

DR. RUFINO ECHEGOYEN CARMONA
DR. FRUMENCIO MEDINA MORALES
DR. CARLOS VERA REYES
DR. PEDRO ALEGRÍA GARZA
DR. FAUSTINO OLIVARES
DRA. FRANCISCA LEDEZMA

ALOTRASPLANTE DE PULMON EN PERROS

SI BIEN el trasplante de órganos es un tema médico de actualidad, la idea de reemplazar un tejido enfermo por uno sano proveniente de otro individuo data de 800 años A.C. En el transcurso de 2700 años se han transmitido numerosas leyendas sobre el reemplazamiento de tejidos, pero no es sino hasta el presente siglo en que este tema se aborda desde un punto de vista científico.

El trasplante de órganos se inicia en 1902 en que el Dr. Ullman describe haber cambiado el riñón de un perro de su posición normal al cuello del animal. En el mismo año Alexis Carrel publica un trabajo sobre el autotrasplante de riñón, demostrando así la nutrición del órgano, era posible, por lo cual recibió el premio Nobel en 1912. A partir de esta que las anastomosis vasculares y por consiguiente fecha demostró que el aspecto técnico se podía resolver y la historia del trasplante la escriben los esfuerzos realizados para evitar la reacción inmunológica de rechazo y las bases genéticas de la misma.

* Departamento de Cirugía Experimental, Facultad de Medicina UNAM. Trabajo presentado en el XIV Congreso Nacional de Neumología y Cirugía de Tórax. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de S. L. P. Marzo 1971.

Aparentemente el primer trasplante de pulmón lo hizo Gutrie en 1907 y consistió en transferir los pulmones de un gatito a los vasos del cuello de un gato adulto. El experimento terminó a las 48 horas por infección.

Puede decirse que la técnica operatoria general del trasplante pulmonar se desarrolló en la década de los 50. Standacher publica en 1950 los resultados obtenidos del reimplante de lóbulos pulmonares en perros; Metras en el mismo año señala las ventajas de una anastomosis venosa a través de la aurícula izquierda, aspecto que en forma independiente estudia en el mismo año Neptune. Lanari en 1951 reporta sus experiencias con homotrasplantes de lóbulos pulmonares en perro, y en los años siguientes se hacen importantes contribuciones por Davis, 1952, Hardin, 1952, y Ellis y Richards en 1954.

Los progresos posteriores han tenido que esperar el avance de los métodos para evitar, reducir o suprimir la respuesta inmune y así tenemos que el alotrasplante de pulmón ha sido extensamente estudiado en el perro por Barnes y Flax en 1964, Hardy en 1964, Blumenstock en 1967, Bücherl en 1963, Christiansen en 1966, Gago en 1965, Nettleblad en 1964, Otto y Trenkner en 1966.

Realizamos el presente trabajo con el objeto de formarnos una idea global y objetiva del alotrasplante pulmonar en perros; ya que si bien habíamos estudiado y reportado nuestras experiencias sobre el reimplante pulmonar, el alotrasplante tiene problemas técnicos y específicos a los que se agrega el fenómeno de rechazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el Departamento de Cirugía Experimental de la Facultad de Medicina de U.N.A.M. operamos 104 perros mestizos y en cada sesión operatoria se intervinieron dos perros, ya que el pulmón de un perro se trasplantó al otro. Se tuvo cuidado de escoger perros del mismo sexo, diámetro torácico y con un peso entre 15 y 28 Kgs.

La anestesia se administró por vía endovenosa a base de pentobarbital sódico a dosis de 1.5 cgs. por kilogramo de peso, la respiración se controló con un respirador conectado al animal por medio de sonda endotraqueal; se canalizó una vena de las extremidades superiores y se hizo pasar solución glucosada al 5% para mantener una vía venosa permeable. Terminada la operación se mantuvo el control respiratorio hasta que el perro se recuperó de anestesia, retirando la venoclisis trasladando al animal a la jaula que tenía asignada. La técnica quirúrgica que usamos, la hemos descrito en un trabajo previo.

Al terminar el acto quirúrgico se inyectó al animal 400,000 U. de penicilina procaínica, dosis que se repitió cada 12 horas, y un gramo de estreptomina cada 24 hrs. Se administró además 2 c.c. de heparina cada 12 hrs. por vía intramuscular y a partir de las 24 horas de la operación se inició el tratamiento inmunosupresor con prednisona a dosis de 0.5 mgrs. por kilogramo de peso por día e Inmuran.

A partir del segundo o tercer día se tomaba radiografía simple de tórax en forma periódica y en caso de que los perros sobrevivieran más de 10 días se procedía a efectuar broncografía y algunos días después estudio angioneumográfico; sin embargo, por la carencia de seriógrafo, este estudio consistió en una sola placa radiográfica tomada inmediatamente después de la inyección del medio de contraste, pero sin un tiempo preciso en el disparo, lo que nos hizo fallar algunos estudios. A la muerte del animal se efectuaba la autopsia.

RESULTADOS

Con la técnica quirúrgica empleada en este estudio se consiguió restablecer en forma adecuada la circulación y la ventilación del pulmón homotrasplantado en 96 perros de un total de 104 intervenciones quirúrgicas. Fallecieron 8 animales en el transoperatorio; su muerte se debió a sobredosis de anestésico en 2 casos y a accidentes vasculares en los otros 6.

Los 96 animales que salieron bien de la operación los hemos dividido en: 1.—Aquellos que tienen una sobrevida menor a las 24 horas y 2.—Los que viven más de un día. (cuadro 1).

CUADRO 1

TIEMPO DE SOBREVIDA

Menor de 24 hrs.	25 perros
Mayor de 24 hrs.	71 „
Total	96 „

Los perros que han sufrido un alotrasplante pulmonar requieren una vigilancia post-operatoria muy cuidadosa, ya que como puede verse en nuestra casuística, el 26% fallecen durante las primeras 24 horas por hemorragias o trombosis pulmonares extensas que podrían evitarse con un control adecuado de la coagulación o con transfusiones, si éstas fuesen posibles.

Las autopsias efectuadas en este grupo de perros nos han demostrado que 10 de ellos fallecieron por hemorragia, ya que se encontró en la cavidad pleural de 100 a 250 c.c. de sangre no coagulada. (Cuadro 2).

Revisadas las suturas vasculares se encontró que éstas no eran el punto de partida de la hemorragia, por lo que se atribuyó el sangrado a los pequeños vasos que acompañan a las ramas de los nervios simpático y neumogástrico que forman los plexos cardíaco y pulmonar y que en el momento de ser disecados no sangran en algunos casos, pero que posteriormente, al terminarse la operación y cambiar las condiciones hemodinámicas torácicas, o bajo la acción de la heparina producen hemorragias pequeñas pero constantes que llevan al fallecimiento del animal.

La trombosis vascular, arterial o venosa que oclu-

ALOTRASPLANTE DE PULMÓN EN PERROS

ye completamente la luz de los vasos, es frecuente y la observamos en 8 perros de este grupo: los trombos se localizaron a nivel del sitio de sutura vascular. Se encontró obstrucción arterial en 6 casos y trombosis venosa en 2.

Una sutura inadecuada de las paredes vasculares ocasionó que se cerrase la luz del vaso en 2 casos; uno correspondió a la arterial pulmonar y uno a la aurícula izquierda; en ambos casos una puntada tomó las dos paredes vasculares.

Otra complicación menos frecuente pero que también debe reféirse, es el neumotórax hipertensivo y que observamos en 2 de nuestros casos. Se debió a una pequeña fuga aérea a nivel de la sutura bronquial, y que creemos podría haberse resuelto si el post-operatorio se hubiese controlado con sonda intrapleurar y aspiración constante.

En este grupo encontramos que un perro falleció por edema pulmonar bilateral y en 2 perros más, no pudo determinarse la causa de la muerte.

CUADRO 2

SOBREVIDA MENOR DE 24 HRS.

Causa	Nº de perros
Hemorragia post operatoria	10
Trombosis vascular	8
Obstrucción vascular por sutura inadecuada	2
Neumotórax hipertensivo	2
Edema agudo pulmonar	1
Causas no determinadas	2
Total	25

Antes de pasar al análisis del siguiente sub-grupo conviene señalar que a los perros con sobrevida mayor de 24 hrs. se les tomó placa radiográfica. En perros con sobrevida mayor de 8 días se hicieron 21 estudios broncográficos y 18 angioneumográficos, de los cuales sólo 10 fueron útiles.

La radiografía simple de tórax nos permitió apreciar el grado de expansión pulmonar, la presencia del líquido pleural, las atelectasias con o sin retracción mediastinal, la aereación insuficiente, y las imágenes de infarto o las infecciones broncopulmonares. (Figs. 1, 2).

Los estudios broncográfico y angioneumográfico permiten ver el grado de permeabilidad de las vías aéreas y vasculares. (Figs. 3,4,5,6).

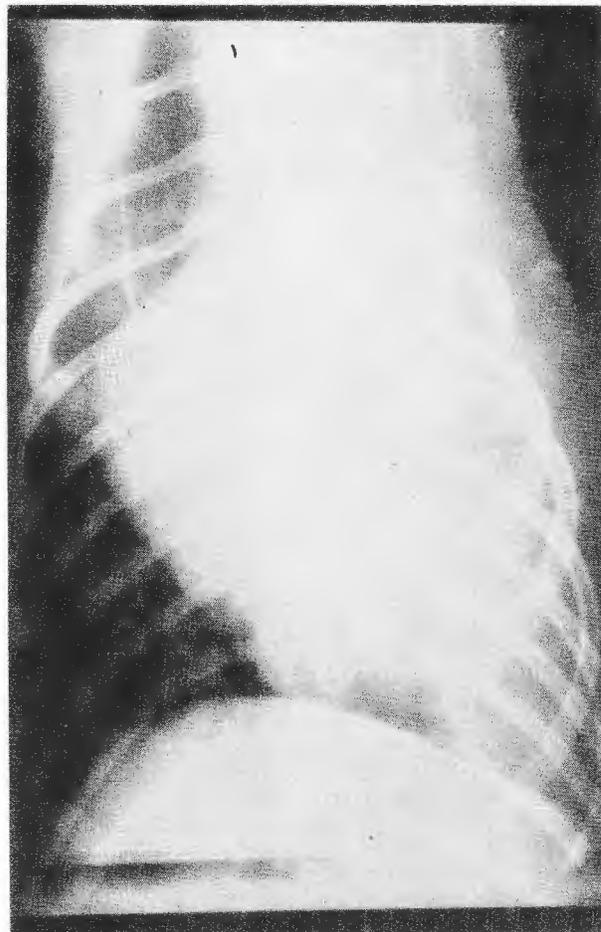


Fig. 1. Radiografía tomada al 4o. día de efectuado el alotrasplante pulmonar. Obsérvese la poca ventilación del pulmón izquierdo.

Si bien realizamos la autopsia en 70 perros de este grupo, sólo se hizo estudio histopatológico de los órganos torácicos en 13 casos. (Cuadro 3).

CUADRO 3

ESTUDIOS EFECTUADOS EN PERROS CON SOBREVIDA MAYOR A 24 HRS.

Tipo de examen	Nº de perros
Radiografía simple de tórax	61
Broncografías	21
Angioneumografías	18
Autopsias	70
Estudios histopatológicos	13

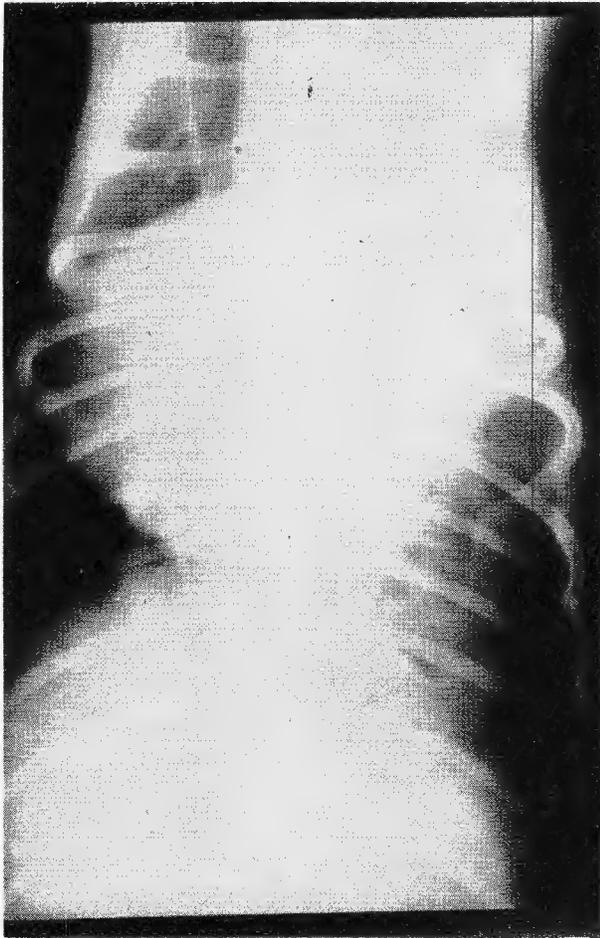


Fig. 2. Radiografía de tórax al 20 día de efectuado el trasplante pulmonar. Puede verse atelectasia del lóbulo superior que contrasta con aereación satisfactoria de la mitad inferior del pulmón izquierdo.

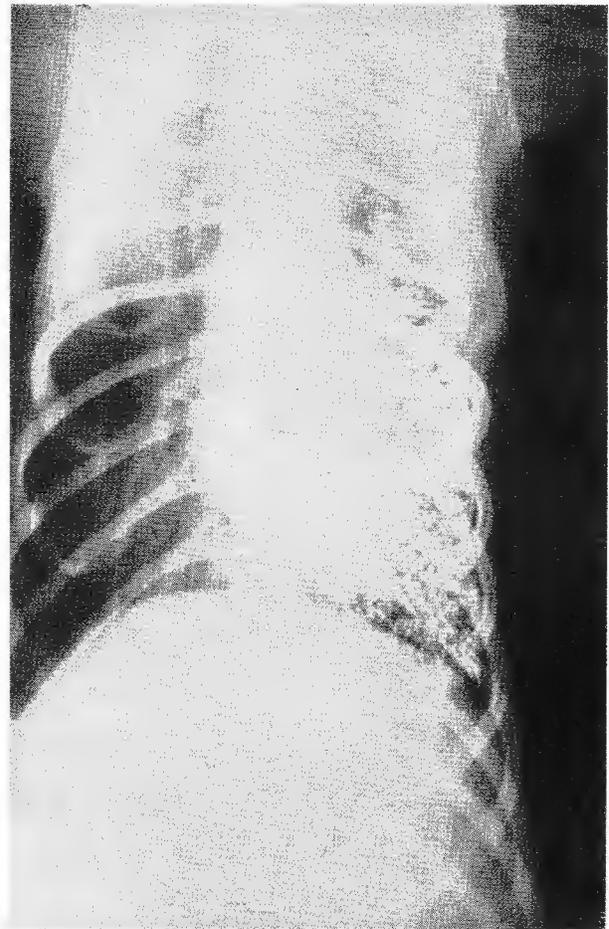


Fig. 3. Broncografía efectuada 10 días después del trasplante pulmonar. Obsérvese la buena permeabilidad bronquial en el pulmón trasplantado.



Fig. 4. Broncografía al 8o. día de la intervención quirúrgica. Falta una reexpansión adecuada del lóbulo superior pero las vías aéreas permiten el paso del medio de contraste.

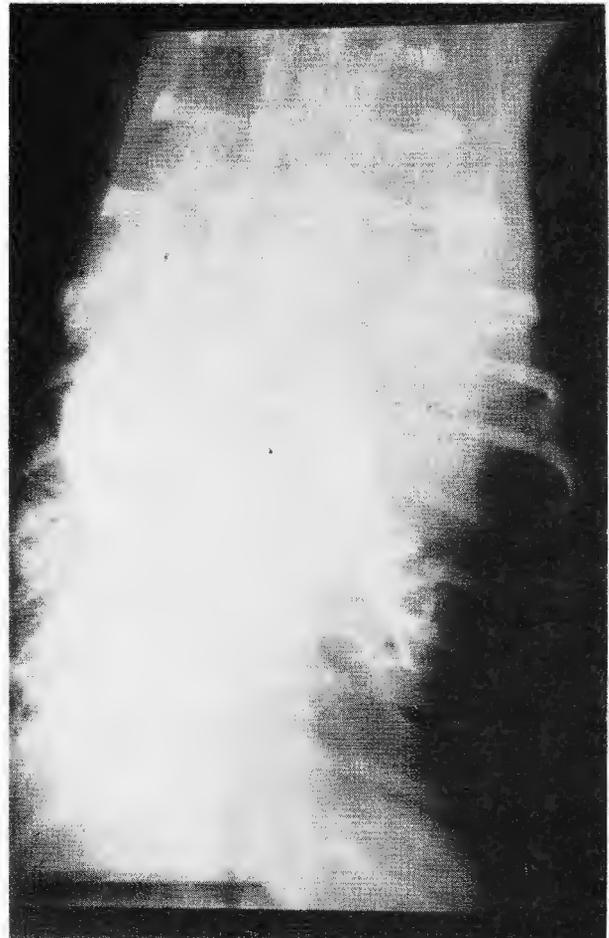


Fig. 5. Angioneumografía a los 12 días. Obsérvese la deficiente circulación del pulmón trasplantado, la ausencia de circulación en el lóbulo superior izquierdo y el pequeño estrechamiento a nivel de la sutura arterial.

En este último grupo que comprende todos los perros que sobrevivieron más de 24 hrs., 71 en total, encontramos como patología fundamental las infecciones pleuropulmonares y las trombosis. Lo hemos subdividido en 2 subgrupos: el 1.—comprende los perros que vivieron de 2 a 10 días y que sumaron 42 animales y el 2.—los que sobrevivieron de 11 a 29 días y que comprenden 29 perros (cuadro 4).

CUADRO 4
SOBREVIDA MAYOR DE 24 HRS.

Tiempo de sobrevida	Nº de perros
De 2 a 10 días	42
De 11 a 29 días	29
Total	71

En los perros que tienen una sobrevida de 2 a 10 días encontramos que el 33% fallece por neumonía o bronconeumonía, demostrando la autopsia que algunos de esos focos neumónicos se encontraban necrosados y complicados con empiema en 3 casos.

Un grupo muy importante lo formaron los perros que presentaban trombosis vascular extensa con coágulos que en ocasiones llegaban a ocupar gran parte de las cavidades cardíacas. La trombosis siempre fue más importante en las venas; en algunos casos se encontraron múltiples embolias pulmonares bilaterales, seguramente como consecuencia de la situación antes descrita.

El neumotórax hipertensivo fue causa de muerte en 2 casos, siendo una complicación de los primeros días del postoperatorio.

Durante las maniobras broncoscópicas o angioneumográficas fallecieron 8 perros y en otros 8 no se determinó la causa de la muerte. (Cuadro 5).

CUADRO 5
SOBREVIDA DE 2 A 10 DIAS

Causa de muerte	Nº de perros
Neumonía o Bronconeumonía	11
Empiema	3
Trombosis vascular	10
Neumotórax hipertensivo	2
Fallecimiento durante broncoscopia o angioneumografía	8
Causas no determinadas	8
Total	42

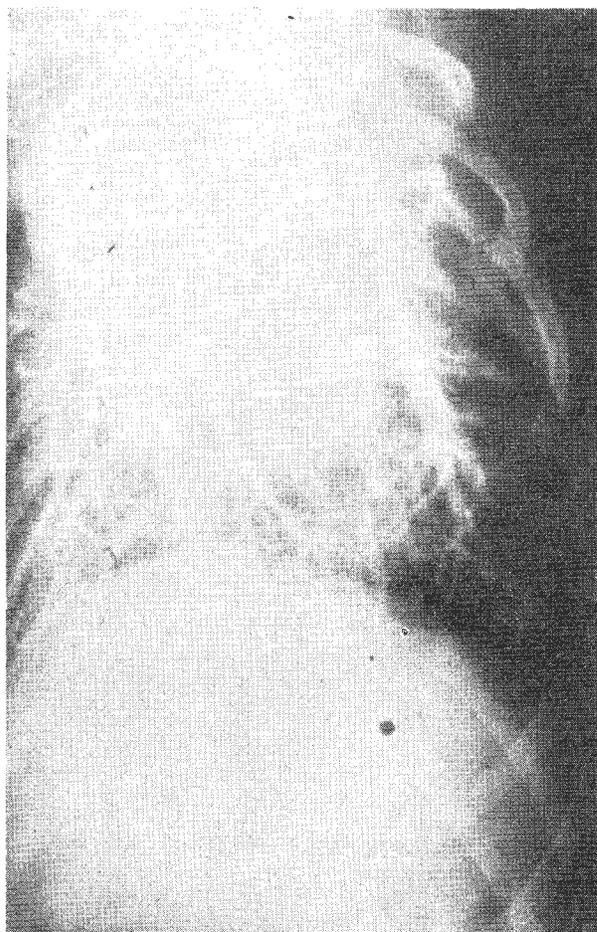


Fig. 6. Un caso con un restablecimiento más adecuado de la circulación; sin embargo ésta es menor en el lóbulo superior izquierdo.

En el subgrupo de perros con sobrevida de 11 a 29 días es frecuente la dehiscencia bronquial y el empiema consecutivo, lo observamos en 8 perros, la infección es grande y en ocasiones el material purulento sale por la herida quirúrgica. Los procesos bronconeumónicos se presentan en forma tardía como consecuencia del uso de inmunosupresores y la desnutrición progresiva de los animales.

Se encontró trombosis vascular en 6 perros pero la causa del fallecimiento no es la trombosis misma, sino las embolias pulmonares múltiples que tienen como punto de partida los coágulos intracardíacos.

Fallecieron 6 perros durante las maniobras broncoscópicas o angioneumográficas y no se estudiaron

ALOTRASPLANTE DE PULMÓN EN PERROS

las causas probables de la muerte en otros 6 perros. (Cuadro 6).

CUADRO 6

SOBREVIDA DE 11 A 29 DIAS

Causas de muerte	Nº de perros
Trombosis vascular	6
Dehiscencia bronquial y empiema	8
Neumonía o bronconeumonía	3
Fallecimiento durante broncoscopia o angioneu- mografía	6
Causas no determinadas	6
Total	29

Los estudios anatomopatológicos efectuados en perros con sobrevida de 6 a 29 días, identificaron como alteraciones predominantes, fenómenos trombóticos a nivel de vasos; los vasos suturados, aurícula, arteria o venas pulmonares; ocasionando infarto pulmonar.

En el examen microscópico de cortes pulmonares, teñidos con hematoxilina-eosina de perros con sobrevida más larga se identificó reacción inflamatoria crónica que en su aspecto morfológico aparentemente guarda íntima relación con los fenómenos de rechazo de los injertos, pero es preciso intentar separar las causas que dieron el cuadro final de la muerte, en grupos distintos (inflamatorio, por trauma físico, por infección o por causas inmunológicas). No lo pudimos hacer, por lo que nos limitamos a señalar lo encontrado, que puede observarse en las fotografías de los cortes obtenidos. (Figuras 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

COMENTARIO

Consideramos que en esta primera fase del estudio sobre alotrasplante pulmonar experimental en perros, con la técnica empleada hemos podido restablecer la circulación y la aereación en 92.3% de los casos operados, es decir, tenemos un 7.7% de muertes transoperatorias debidas a accidentes que son comparables con lo que presentan otros autores.

En el grupo de animales que salieron bien del acto quirúrgico encontramos que la sobrevida no es muy grande; sin embargo nos permitió tener una idea de



Fig. 7. Pieza cardiopulmonar a los 26 días de efectuado el alotrasplante pulmonar. Se advierten adherencias a la parrilla costal, desgarradas en el despegamiento; y firmes adherencias pleuropericárdicas. Obsérvese la diferencia de aspecto de la superficie del pulmón trasplantado, que es lisa y brillante a diferencia del aspecto normal del pulmón contralateral.

los problemas que presenta una intervención de este tipo y sobre los cuales necesita actuarse para obtener mejor éxito.

Es indudable que las hemorragias y las trombosis vasculares son en el postoperatorio de los primeros

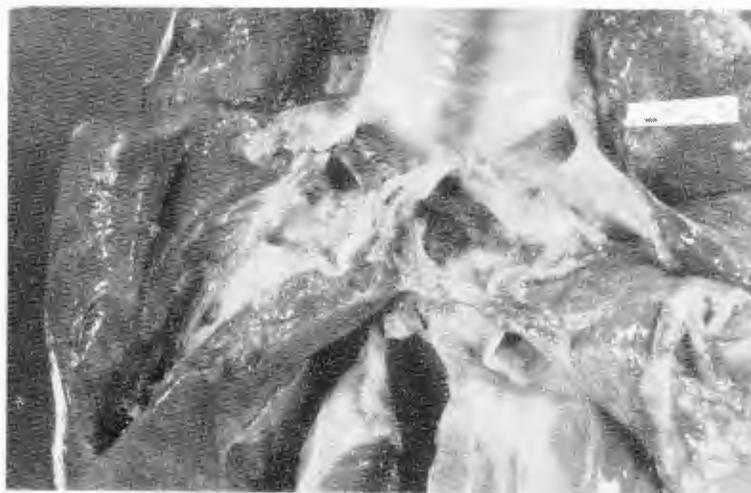


Fig. 8. Tráquea y bronquios abiertos por su cara posterior para observar el estado de la sutura bronquial. La mucosa bronquial distal a la sutura se observa despulida.



Fig. 9. Se ha abierto la arteria pulmonar para observar el estado de la sutura a los 26 días de la operación. El vaso fue permeable a este nivel. Puede observarse también la sutura auricular por su superficie externa.

Fig. 10. Obsérvese la sutura auricular por su cara interna y las venas pulmonares permeables.

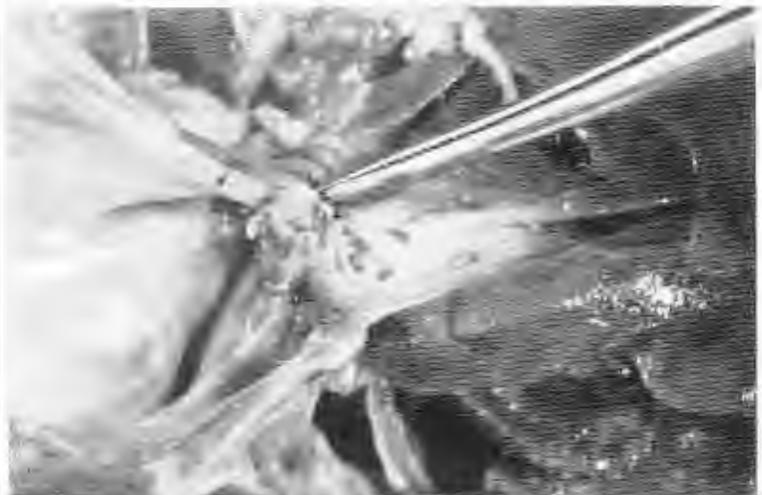


Fig. 11. Vena pulmonar con un trombo e infiltrado inflamatorio de mononucleares en su pared y por fuera de ella.

Fig. 12. Zona de infarto pulmonar con presencia de un vaso trombosado a la parte inferior de la fotografía.

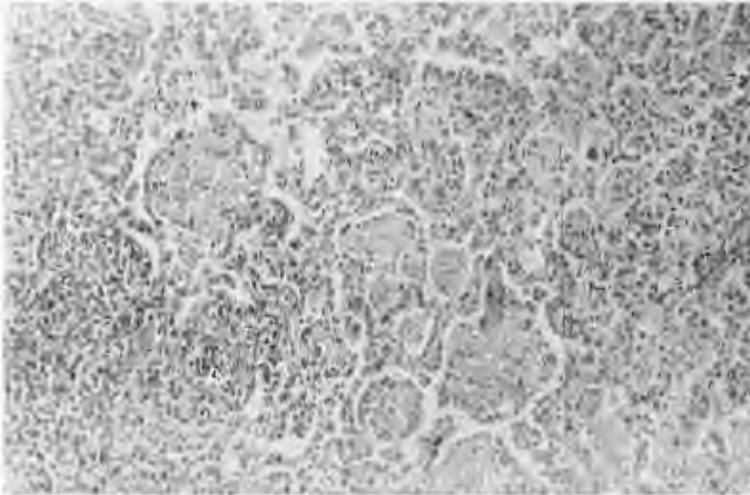
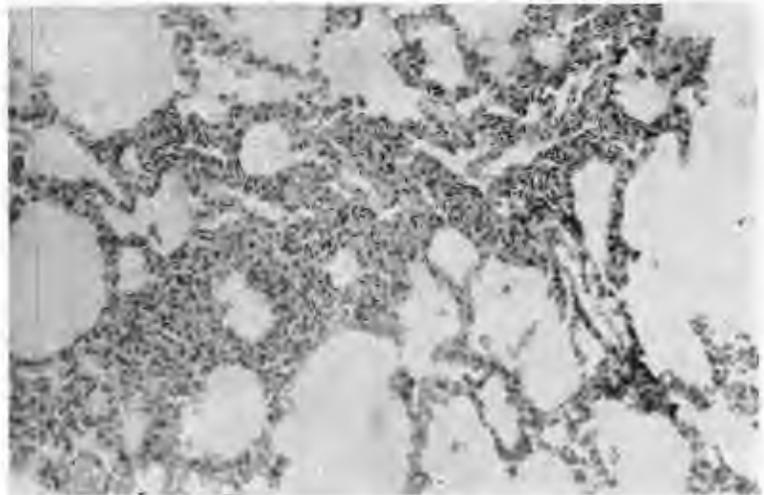


Fig. 13. Zona neumónica en vías de organización en el pulmón trasplantado.

Fig. 14. Aspecto de la neumonitis y enfisema en el pulmón contralateral.



días. A medida que fuimos depurando la técnica quirúrgica pudimos darnos cuenta que la hemorragia cuyo punto de partida está en la sutura vascular es causa de muerte transoperatoria, ya que una vez resuelta la hemorragia inmediata, el sangrado postoperatorio tiene como causas los pequeños vasos mediastinales que acompañan a las ramas nerviosas del simpático y del neumogástrico, las periósticas, las musculares y las intercostales que en un animal heparinizado originan un sangrado lento pero constante y que termina por matar al animal ya que no puede reponerse la sangre perdida.

Las trombosis se forman invariablemente a nivel del sitio de sutura vascular y tienen como causas el despulimiento del endotelio, el material de sutura, la disminución en la velocidad sanguínea y la infección agregada en los casos en que se presenta ésta. El trombo llega a ocupar en ocasiones casi toda la cavidad auricular izquierda y los localizados en la arteria pulmonar son punto de partida de embolias pulmonares múltiples y bilaterales.

En los perros que sobreviven más de 8 días seguramente intervienen reacciones inflamatorias vasculares propias del rechazo, que originan pequeños infartos pulmonares múltiples, pero las técnicas que usamos no nos permitieron diferenciarlos bien.

Siguen en importancia las infecciones broncopulmonares con complicación pleural y que están en relación directa con los cuidados postoperatorios, el empleo adecuado de antibióticos y el uso de los inmunosupresores.

En los estudios radiográficos efectuados en los perros con una sobrevivida de más de 8 días, pudimos observar que el medio de contraste pasaba perfectamente a nivel de la sutura bronquial; sin embargo, no todo el pulmón estaba uniformemente aereado, ya que tanto en la placa simple como en la broncografía era notable la disminución en la aereación del lóbulo superior. Los estudios angioneumográficos demostraron asimismo una disminución en la irrigación del lóbulo superior.

Consideramos que a pesar de que se observaba aereación e irrigación en el pulmón alotrasplantado en los animales con una sobrevivida mayor, son estos índices insuficientes para valorar la restitución de la función pulmonar y esto pudo comprobarse en algunos estudios anatomopatológicos que demostraban amplias zonas de consideración con reacción inflamatoria crónica.

Por lo que podríamos concluir que si bien el trasplante pulmonar es una operación técnicamente sencilla, el restablecimiento de la circulación en un órgano ampliamente comunicado con el exterior ofrece un alto número de dificultades que tendrán que vencerse para obtener un éxito moderadamente aceptable.

- 1.—Se reportan los resultados obtenidos en el homotrasplante pulmonar efectuado en 104 perros.
- 2.—Se tiene una mortalidad transoperatoria de 7.7% atribuible a accidentes vasculares.
- 3.—La sobrevivida mayor fue de 29 días.
- 4.—Se encontraron como causas más frecuentes de mortalidad en el postoperatorio inmediato las hemorragias y la trombosis masiva.
- 5.—Las causas más frecuentes de mortalidad en el postoperatorio tardío, fueron las infecciones broncopulmonares, las trombosis vasculares y posiblemente la reacción de rechazo del órgano trasplantado.
- 6.—Se considera que la radiografía simple de tórax, la broncografía y el angioneumograma son índices insuficientes para valorar la restitución de la función pulmonar.
- 7.—En el estudio histopatológico de las piezas estudiadas se identifica el proceso de inflamación crónica como el aspecto morfológico más importante, aunque por los métodos empleados no puede precisarse la etiología.

REFERENCIAS

1. CARREL A. *La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères*, Lyon Med. 98-859. 1902.
2. CARREL A. *Remote results of the replantation of the kidney and the spleen*. J. Exp. Med. 12,146. 1910.
3. STAUDACHER, V.E., BELLINAZZO, P. and PULIN, A. *Primary results in attempts at autoplasmic reimplants and homoplasmic transplants of pulmonary lobes*. Chirurgia, 5, 223. 1950.
4. METRAS, H. *Note préliminaire sur la greffe totale du poumon chez le chien*, C.R. Acad. Sci. Paris. 231, 1176. 1950.

ALOTRASPLANTE DE PULMÓN EN PERROS

5. JUVENELLE, A.A., CITRET, C., MILES, C.E. Jr. and STEWART, J.D. *Pneumonectomy with transplantation of the lung in the dog for physiologic study.* J. Thoracic Surg. 21:111. 1951.
6. NEPTUNE, W.B., WELLER, R. and BAILEY, C.P. *Experimental lung transplantation.* J. Thoracic Surg. 26: 275. 1953.
7. BLADES, B., BEATTIE, E.J. Jr., HILL, R.P. and THISTLETHWAITE, R. *Ischemia of the lung.* Ann. Sur. 136-56. 1952.
8. BLUMENSTOCK, D.A., COLLINS, J.A., THOMAS, E.D. and FERREBEE, J.W. *Homotransplantation of the lung in dogs treated with methotrexate.* Surg. Forum. 12:121. 1961.
9. BLUMENSTOCK, D.A. and KAHN, O.R. *Replantation and transplantation of the canine lung.* J. Surg. 1-40. 1961.
10. GAGO, O., BENFIELD, J.R., NIGRO, S.L. and ADAMS, W.E. *Left lower pulmonary lobe transplantation.* J. Amer. Med. Ass. 191-306. 1965.
11. HAGLIN, J.J., and ARNAR, O. *Physiologic studies of the baboon living on only the reimplanted lung.* Surg. Forum. 15-175. 1964.
12. YEH, T.J., TOYOHARA, H., ELLISON, L.T., PARKER, J.L. and ELLISON, R.G. *Pulmonary function in dogs after lung homotransplantation.* Ann. Thoracic Surg. 2:195. 1966.
13. SECRIST, W.L. and TRUMMER, M.J. *Nerve regeneration following lung reimplantation.* Ann. Thoracic Surg. 4-125. 1967.
14. LARGIADER, F., MANOX, W.G., LYONS, G.W. and LILLEHEI, R.C. *Technical aspects of transplantation of preserved lungs.* Dis. Chest. 49:1 1966.
15. HARDIN, V.A., KITTLE, C.F. and SHAFER, P.W. *Preliminary observations on homologous lung transplant in dogs.* Surg. Forum. 3, 374. 1952.
16. HARDY, J.D., ERASLAN, S. and DALTON, M.L. *Autotransplantation and homotransplantation of the lung. Further studies.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 46, 606. 1963.
17. OTTO, T.J. and TRENKNER, M. *Homotransplantation of the lung in dogs, with special reference to the circulation system in the transplant.* Thorax. 21-564. 1966.