

29 de marzo de 1969

**IV.—INDICACIONES ESPECIALES DE LOS
SUBSTITUTOS DE PLASMA.**

Coordinador: *Dr. Ignacio Christlieb Ibarrola*

Uso de un sustituto de plasma a base de gelatina en el trasplante hepático experimental

*Dr. Rafael Alvarez Cordero**

EL trasplante de órganos y tejidos cuya importancia experimental y clínica no puede ser soslayada, requiere de la obtención de tejidos viables que puedan funcionar adecuadamente después de haber sido implantados en el sujeto receptor.

Si esto es una regla general para todos los órganos, debe decirse que adquiere particular importancia en el trasplante hepático, ya que es un órgano sumamente sensible a la anoxia y las lesiones producidas por su manipulación y trasplante pueden causar la muerte al sujeto receptor cuando se alteran los factores de la coagulación, el equilibrio ácido-base, el metabolismo de los carbohidratos, etc. Los métodos, pues, tendientes a evitar el daño tisular hepático han de ser estudiados con cuidado.

En éste, como en muchos otros órganos, se ha precisado desde hace tiempo que la hipotermia, hiperbaria y perfusión adecuadas son los elementos más útiles para conservar los órganos por trasplantar.

Nosotros hemos utilizado dos de ellos, la hipotermia y la perfusión, en el trasplante hepático experimental realizado en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General del Centro Médico Nacional.

MATERIAL Y METODOS

En la división de Cirugía Experimental del Departamento de Investigación Cientí-

fica se han operado 223 perros para realizar 223 hepatectomías, 117 trasplantes ortotópicos y 21 trasplantes heterotópicos del hígado, que son motivo de la comunicación presente. Debe reconocerse el papel decisivo que tanto el personal de enfermería como los médicos residentes, juegan en la obtención de resultados satisfactorios.

Como método de perfusión, se utilizó la cateterización de la vena mesentérica al tiempo de la hepatectomía, con perfusión por gravedad de la solución usada.

Se utilizaron las siguientes soluciones: solución salina isotónica, solución de dextrán de bajo peso molecular, solución de Hartmann, solución balanceada conteniendo dextrán de bajo peso molecular, sodio, cloro, magnesio, glucosa, potasio y procaína, todo esto a un pH fijo de 7.4-7.45, y solución de gelatina, conocida comercialmente como Haemaccel.*

La valoración de las soluciones usadas fue hecha midiendo los cambios de peso en el hígado al extirparlo y al terminar la perfusión, observando las alteraciones transoperatorias, principalmente de la coagulación, y estudiando cuidadosamente la evolución postoperatoria de los animales trasplantados, con angiografías, centelleogramas hepáticos, pruebas de funcionamiento hepático y estudio histológico postmortem en todos los casos.

* Del Servicio de Gastroenterología, Hospital General, C.M.N. I.M.S.S., México, D. F.

* Suministrado por Química Hoechst de México, S.A.

El trasplante fue hecho ortotópico o heterotópico, en la forma ya descrita por nosotros anteriormente. No se usó inmunosupresión en ningún caso.

RESULTADOS

Trasplante ortotópico.—Se realizaron 117 trasplantes ortotópicos; de ellos, 11 fueron perfundidos con solución salina, 27 con dextrán, 21 con Hartmann, 36 con solución balanceada y 22 con Haemaccel.

Los cambios de peso observados durante la perfusión y lavado del hígado fueron notables con la solución salina y con la solución de Hartmann, menos notables con el dextrán, con la solución balanceada de pH fijo y con el Haemaccel.

En 22 casos se observaron defectos de la coagulación, manifestados principalmente por hemorragia en capa, imposible o casi imposible de controlar; las alteraciones de las pruebas de coagulación mostraron principalmente plaquetopenia, fibrinogenopenia y alargamiento del tiempo de la trombina, lo cual orienta hacia una fibrinólisis o hacia coagulación intravascular.

Estos fenómenos hemorrágicos, que ocasionalmente pudieron corregirse con ácido epsilonaminocaproico, se presentaron principalmente en aquellos casos que tenían perfusión con solución salina o con dextrán de bajo peso molecular.

La sobrevida del trasplante del hígado fue variable, de 18 por ciento en los primeros casos, perfundidos con solución salina, a 81 por ciento en los casos perfundidos con Haemaccel. Es obvio decir que los problemas técnicos relacionados con la integridad de las suturas, la permeabilidad de los vasos anastomosados, etc. han sido resueltos con el tiempo, por lo que estas cifras no deben interpretarse de manera absoluta. La sobrevida global ha sido de 53 por ciento, con sobrevida máxima de 9 días.

Los estudios angiográficos mostraron in-

tegridad de los vasos venosos y arteriales hasta el momento en que se produjo el rechazo.

Los estudios centelleográficos mostraron captación adecuada del material radioactivo, ocasionalmente con zonas de poca captación que pudieran corresponder a porciones anormalmente irrigadas del trasplante.

Los estudios histológicos postmortem mostraron dos tipos de patrón histológico: en aquellos casos en que la perfusión no fue adecuada y fallecieron tempranamente, hubo una congestión generalizada del hígado, con estancamiento de elementos hemáticos en espacios porta, sinusoides y venas centrolobulillares, ocasionalmente con dilatación de éstos. Por otra parte, los hígados que mantuvieron la vida de los animales por uno o varios días, mostraron menor congestión hepática, conservación más adecuada de la arquitectura hepática, y en los casos tardíos, evidencias de infiltración de mononucleares, linfocitos pequeños y células plasmáticas, testimonio de la reacción de rechazo.

Trasplante heterotópico. — El trasplante heterotópico es mucho más fácil de realizar; descrito entre otros por Schalm, Moore y Eiseman, trata de preservar el flujo portal que se considera necesario para la sobrevida adecuada del injerto. El hígado se coloca en la fosa ilíaca derecha, se anastomosa la vena cava inferior a la vena cava inferior del receptor; la vena suprahepática se cierra; se anastomosa la vena porta a la porta del receptor, y la arteria hepática a la gastroduodenal; la vesícula se anastomosa al duodeno.

Se realizaron 21 trasplantes heterotópicos. Estos fueron perfundidos con solución balanceada en 6 casos y con Haemaccel en 15 casos; la sobrevida global fue de 66 por ciento, los hígados no sufrieron grandes alteraciones, no hubo modificación de las pruebas de coagulación o del equilibrio ácido-

base; la sobrevivida máxima ha sido, sin inmunosupresión, de 17 días.

DISCUSION

Los datos anteriores permiten hacer énfasis una vez sobre la importancia de una conservación adecuada del hígado que va a ser trasplantada, en forma orto o heterotópica.

Las soluciones de perfusión, que cumplen la función de lavar al órgano de la sangre que contiene, de disminuir la temperatura y por consiguiente de disminuir las consecuencias de la anoxia son decisivas en el trasplante hepático.

No se han encontrado aún productos que puedan considerarse ideales para la perfusión del hígado, que es tan sensible a los cambios debidos a la anoxia. Sin embargo, se ha precisado una serie de condiciones que deberá tener el producto óptimo para perfusión hepática.

Así deberá inicialmente ser acelular, es decir, exento de eritrocitos o leucocitos; si bien los eritrocitos pueden llevar oxígeno a los tejidos, a bajas temperaturas la liberación de ese gas se hace más difícil y pueden producirse microtrombos vasculares que lesionan el parénquima hepático.

La solución ideal deberá mantenerse en estado líquido a bajas temperaturas, ya que la perfusión debe hacerse a menos de 10 grados centígrados. No deberá producir hemólisis ya que, si una de sus funciones es lavar el hígado de su contenido hemático, la fragmentación de los eritrocitos puede causar asimismo lesión del parénquima hepático. Para no producir hemólisis deberá tener una osmolaridad parecida a la del plasma y un pH fisiológico, o sea que mientras más parecida sea al plasma normal, mejores condiciones tendrá la perfusión.

La solución deberá ser estéril y libre de pirógenos.

Finalmente deberá carecer de sustancias vasoconstrictoras de cualquier tipo. Ocasionalmente podrá añadirsele medicamentos vasodilatadores o protectores de la membrana celular.

No existen pruebas *in vitro* para valorar el resultado de la perfusión; antes de hacer el trasplante, se puede hacer una valoración aproximada observando el grado de edema ocasionado por el lavado del órgano, lo cual puede ser precisado por determinaciones del peso durante y después de la perfusión.

De las soluciones utilizadas, el dextrán de bajo peso molecular modifica en forma mínima el peso del órgano, pero desgraciadamente se acompaña de algunas alteraciones de las pruebas de coagulación que lo hace, en el caso del trasplante hepático, poco aconsejable.

Las soluciones de Hartmann, la solución balanceada con pH fijo, y la solución de gelatina, han mostrado ser igualmente útiles para perfundir al hígado donador.

El hecho de que la solución de gelatina tenga un pH fijo, no produzca edema celular como ocasionalmente se produce con el Hartmann y sea estéril, puede ser de alguna ventaja, sin que pueda considerarse en modo alguno superior a las otras soluciones.

Las soluciones a base de gelatina merecen ser estudiadas más ampliamente en relación a la conservación de órganos para trasplante.

Addendum.—Los animales que reciben un trasplante hepático, necesitan una gran cantidad de líquidos en el trans y en el post operatorio. En los últimos casos operados, hemos substituido los líquidos administrados anteriormente por Haemaccel. Los resultados parecen ser buenos, pero la casuística es todavía insuficiente como para dar una opinión significativa al respecto.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—ALVAREZ C., B.—*El trasplante de órganos del aparato digestivo.*—Rev. Med. I.M.S.S., 7: 35-57, 1968.
- 2.—LILLEHEI, R.C., y Cols.—*Organ transplantation; a review of past accomplishments, present problems and future hopes.* — Anesth. Analg. 45: 707, 1966.
- 3.—MARCHIORO, T.L. y Cols.—*Physiologic requirements for auxiliary liver transplantation.*—Surg. Gynec. Obstet. 121: 17, 1965.
- 4.—STARZAL, T.E. y Cols. — *Factors determining short and long term survival after orthotopic liver transplantation in dogs.*—Surgery 58: 131, 1965.

DISCUSION

Pregunta:

El Haemacel, por su carácter diluyente y por sus propiedades aniónicas, evita la agregación o el "sludge" de los eritrocitos, al impedir su fijación, dado que se repelen por su carga también aniónica. Así que parecería un excelente medio de riego para el lavado de la red vascular de los órganos que van a ser transplantados. Sin embargo, nosotros estamos bajo la impresión que es de una gran utilidad un lavado inicial con solución salina isotónica heparinizada para luego perfundir con el medio que se haya seleccionado. Desearíamos saber si el Dr. Alvarez Cordero tiene experiencia en ese sentido.

Dr. Alvarez Cordero:

Creo que lo más importante es esto; es posible que estos datos que el Dr. Christlieb está mencionando, se refieran en concreto al trasplante renal. Nosotros sabemos que en otros órganos el lavado con casi cualquier solución puede ser eficaz y útil, y es por eso que la solución inicial que tiene casi exclusivamente agua, puede ser la mejor para lavar la sangre que contiene cualquier órgano. El hígado, y especialmente el del perro tiene una particularidad en contraposición a lo que se ha descrito en la anatomía humana y en la del cerdo; el hígado del perro contiene esfínteres en los espacios

porta. Esos esfínteres no sabemos la función que desempeñan, pero sí los hemos encontrado contraídos, en caso que una manipulación o una posición inadecuada haga que el hígado se cogestione en el primer momento del trasplante, en el minuto después de haber iniciado la intervención quirúrgica. Es por eso, que nosotros no cambiamos las soluciones. Concretamente, con la solución salina que hemos utilizado nosotros tenemos la impresión que se produce edema celular y además esos esfínteres, al cerrarse, congestionan los espacios porta y eso hace que no sea adecuado para la perfusión.

Pregunta:

¿Qué alteraciones histológicas encontró en los riñones y pulmones? ¿Cuál fue la causa de la crisis de rechazo y cómo la observó en sus animales?

Dr. Alvarez Cordero:

Los primeros datos de crisis o de manifestaciones de reacción de rechazo las hemos encontrado a partir del tercero y cuarto día. Nosotros en ningún momento utilizamos inmunosupresión, como lo mencioné. Claro, nuestro objetivo es cómo podemos manejar el trasplante hepático. En los otros órganos, que usted claramente mencionó encuentra los datos de reacción de rechazo, que son principalmente la infiltración linfocitaria y la infiltración de otros elementos de la serie blanca. Lo que más nos ha llamado la atención, es que en los alveolos pulmonares se deposita un material hialino que puede semejarse a la membrana hialina de los recién nacidos. Esto, de lo cual tenemos datos gráficos, obviamente no lo presenté por falta de tiempo. Nosotros sabemos que en todos los órganos, en el riñón por ejemplo, al término de la reacción de rechazo se presenta una necrosis tubular aguda. En el páncreas se presenta a veces una pancreatitis y a veces simplemente infiltrado inflamatorio en el páncreas. En

fin, todos los órganos sufren la reacción de rechazo en la forma que ya ha sido descrita durante los últimos 10 años por casi todos los autores en el mundo.

Pregunta:

¿Existe un grupo testigo sin el uso de perfusión? y otra pregunta: ¿Si hay relación de sobrevida en relación o contra tiempo de perfusión?

Dr. Alvarez Cordero:

Respecto a la primera pregunta tengo que decir que cuando empezamos a trabajar con el trasplante hepático en 1963 no utilizábamos perfusión y los resultados son obvios: no hay sobrevida en ninguno de los animales que tiene trasplante hepático. Algún otro órgano puede ser manipulado sin haber sido lavado o perfundido, no así el hígado.

En lo que se refiere a la segunda pregunta, valoración de la sobrevida en relación al tiempo de perfusión. Nosotros, si bien medimos el tiempo, no nos preocupamos por saber cuánto es el tiempo de perfusión, más nos preocupamos cuál es el tiempo de isquemia. El tiempo de isquemia inicialmente era de más de 4 horas. Actualmente, como ustedes lo pudieron ver, es de aproximadamente $1\frac{1}{2}$ horas ó 2 horas en total. Entonces el animal receptor puede tolerar la hepatectomía durante ese lapso que es de 60 a 75 minutos sin mayores alteraciones, es decir, se pueden revertir. No hemos hecho ese control entre la perfusión y el tiempo que se utiliza.

Pregunta y Comentario:

La primera pregunta, que yo quería hacer al Dr. Alvarez Cordero, es que si siempre ha utilizado la misma técnica de perfusión; la segunda es que si ellos han empleado la técnica de perfusión tanto a través de la vena porta o la vena mesentérica, a través de la circulación porta, como también a través de la arteria hepática, para hacer un lavado simultáneo de las dos ramas sanguíneas del hígado. Y tercero, el

comentario sería de que es sumamente necesario hacer un lavado perfecto en todos los órganos por trasplantar, ya que de las lesiones histológicas que él presentó, la mayoría no era por crisis de rechazo sino que eran precisamente por defectos en el lavado del órgano, puesto que había depósitos sanguíneos en los vasos. Entonces, me gustaría saber si han empleado siempre la misma técnica para perfundir, puesto que a veces cuando los animales mueren o el hígado perfundido no tiene salida por las venas suprahepática se produce una congestión bastante marcada, lo cual en consecuencia da un aumento de peso sumamente importante, y la segunda, si ellos han empleado el riesgo por las dos vías y los resultados que han obtenido.

Dr. Alvarez Cordero:

Respecto a la primera pregunta, nosotros siempre hemos usado la misma técnica, no ha variado; simplemente elevamos los frascos de perfusión aproximadamente 1 m.- $1\frac{1}{2}$ m encima del animal antes de hacer la hepatectomía. Perfundimos hasta que se lava aceptablemente* y continuamos la hepatectomía en 10 ó 15 minutos más. En segundo lugar, no hemos utilizado nunca la perfusión a través de la arteria hepática, podemos decir mejor, el tronco celíaco o el fragmento de aorta que tomamos con él. No hemos encontrado, sin embargo, trombosis en estos vasos y las trombosis que hemos encontrado, en 3 de 117 trasplantes, se han presentado obviamente por defectos en la técnica. Respecto al tercer comentario del Dr. Molina, si existen ya en la literatura clínica algunas comunicaciones, en que se hace una nefrectomía, se coloca el riñón en un sistema de conservación sin perfusión y se transporta a una distancia de 50 ó 60 millas donde va ser trasplantado. Esto obviamente no puede ser hecho con el hígado, como claramente el Dr. Molina lo mencionó.