados durante tres días antes de la intervención para tenerlos en observación en jaulas previamente desinfectadas.

A todos se les aplicó anestesia general con pentobarbital sódico a razón de 0.22 mg. por kilogramo de peso por vía endovenosa, y man-

tenimiento con el mismo anestésico y oxígeno administrado por método semiabierto por vía endotraqueal.

En todos los casos se administró suero glucosado por vía endovenosa sistemáticamente desde antes de la iniciación de la anestesia.

La técnica quirúrgica fue la siguiente: Incisión de la piel en el cuarto espacio intercostal, abarcando la cara lateral izquierda del tórax. Hemostasia con pinzas y ligadura con hilo número cuarenta. Separación de fibras musculares del dorsal ancho; posteriormente, por el mismo procedimiento, separación de los haces musculares del serrato mayor para poner al descubierto los músculos intercostales externos, que fueron seccionados con bisturí a nivel del borde superior de la quinta costilla, generalmente quinto con la pleura parietal hasta llegar, por atrás, a la articulación costovertebral, y por delante a tres centímetros del esternón. Terminado este tiempo se hizo hemostasia de los vasos sangrantes y se procedió a poner segundos campos de manta y separador de Finochieto.

Una vez dentro de la cavidad torácica, se hizo siempre exploración para descartar anomalías que pudieran interferir con el procedimiento quirúrgico.

Descartada esta posibilidad, se liberó en todos los casos el lóbulo inferior de su pliegue pleural inferior, por medio de sección con tijeras para continuar por esa misma vía con la disección de la vena pulmonar del lóbulo inferior hasta llegar a su entrada al pericardio, momento en el cual éste fue seccionado al alrededor de la vena para ponerla al descubierto hasta la entrada en la aurícula izquierda en toda su circunferencia.

En seguida se procedió a la disección cuidadosa de la vena pulmonar media y anterior con sus supernumerarias en los casos que las presentaron, también hasta descubrir toda su circunferencia hasta la entrada en la aurícula izquierda. Siempre se procuró despegar bien todas las venas de la cara anterior del bronquio correspondiente hasta llegar a liberar la aurícula izquierda en su totalidad.

La arteria pulmonar izquierda fue disecada hasta su desembocadura de la arteria pulmonar principal. En todos los casos se seccionó el repliegue pericardio para liberar en su mayor extensión dicho vaso.

Una vez terminada la disección de los vasos se procedió a la disección del bronquio izquierdo en su cara posterior hasta el nivel de la bifurcación de la tráquea, para lo cual se pinzaron y seccionaron los vasos bronquiales y los filetes nerviosos del neumogástrico y simpático,

que a ese nivel entran en la pared bronquial y se les ligó con hilo número cuarenta.

Ya liberado el bronquio, se le aplicó una pinza Bulldog inmediatamente por debajo de la bifurcación de la tráquea para impedir la salida de oxígeno dado por vía endotraqueal, y se seccionó el bronquio izquierdo a 1 cm. por debajo de la pinza. (Fig. 1).

A partir de este momento, se administró oxígeno cada tres a cinco minutos al pulmón izquierdo, a través de una sonda conectada directamente al bronquio seccionado en forma independiente del oxígeno administrado al perro por vía endotraqueal.

Diez minutos antes de la sección de los vasos pulmonares, se administró al perro por vía endovenosa, heparina a razón de 100 U. por kilogramo de peso.

En todos los animales se probó la pinza de Zatinzky más apropiada para el bloqueo de las venas pulmonares, lo cual se logró tomando la mayor parte de la aurícula izquierda (Fig. 2) esta pinza se dejó en su sitio, sin cerrar, hasta localizar el sitio más adecuado para la oclusión de la arteria pulmonar, la cual se hizo con pinza de bulldog en su desembocadura de la arteria pulmonar principal.

Logrado esto, se cerró primero la pinza de la arteria pulmonar y en seguida la de la aurícula. Se pusieron dos puntos de referencia en la arteria pulmonar y en aurícula, respectivamente, y se seccionó entre estos dos puntos y la pinza.

En esta forma se separó el pulmón en su totalidad para perfundirlo durante diez minutos aproximadamente, inyectando suero glucosado al 5% a temperatura de congelación con heparina en la cantidad de 2000 U. en 500 ml. La perfusión se realizó a través de la arteria pulmonar hasta lograr la salida del suero sin sangre por las venas, momento en el cual el pulmón tomó una coloración completamente blanca.

Al mismo tiempo se estuvo administrando oxígeno intermitentemente al pulmón a través del bronquio seccionado (Fig. 3).

En seguida se regresó el pulmón a la cavidad torácica y se procedió a la sutura de la aurícula, para lo cual se hizo un surjete continuo con puntos evaginantes en toda la circunferencia con seda atraumática, tres ceros.

Se suturó la arteria con seda cuatro ceros en la misma forma. Una vez terminada la sutura de la aurícula y de la arteria, se abrió primero la pinza de la aurícula y se hizo hemostasia en los puntos

sangrantes. En seguida se abrió la pinza de la arteria pulmonar haciendo hemostasia por comprensión, y después, con puntos, en los sitios de mayor hemorragia.

Durante todo el tiempo de la reimplantación del pulmón se administró oxígeno al pulmón a través del bronquio seccionado. Logrado este tiempo se procedió a la sutura del bronquio con seda dos ceros en surjete continuo e invaginante. Una vez terminada esta sutura se quitó la pinza de bulldog que impedía el paso de aire hacia el bronquio izquierdo, con lo cual se reinició la oxigenación de ese pulmón, por la vía natural. Se comprobó la ausencia de fugas de aire y se puso un toque de talco estéril sobre la sutura bronquial.

Desde este momento se comprobó la eficiente entrada de oxígeno al pulmón, el paso de sangre a través de la sutura de la arteria pulmonar y la coloración del pulmón que volvió a ser de color rojo pálido.

Se hizo aseo de la cavidad, hemostasia de los puntos sangrantes, se aplicó penicilina 400,000 U. en polvo y una sonda de Nelaton No. 30 por transfixión a nivel de quinto espacio intercostal que fue conectada a un aparato de succión.

Se suturó la pared en un plano costal con hilo número diez, otro plano muscular con hilo número cuarenta, y piel con hilo número diez. Antes del cierre total de la cavidad torácica se procuró mantener totalmente descolapsados los pulmones.

Antes de mandar al animal a la perrera se le vigiló hasta su recuperación, tiempo en el cual se le inyectó por vía intramuscular 400,000 U. de penicilina G. procaínica<sup>17</sup> y 0.5 mg. de atropina.

En todos los casos se procuró mantener el tiempo de coagulación arriba de 15 minutos haciendo estas determinaciones junto con el hematocrito cada 30 minutos.

Se inyectó diariamente durante ocho días 400,000 U. de penicilina G. procaínica y 1 mg. de atropina por vía intramuscular, y por vía oral se administró tromexán a razón de 3.5 mg. por kilogramo de peso.

Se aplicó succión torácica intermitente durante una hora, cada doce horas el primer día del postoperatorio y cada veinticuatro horas los cuatro días siguientes.

Se determinó el hematocrito y tiempo de coagulación, diariamente; cuando el hematocrito era menor de 40 mm., se administró sangre por vía endovenosa. Cuando el tiempo de coagulación fue menor de 15 minutos se inyectó 2 ml. de heparina (200,000 U.) por vía endovenosa<sup>14</sup>

A todos los animales se les practicó la necropsia el día de su muerte, con especial atención a los órganos torácicos, se hizo la disección minuciosa con el fin de no modificar el estado de las suturas vasculares o de trombos en los casos que estos pudieran presentarse.

Los pulmones se perfundieron con solución de formalina al 10% y al igual que los demás tejidos se mantuvieron en fijación durante cinco días, después de los cuales se hicieron los cortes necesarios, que fueron teñidos con hematoxilina-eosina.

### RESULTADOS

Podemos observar que de los treinta animales operados solamente uno murió durante el transoperatorio. (Tabla I)

TABLA I

Muertes en el transoperatorio	1
„ antes de las 24 horas	7
„ „ de los 2 días	12
„ „ de los 3 días	2
„ „ de los 4 días	2
„ „ de los 5 días	2
„ „ de los 7 días	2
„ „ de los 9 días	1
„ „ a los 18 días	1
<i>Total</i>	30

Las causas de muerte serán presentadas después de los datos de necropsia. Por ahora basta señalar que la mayoría de los animales, diecinueve en total, fallecieron entre las veinticuatro y cuarenta y ocho horas, descendiendo el número de muertes progresivamente hasta llegar a la máxima sobrevivida que fue de dieciocho días (Fig. 4).

Los estudios postmortem reportaron que de los treinta animales utilizados en este experimento ocupó el primer lugar la oclusión total de la anastomosis de la arteria pulmonar por trombosis en 10 casos; (Tabla II) habiendo seguido en frecuencia la oclusión total de la vena pulmonar por trombos con seis casos.

TABLA II

Anastomosis arterial ocluida totalmente por trombos	10
Anastomosis venosa ocluida totalmente por trombos	6
Anastomosis arterial ocluida parcialmente por trombos	1
Anastomosis venosa ocluida parcialmente por trombos	1
Líquido sanguinolento en tráquea	3
Desgarro de la anastomosis de la arteria pulmonar	1

Un caso solamente se encontró de oclusión parcial por trombos en la arteria pulmonar, y un caso igualmente de oclusión parcial por trombos en las anastomosis de la vena pulmonar. Se encontró líquido sanguinolento en la tráquea en tres animales, y por último se encontró un caso de desgarro de la anastomosis de la arteria pulmonar en un perro que murió en el transoperatorio, el cual podemos considerar como el único accidente quirúrgico.

## CAUSAS DE MUERTE

Como quedó indicado, cada uno de estos perros fue sometido a rigurosa autopsia momentos después de su muerte; todas las defunciones fueron espontáneas. (Tabla III).

Las autopsias practicadas a estos animales reportaron que la principal complicación que los llevó a la muerte fue el infarto pulmonar en 13 casos, que representan un 43.33%; la bronconeumonía ocupó el segundo lugar con 7 casos, 23.33%; el edema pulmonar generalizado ocupó el tercer lugar con 6 casos, 20%; por anemia fallecieron 2 perros, uno durante el transoperatorio y el otro durante las primeras 24 horas, representando un 6.67%; en dos casos no se logró definir la causa de la muerte, 6.67%.

TABLA III

<i>Diagnóstico</i>	<i>No. de casos</i>	<i>%</i>
Infarto pulmonar	13	43.33
Bronconeumonía	7	23.33
Edema pulmonar	6	20.00
Anemia aguda	2	6.67
Causa desconocida	2	6.67

## COMENTARIO

El trasplante de órganos ha sido motivo de estudio por muchos aspectos, bien sea con el fin de utilizar la poeración como rutina para el tratamiento de algunos padecimientos o bien como tema de experimentación para mejorar las técnicas que pueden ser empleadas en beneficio de los pacientes que ameriten este tipo de intervenciones.

El único medio de lograr un conocimiento de los problemas que esto representa, es logrando una experiencia propia basada en los conocimientos de otros autores<sup>2, 3, 4, 5, 6, 7, 18, 19, 20</sup>.

Es además importante el conocimiento primario de los factores fisiopatológicos relacionados con el traumatismo que ocasiona esta intervención. Y así vemos que *Liemberg*,<sup>5</sup> atribuye a la denervación pulmonar la falta de éxito en sus trasplantes; en cambio *Gaitán y cols.*<sup>7, 8</sup>, han demostrado con sus trabajos que por el contrario, esta interrupción de la inervación en lugar de ser perjudicial puede ser benéfica.

*Sharma, y cols.* en 31 perros operados, lograron ocho sobrevivientes entre 36 y 263 días. En estos animales no encontraron diferencia de la tasa de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> inspirado y espirado, entre el pulmón operado y el contralateral<sup>14</sup>.

En los estudios histopatológicos hechos entre los 25 y 140 días solamente encontraron un ligero engrosamiento de las membranas alveolares, fibrosis peribronquial y congestión. Estos cambios no fueron observados en los estudios hechos entre los 142 y 225 días.

En relación con nuestros resultados podemos concluir que el procedimiento quirúrgico afortunadamente no es muy complicado y que puede estar al alcance de cualquier centro hospitalario que cuente con equipo físico y humano para cirugía de tórax.

Aun cuando el tratamiento en humanos por ese método está al alcance de muchos centros hospitalarios el riesgo y los traumatismos quirúrgicos son muy severos por lo cual pensamos que, con base en una experiencia previa, estos inconvenientes se pueden allanar con absoluta seguridad<sup>19</sup>.

Es de hacer notar que en este trabajo solamente tuvimos un caso de muerte por accidente quirúrgico, lo cual comprueba lo antes dicho.

Observamos que en la mayoría de los casos la sutura a nivel de la aurícula es fácil, siendo este tejido bastante resistente para su manipulación (Fig. 5). En ocasiones la arteria pulmonar es la que pre-

senta menos resistencia para la sutura. De los treinta perros operados en este experimento solamente tres animales sufrieron desgarro de la sutura de la arteria pulmonar, lo que dio un porcentaje de 10, no habiendo sido de importancia este accidente que se resolvió con puntos de sutura adicionales. (Fig. 6).

La sutura del bronquio no presentó dificultades (Fig. 7) y la fuga de aire no fue problema, ya que en los casos que se presentó fue de poca cuantía, y se contrarrestó con aspiración intermitente.

Pensamos que lo más importante en este tipo de cirugía son los cuidados postoperatorios inmediatos, que es en donde tuvimos el mayor número de defunciones; podemos señalar como errores, aun cuando estos sean por falta de medios: la falta de vigilancia continua de estos animales en sitios adecuados, ya que no pudimos observar y vigilar con mayor frecuencia la coagulación de la sangre, la aspiración continua, el shock postoperatorio. No pudimos evitar las causas más frecuentes de muerte que fueron el infarto pulmonar y la bronconeumonía.

En los dos casos de muerte por causa desconocida dentro de las primeras 24 horas suponemos que fue por shock postoperatorio tardío.

Las lesiones anatomopatológicas más frecuentemente encontradas fueron: El edema pulmonar, la bronconeumonía y el infarto pulmonar (Fig. 8), creemos que son factibles de evitar en la mayoría de los casos con los cuidados adecuados ya mencionados.

Pensamos que mientras estos problemas no sean solucionados no es conveniente trabajar sobre homotransplante de pulmón ya que la mortalidad sería por las causas aquí señaladas y no por rechazo inmunológicos.

#### RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Se hizo autotransplante de pulmón a treinta perros de los cuales uno murió en el transoperatorio, veinticinco murieron durante los primeros cinco días y cuatro entre el séptimo y el decimoctavo día.

2. La mayor sobrevivida obtenida fue de dieciocho días habiendo muerto este perro por bronconeumonía.

3. La técnica quirúrgica empleada no presentó dificultades importantes.

4. Las causas principales de muerte fueron: infarto pulmonar, bronconeumonía y edema pulmonar.

5. Consideramos que el problema principal al que debe darse más atención es a los cuidados postoperatorios.

## REFERENCIAS

1. Hardin, C. A. y Kittle, C. F.: *Science*, 119: 87989, 1954).
2. Alican, F. y Hardy, J. D.: *J.A.M.A.* 183 (10): 849, (1963).
3. Hardy, J. D.: Webb, W. R.; Dalton Jr., M. L. y Walker, G. R.: *JAMA*: 186: 1065-1074, (1963).
4. Nigro, S. L.; Evans, R. H.; Benfield, J. R.; Gago, O.; Fry, W. A. y Adams, W. E.: *J. Thorac. Cardio. Surg.* 46: 598-605, (1963).
5. Limeberg, E. J.; Demetriades, A., Amstrong, D. W. y Konsuwan, N.: *J.A.M.A.* 178: 486-487, (1961).
6. Howard, H. S. y Webb, W. R.: *Surg. Forum* B: 466, (1958).
7. Gaitán G., V.; Carrada B., T.; Vázquez V., E.; Olache F., S. y Cortés C., J.: *Neumol. Cir. Tórax Méx.* 26: 31-43, (1965).
8. Gaitán G., V.; Carrada B., T. y Schulz C., M.: *Neumol. Cir. Tórax Méx.* 23: 401-410, (1962).
9. Nigro, S. L.; Reiman, A. F.; Mock, L. F.; W. A. Benfield, J. R. y Adams, W. E.: *J.A.M.A.* 183: 1854-1856, (1963).
10. Hardy, J. D.; Eraslan, E. y Dalton, M. L.: *J. Thorac Cardiova Surg.* 46: 606-614, (1963).
11. Shaw, W. K. y Burton, N. A.: *Thorax* 19: (1964).
12. *Lung Transplantation. Brit. Med. J.* 5341: 1302-1303, (1963).
13. Reemtsma, K.; Rogers, R. E.; Lucas, J. F.; Schmidt, F. E. y Davis, F. H.: *J. Thorac. Cardio. Surg.* 46: 589-597, (1963).
14. Sharma, A. N.; Soroff, H. S.; Bellas, A. E.; Harrison, H. N.; Sherman, J. D. y Deterling R. A.: *Surg. Ginec. and Obstetrics.* 123: 295-302, (1966).
15. Neptune, W. B.; Weller, R. y Bailey, E. P.: *J. Thor. Surg.* 26: 235-289, (1953).
16. Juvenelli, A. A.; Citret, C.; Wiles, Ch. E. y Stewart, J. D. *J. Thor. Surg.* 21: 111-115, (1951).
17. Bogardus, G. M.: *Surg.* 43: 849-856, (1958).
18. Hardy, J. D.; Eraslan, S.; Dalton, M. L.; Alican, F. y Turner, D.: *Ann. Surg.* 157: 707-718, (1963).
19. Topete A.; Pulido J., T.; Hoizar H. y Paz R.: *Rev. Mex. Tub. Méx.* 17: 522-526, (1956).
20. *Lung Transplantation. J.A.M.A.* 186: 1088, 1963.

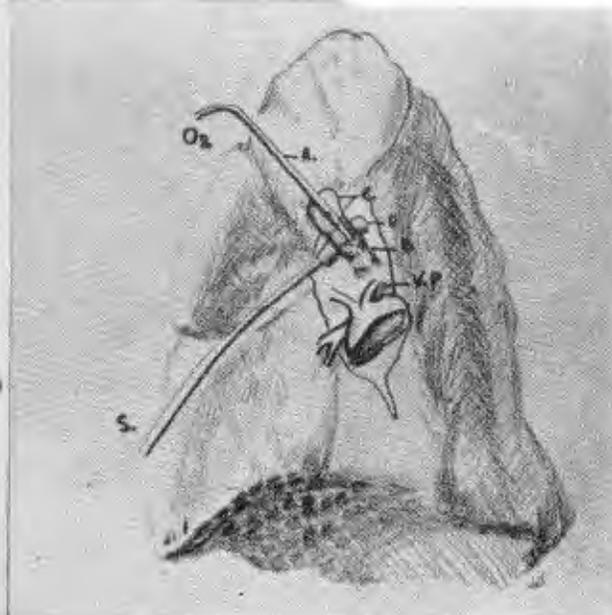
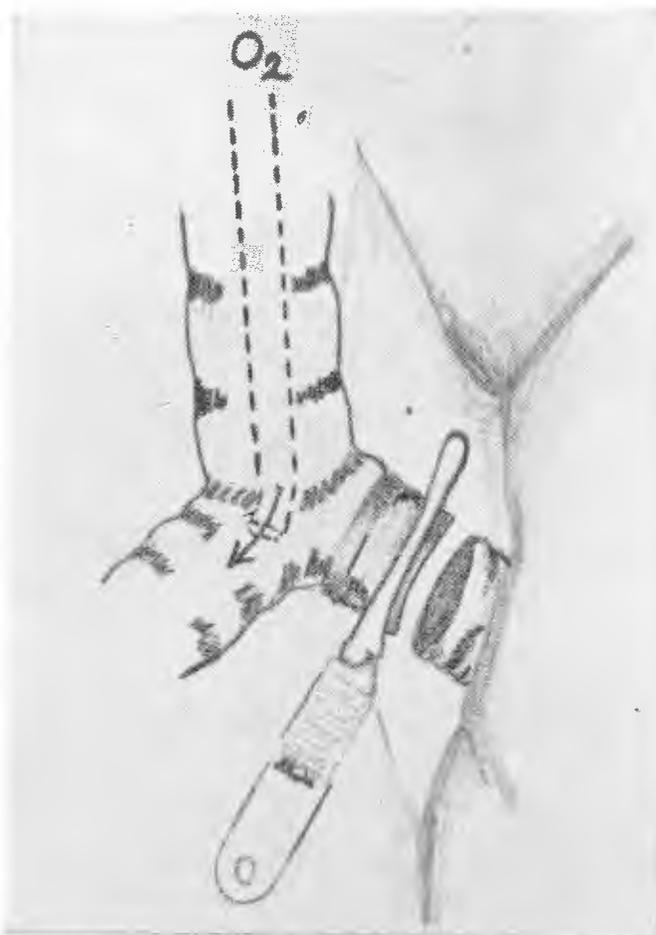


Fig. 1. Bronquio izquierdo ocluido por la pinza cerca de la carina para impedir la salida de  $O_2$ ; por debajo de la pinza se observa el sitio de sección de bronquio.  
 Fig. 2. Sitio de sección con líneas punteadas sobre la aurícula izquierda inmediatamente por arriba de la pinza de Zlatinsky; y el sitio de sección de la arteria pulmonar por arriba de la pinza bulldog.  
 Fig. 3. Pulmón extirpado al cual se le administra  $O_2$  a través del bronquio principal seccionado, y suero glucosado con heparina a temperatura de congelación por medio de un catéter (s) a través de la arteria pulmonar.



Fig. 4. Un caso de sobrevida de 18 días. Estado general del animal a los cuatro días de operado. La cicatriz vertical corresponde a la toracotomía y la horizontal a un pliegue de la piel que oculta la sonda de canalización.

Fig. 5. Buen estado de las cicatrices en un perro que murió a los 18 días por bronconeumonía. Se observa la cicatriz de la aurícula.

Fig. 6. Cicatriz de la arteria pulmonar sin trombos y buen estado de cicatrización.

Fig. 7. Buen estado de la cicatriz de la sutura bronquial en el mismo animal.



Fig. 8. Un caso típico de los animales que murieron por infarto hemorrágico consecutivo a la trombosis de los vasos pulmonares.