

# Modelo experimental de xenotrasplante pulmonar

Dres. M. Boglione, M. Cadario, G. Falke, M. Siminovich, G. Williams, M. Asprea, M. Barrenechea, R. Rubio, D. Aguilar

Áreas de Trasplante de Pulmón, Anatomía Patológica y Cirugía Experimental  
Hospital Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

## Resumen

El número de pacientes que reciben un trasplante de pulmón se ha visto limitado debido a la escasez de donantes aceptables. Muchos pacientes podrían beneficiarse si existiera un mayor número de órganos disponibles. El objetivo de este estudio fue evaluar la viabilidad de un modelo experimental de xenotrasplante discordante (cerdo-canino) y determinar que especie presenta mejores resultados funcionales como receptor del xenoinjerto. Se utilizaron veinte perros mestizos y diez cerdos Landrasse, con un peso entre 30 y 40 kilogramos, 10 perros y 5 cerdos fueron utilizados como donantes y los restantes 10 perros y 5 cerdos como receptores. Se conformaron 3 grupos: grupo I: los cerdos fueron utilizados como donantes y los perros como receptores; grupo II: los perros fueron donantes y los cerdos receptores; y grupo III: de control, los perros fueron utilizados como donantes y también como receptores. El procedimiento consistió en trasplantar un pulmón y reparar el hilio contralateral. Se evaluó la función ventilada en ambos pulmones y luego sólo con el pulmón trasplantado. Finalmente al sacrificar los animales se realizó estudio morfológico. Los valores de tensión parcial de oxígeno arterial (PaO<sub>2</sub>) obtenidos luego de la reperfusión del órgano fueron similares a los valores prereperfusión en los 3 grupos; pero luego de ocluir el hilio contralateral, los animales del grupo I y II tuvieron una marcada disminución de la PaO<sub>2</sub> comparado con los valores preclameo, por el contrario en el grupo III, la PaO<sub>2</sub> se mantuvo estable alcanzando diferencias estadísticamente significativas con los otros dos grupos. No hubo diferencias al comparar entre los valores de presión arterial media sistémica (PAS) pre y posreperfusión en los grupos I y III y hubo una leve disminución en el grupo II; luego de clameado el hilio contralateral la PAS disminuyó notoriamente en los grupos I y II, manteniéndose estable en los animales del grupo III. La presión media de la arteria pulmonar (PAP) luego de reperfundir el órgano implantado fue similar a aquella obtenida antes de la reperfusión en los grupos I y III, notándose un leve incremento en los animales del grupo II. Los valores de complemento fueron indetectables en todas las muestras analizadas. El análisis histológico de los pulmones trasplantados en los grupos I y II mostró alteraciones severas, por el contrario los pulmones implantados del grupo III mostraban alteraciones mínimas. La similitud de la anatomía del hilio pulmonar en ambas especies permite efectuar el implante del órgano sin inconvenientes. En este modelo, ninguna especie mostró mejor función o tolerancia al injerto, que la otra.

**Palabras Clave:** Trasplante pulmonar - Xenotrasplante

## Summary

The number of patients that receive a lung transplant has been limited due to the scarcity acceptable donors. Many patients could benefit if more organs were available. The aim of this study was to evaluate the viability of an experimental discordant xenotransplant model (porcine-canine), and to determine what species present better functional results as receptor of a xenograft. Twenty mixed-parentage dogs and ten Landrasse pigs (weight: 30 to 40 kg) were used. Ten dogs and five pigs were used as donors, and the remaining ones, as receptors. Animals were divided in three groups: I) pigs were donors, and dogs, receptors; II) dogs were donors, and pigs, receptors; III) control group: dogs were both donors

and receptors. The proceeding consisted of a single lung transplant plus dissection of the contra lateral pulmonary hilum. Postoperative ventilatory function was first evaluated in both lungs, and then, exclusively in the graft (sparing the native lung). After sacrifice, specimens were evaluated in the Pathology Department. Arterial oxygen-partial pressure (PAO<sub>2</sub>) obtained after graft reperfusion was similar to that obtained pre-reperfusion in all groups. Nevertheless, after clamping the contra lateral hilum, the PAO<sub>2</sub> of animals in groups I and II decreased substantially as compared with pre-clamping values, whereas in group III, the PAO<sub>2</sub> remained stable. This difference was statistically significant. No differences in pre- and post-reperfusion mean systemic blood pressure (MSBP) were observed in groups I and III, whereas a mild post-reperfusion decrease was noted in group II. After clamping the contralateral hilum, MSBP diminished strikingly in groups I and II, remaining stable in group III. Mean pulmonary blood pressure (MPBP) did not change after graft reperfusion in groups I and III; only a mild increase was noted in group II. Complement concentrations were undetectable in all assessed samples. Histology showed severe alterations in grafts of groups I and II, whereas in those of group III, the alterations were minimal. The similarity between the pulmonary hilum of both species allows to carry out this proceeding with no inconveniences. In this experimental model, none of the species showed better graft tolerance than the other one.

**Index words:** Lung transplant - Xenotransplant.

## Resumo

O número de pacientes que recebe um transplante de pulmão tem sido limitado devido à escassez de doadores aceitáveis. Muitos pacientes poderiam ser beneficiados se existisse um número maior de órgãos disponíveis. O objetivo deste estudo foi avaliar a viabilidade de um modelo experimental de xeno-transplante discordante (porco-cão) e determinar que espécie apresenta melhores resultados funcionais como receptor do xeno-enxerto. Utilizaram 20 cães mestiços e dez porcos Landrasse, com peso entre 30 e 40 quilogramas, 10 cães e 5 porcos foram utilizados como doadores e os 10 cães e 5 porcos restantes como receptores. Foram distribuídos em 3 grupos: Grupo I: os porcos foram utilizados como doadores e os cães como receptores; grupo II: os cães foram doadores e os porcos receptores; e o grupo III: de controle. Os cães foram utilizados como doadores e como receptores. O procedimento consistiu em transplantar um pulmão e reparar o hilo contra-lateral. Avaliou-se a função ventilatória em ambos os pulmões e depois somente com o pulmão transplantado. Finalmente, ao sacrificar os animais, realizou um estudo morfológico. Os valores de tensão parcial de oxigênio arterial (PaO<sub>2</sub>) obtidos logo da reperusão do órgão foram similares aos valores pré reperusão nos 3 grupos; porém após ocluir o hilo contra-lateral, os animais dos grupos I e II apresentaram uma marcada diminuição da PaO<sub>2</sub> comparada com os valores pré clameamento, diferentemente no grupo III, a PaO<sub>2</sub> se manteve estável com diferenças estatisticamente significantes com os outros 2 grupos. Não houve diferenças na pressão arterial média sistêmica (PAS), pré e pós reperusão, nos grupos I e III e houve uma leve diminuição no grupo II; logo do clameamento do hilo contra-lateral a PAS diminui acentuadamente nos grupos I e II, mantendo-se estável nos animais do grupo III. A pressão média da artéria pulmonar (PAP) logo após a reperusão do órgão transplantado foi similar àquela obtida antes da reperusão nos grupos I e III, notando-se um leve aumento nos animais do grupo II. Os valores de complemento não foram detectáveis em todas as amostras analisadas. A análise histológica dos pulmões transplantados nos grupos I e II mostrou alterações graves; ao contrário, os pulmões implantados do grupo III mostravam alterações mínimas. A semelhança da anatomia do hilo pulmonar em ambas as espécies permite efetuar o implante dos órgãos sem inconvenientes. Neste modelo, nenhuma espécie mostrou melhor função ou tolerância ao enxerto que a outra.

**Palavras-chave:** Transplante pulmonar - Xeno-transplante.

## Introducción

El trasplante de pulmón se ha convertido en una terapia aceptada para pacientes con enfermedad pulmonar terminal mostrando un rápido incremento en el número de casos efectuados en todo el mundo<sup>1,2</sup>. En nuestro país, a partir de los estudios pioneros de Lanari y colaboradores en 1951, varios grupos se han dedicado al tema<sup>3,4</sup>.

Sin embargo, el número de pacientes que reciben un trasplante de pulmón se ha visto limitado debido a la escasez de donantes aceptables<sup>5</sup>. Muchos pacientes podrían beneficiarse con este tratamiento si existiera un mayor número de órganos disponibles. Para resolver este inconveniente, distintas estrategias han sido ensayadas: mejor educación comunitaria, criterio de aceptación de donantes más elástico, aumento en la indicación de trasplante unilateral, y el uso de donación parcial de órganos<sup>10</sup>. Desafortunadamente esta búsqueda ha producido sólo un incremento modesto en la disponibilidad de órganos<sup>11</sup>. Podrían considerarse como otros medios de aumentar la disponibilidad de órganos, la ablación a partir de donantes a corazón no batiente<sup>12,13</sup> y el xenotrasplante. Si bien la probabilidad de aplicación clínica en el futuro inmediato es remota, el xenotrasplante (o heterotrasplante) ofrece la posibilidad de una fuente ilimitada de órganos que podrían estar disponibles electivamente cuando fuera necesario<sup>14</sup>.

El objetivo de este estudio fue evaluar la viabilidad de un modelo experimental de xenotrasplante discordante (cerdo-canino) y determinar qué especie presenta mejores resultados funcionales como receptor del xenoinjerto.

## Material y método **Animal**

Veinte perros mestizos y diez cerdos Landrace, con un peso entre 30 y 40 kilogramos fueron utilizados en un modelo experimental de xenotrasplante pulmonar; 10 perros y 5 cerdos fueron utilizados como donantes y los restantes 10 perros y 5 cerdos como receptores. Todos los animales recibieron trato humanizado acorde con los "Principios de Cuidados de Animales de Laboratorio" formulados por la National Society for Medical Research y la "Guía para el Cuidado y el Uso de Animales de Laboratorio" preparada por la National Academy of Sciences y publicada por el National Institute of Health (NIH publicación 85-23, revisada 1985).

## Grupos

Se conformaron 3 grupos: grupo I (xenotrasplante, cerdo-perro): los cerdos fueron utilizados como donantes y los perros como receptores; grupo II (xenotrasplante, perro-cerdo): los perros fueron donantes y los cerdos receptores; y grupo III (control, homotrasplante alógeno, perro-perro): los perros fueron utilizados como donantes y también como receptores.

## Donante

Quince caninos fueron anestesiados con la administración intramuscular de 20 mg/kg. de ketamina seguido de una inducción con isoflurano al 3 %. Como mantenimiento anestésico se utilizó isoflurano al 1-2 %, fentanilo 2 gamas/kg. y bromuro de pancuronio 0,01 mg/kg. Luego de efectuarse intubación endotraqueal, fueron colocados en posición supina y sujetos a la mesa. Se llevó a cabo una esternotomía mediana, el pericardio y ambas pleuras fueron abiertas, se disecaron y repararon las venas cavas superior e inferior, aorta ascendente y tronco de arteria pulmonar. Una infusión endovenosa de 300 UI/kg. de heparina se aplicó en una vena periférica, se realizó una jareta de nylon 5/0 (Prolene®) en el tronco de la arteria pulmonar, y se canuló la misma con una cánula arterial n° 14 (dip®); luego se administraron 500 mcg de prostaglandina PGE1 (Alprostadil®), ambas venas cavas fueron ligadas, la aorta ascendente clamepada, la orejuela de la aurícula izquierda fue seccionada y ambos pulmones perfundidos a través de la cánula en la arteria pulmonar con solución de Euro-Collins fría (4°C) a 40 cm H<sub>2</sub>O de presión hasta obtener salida de la solución limpia (sin restos de sangre) por la orejuela izquierda. El bloque cardiopulmonar fue extraído con los pulmones insuflados al final de la inspiración (final de volumen tidal); la arteria pulmonar izquierda, el bronquio izquierdo y un rodete de aurícula izquierda de 5 mm englobando la desembocadura de las venas pulmonares del mismo lado fueron disecados y seccionados manteniendo el órgano insuflado dejando el pedículo lo más largo posible.

## Receptor y procedimiento quirúrgico

Los animales fueron anestesiados de igual manera que los donantes y fueron ventilados inicialmente con un volumen tidal de 15 ml/kg. Una frecuencia respiratoria de 20 por minuto y una presión positiva al final de la espiración de 3 cm de H<sub>2</sub>O. Los parámetros de respirador fueron modificados durante el procedi-

miento para mantener un estado ácido-base de 7,40  $\pm$  0,05. Una toracotomía izquierda en el quinto espacio intercostal permitió disecar las estructuras del hilio pulmonar y clampearlas proximalmente para realizar la neumectomía. Luego la arteria pulmonar y el bronquio contralaterales fueron disecados y reparados con una lazada de seda. El pulmón donante fue implantado uniendo los elementos del pedículo en el siguiente orden: bronquio, arteria y aurícula. El bronquio se anastomosó mediante sutura continua de poligalactina 910 (Vicryl®) 4/0 en la porción membranosa y puntos en equis del mismo material en la porción cartilaginosa. La anastomosis de la arteria pulmonar y de la aurícula izquierda se llevó a cabo empleando una sutura continua de nylon (Prolene®) 5/0. Quince minutos antes de desclampear los elementos vasculares para reperfundir el órgano implantado, se administró al receptor 10 mg/kg. de metilprednisolona (Solumedrol®) a través de una vena periférica. Después de 1 hora de estabilización hemodinámica ventilando y perfundiendo ambos pulmones, la arteria pulmonar y el bronquio contralateral fueron clampeados, dejando al animal dependiendo del funcionamiento del pulmón implantado solamente. Al anular el pulmón contralateral se disminuyó el volumen tidal a la mitad y se aumentó la frecuencia respiratoria en un 50%. Diez minutos después de clampear el hilio contralateral y luego de realizar las mediciones hemodinámicas, los animales fueron sacrificados mediante la inyección intravenosa de cloruro de potasio.

#### **Mediciones hemodinámicas**

Se tomaron muestras de presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) (Radiometer ABL 300, Copenhagen, Suecia) en sangre arterial y se registró la presión media arterial sistémica (PAS) y la presión media de la arteria pulmonar (PAP) (Critikon Dinamap Plus, Tampa, EE.UU) en 3 momentos del procedimiento: inmediatamente antes de desclampear el pedículo (prereperfusión: solamente el pulmón nativo funcionando); 10 minutos luego de liberar los clips de los vasos pulmonares (posreperfusión: ambos pulmones funcionando, nativo e implantado); y 10 minutos después de clampear la arteria pulmonar y el bronquio contralaterales (posclampear: solamente el pulmón implantado funcionando). Los valores se expresan como media  $\pm$  1 desvío estándar de la media.

#### **Complemento**

Previo a reperfundir el injerto (sólo pulmón nativo funcionando), y luego del periodo de estabilización posreperfusión (pulmones nativo e implantado funcionando) se tomaron sendas muestras de sangre arterial, se colocaron en un recipiente con agua-hielo y se las centrifugó a 4° C a 2000 rpm durante 5 minutos, luego se separó el suero sobrenadante y se lo congeló a 70° C hasta que fueron procesadas para medir niveles de C3 y C4.

#### **Estudio morfológico**

Luego de sacrificado el animal se extrajo el bloque cardiopulmonar para estudio histológico. Los especímenes fueron fijados en formalina y coloreados con hematoxilina-eosina y analizados por un observador externo (sin conocimiento de la correlación entre grupo y compatibilidad de especie). Un escore de lesión histológica fue determinado como normal (0), moderadamente anormal (1) y severamente anormal (2). Las anomalías moderadas incluyeron clara evidencia de edema perivascular y peribronquial, congestión vascular, o evidencia de inflamación. Las anomalías severas fueron hemorragia intrapulmonar, severa congestión vascular, o evidencia de trombo intravascular.

#### **Estadística**

El estudio estadístico se realizó comparando grupo contra grupo en cada variable empleando la prueba T, asumiendo varianzas desiguales. Un valor de P menor a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

#### **Resultados**

El tiempo de isquemia fría, tiempo de ablación y de implante fueron similares en

todos los grupos.

Exceptuando una leve discordancia entre la porción membranosa del bronquio del cerdo y el perro, observamos una disposición similar con buena concordancia entre vasos y bronquios del órgano donante y el hilio pulmonar del receptor. En un caso de cerdo receptor se produjo una lesión de arteria pulmonar que fue resuelta sin inconvenientes. No hubo muertes en el intraoperatorio y todos los animales fueron sacrificados al momento previamente estipulado.

Los valores de tensión parcial de oxígeno arterial (PaO<sub>2</sub>) medida en mm Hg obtenidos luego de la reperfusión del órgano fueron similares a los valores

prereperfusion en los 3 grupos (294,8  $\pm$  54,05 y 392  $\pm$  76,49 pre y pos reperfusion respectivamente en el grupo I; 257,8  $\pm$  55,45 y 300,2  $\pm$  141,68 en el grupo II; y 217  $\pm$  27,28 y 247,6  $\pm$  11,97 en el grupo III). Sin embargo, luego de la oclusión de arteria y bronquio derechos, los animales del grupo I y II tuvieron una marcada disminución de la PaO<sub>2</sub> comparado con los valores preclameo: 90,4  $\pm$  12,05 ( $p < 0.001$ ) y 96  $\pm$  36,57 ( $p < 0.01$ ); por el contrario en el grupo III la PaO<sub>2</sub> se mantuvo estable (281,6  $\pm$  29,6) alcanzando diferencias estadísticamente significativas con los otros dos grupos ( $p < 0.0001$ ) (Tabla 1).

Los resultados de las mediciones de presión arterial sistémica (PAS) se muestran en la tabla 2.

No hubo diferencias al comparar entre los valores pre y posreperfusion en los grupos I y III ( $p = 0.43$  NS y  $p = 0.27$  NS respectivamente) y hubo una leve disminución en el grupo II ( $p < 0.049$ ). Luego de clameado el hilio contralateral la PAS disminuyó notoriamente en los grupos I y II ( $p < 0.0001$ ), manteniéndose estable en los animales del grupo III ( $p = 0.23$  NS). Al comparar los resultados posclameo del grupo III vs los grupos I y II las diferencias fueron altamente significativas:  $p < 0.0001$ .

La presión media de la arteria pulmonar (PAP) luego de reperfundir el órgano implantado fue similar a aquella obtenida antes de la reperfusion en los grupos I y III (22,6  $\pm$  7,9 vs 30  $\pm$  9,9  $p = 0.11$  NS; y 26,2  $\pm$  8,43 vs 25,4  $\pm$  6,3  $p = .43$  NS, respectivamente), notándose un leve incremento en los animales del grupo II (34,6  $\pm$  4,6 vs 27,8  $\pm$  4,8  $p < 0.05$ ). Una vez ocluido el hilio contralateral, se observó un aumento significativo de la PAP en los grupos I y II (51,8  $\pm$  8,3 y 51,8  $\pm$  6,9;  $p < 0.0005$  y  $p < 0.005$  vs valores posreperfusion respectivamente); por el contrario en los animales del grupo control no hubo diferencias entre los valores posclameo y posreperfusion ( $p = 0.08$  NS). Hubo diferencias estadísticamente significativas al analizar comparativamente los resultados posclameo del grupo III vs los grupos I y II ( $p < 0.001$  y  $p < 0.01$  respectivamente) (Tabla 3).

Los valores de complemento fueron indetectables en todas las muestras analizadas.

#### Análisis morfológico

Macroscopia: Los pulmones implantados en los grupos I y II mostraban el parénquima consolidado, hemorrágico, de color rojo violáceo y de mayor peso que el contralateral. La luz de las anastomosis arte-

|           | Prereperfusion    | Posreperfusion     | Posclameo         |
|-----------|-------------------|--------------------|-------------------|
| GRUPO I   | 294,8 $\pm$ 54,05 | 392 $\pm$ 76,49    | 90,4 $\pm$ 12,05  |
| GRUPO II  | 257,8 $\pm$ 55,45 | 300,2 $\pm$ 141,68 | 96 $\pm$ 36,57    |
| GRUPO III | 217 $\pm$ 27,28   | 247,6 $\pm$ 11,97  | 281,6 $\pm$ 29,60 |

Tabla 1: valores de presión parcial de oxígeno arterial expresados como media  $\pm$  1 desvío estándar de la media.

|           | Prereperfusion   | Posreperfusion   | Posclameo       |
|-----------|------------------|------------------|-----------------|
| GRUPO I   | 82 $\pm$ 2,54    | 83,6 $\pm$ 19,03 | 12 $\pm$ 3,67   |
| GRUPO II  | 109,6 $\pm$ 7,12 | 102,6 $\pm$ 3,71 | 14,2 $\pm$ 4,96 |
| GRUPO III | 89,4 $\pm$ 8,11  | 92,4 $\pm$ 7,23  | 93 $\pm$ 6,74   |

Tabla 2: valores de presión arterial sistémica expresados como media  $\pm$  1 desvío estándar de la media.

|           | Prereperfusion | Posreperfusion | Posclameo      |
|-----------|----------------|----------------|----------------|
| GRUPO I   | 30 $\pm$ 9,9   | 22,6 $\pm$ 7,9 | 51,8 $\pm$ 8,3 |
| GRUPO II  | 27,8 $\pm$ 4,8 | 34,6 $\pm$ 4,6 | 51,8 $\pm$ 6,9 |
| GRUPO III | 25,4 $\pm$ 6,3 | 26,2 $\pm$ 8,4 | 34,8 $\pm$ 9,9 |

Tabla 3: valores de presión de la arteria pulmonar expresados como media  $\pm$  1 desvío estándar de la media.

rial, venosa y bronquial se encontraba con calibre adecuado.

Microscopia (histología): La microscopia convencional de los pulmones trasplantados en los grupos I y II mostró intensa congestión y dilatación vascular con extravasación de hematíes desde los vasos a la luz alveolar, trombosis, edema y congestión en la pleura y los capilares alveolares septales (score 2). Los pulmones implantados del grupo III mostraban algún grado de edema perivascular y peribronquial, sin evidencia de congestión vascular (score 0-1). Los pulmones nativos fueron en todos los casos normales (score 0) excepto un caso con signos de neumonía crónica.

#### Discusión

La idea de trasplantar órganos de donantes no humanos en receptores humanos no es nueva. En 1964, antes que se dispusiera de la diálisis, Reemtsma y Starzl implantaron riñones de chimpan-

cé y babuinos a pacientes con insuficiencia renal<sup>15,16</sup>. Más tarde, Bailey en 1984, y Starzl en 1992 y 1993 realizaron trasplantes de corazón e hígado respectivamente<sup>17,18</sup>. La sobrevida máxima fue menor a 70 días y todos los receptores fallecieron por fallo del órgano o por complicaciones infecciosas. Hasta la fecha no se ha realizado ningún intento de xenotrasplante pulmonar en humanos<sup>14</sup>.

Las especies que se incluyen dentro de un mismo orden zoológico tienen anticuerpos preformados contra las especies de otros órdenes, así cuando en el receptor existen anticuerpos preformados contra la especie donante se habla de xenotrasplante discordante, y de concordante cuando estos anticuerpos no están presentes<sup>19</sup>; la presencia de estos anticuerpos naturales hace que se depositen los mismos en el xenoinjerto provocando la activación del complemento, hecho que determina la pérdida de la integridad del endotelio y conduce a una activación de la coagulación y a una trombosis incontrolable. Este fenómeno se conoce como rechazo hiperagudo y depende de 3 factores: unión de anticuerpos naturales del receptor con antígenos presentes en las células endoteliales del xenoinjerto; activación del complemento; e incompatibilidad de las proteínas reguladoras del complemento del xenoinjerto con el complemento del receptor comportando una activación incontrolable del complemento<sup>20</sup>. En nuestro modelo, debido a que los parámetros hemodinámicos son alterados precozmente por la reacción inmunológica hiperaguda en las dos especies, pensamos conveniente determinar con el nivel de complemento cuál de las dos especies es menos inmunogénica y tolera mejor el órgano implantado, pero los niveles indetectables de complemento en todas las muestras incluido el grupo control, debido presumiblemente a que utilizamos testigos provenientes de humanos, no nos permitió dilucidar ese punto. Las muestras de sangre para medición de complemento se tomaron antes de reperfundir el implante (sin contacto con endotelio del xenoinjerto), y luego del período de estabilización posreperfundición (1 hora de circulación de la sangre del receptor en el xenoinjerto) con el propósito de que, además de poder comparar los niveles de complemento grupo contra grupo, cada animal actuara también como su propio control (pre y posexposición inmunológica). Si bien los animales del grupo III (perro-

perro) no mostraron signos de rechazo con este diseño de sobrevida mínima, sabemos por estudios previos realizados en nuestro laboratorio que los primeros signos de rechazo en homotrasplante canino aparecen a los 4-5 días<sup>21</sup>. En la actualidad, luego de establecer la utilidad de la ingeniería genética para evitar el rechazo hiperagudo<sup>22,23</sup> se investiga la viabilidad del xenotrasplante en todos los órganos sólidos<sup>24,25</sup>.

El hecho de observar una disminución de la PAS con un aumento de la PAP en el grupo II (cerdo receptor) sugiere que el pulmón canino tolera menos la carga a que lo somete el volumen sistólico del cerdo.

La similar disposición del hilio pulmonar en las dos especies nos permitió realizar las anastomosis vasculares sin inconvenientes manteniendo un flujo sanguíneo sin turbulencias luego de la reperfundición. Por otra parte la mínima discordancia en la disposición espacial entre los bronquios del perro y el cerdo no significaron una dificultad de importancia para efectuar la anastomosis, permitiendo una expansión y ventilación pulmonar adecuadas.

En el diseño del trabajo se programó el estudio histológico de ambos pulmones de cada animal (nativo e implantado) para que cada animal tuviera, a su vez, su propio control.

Concluimos que el modelo de trasplante discordante cerdo-canino es útil para el estudio de los fenómenos que ocurren en un escenario de xenotrasplante. La similitud de la anatomía del hilio pulmonar en ambas especies permite efectuar el implante del órgano sin inconvenientes. En este modelo, ninguna especie mostró mejor función o tolerancia al injerto, que la otra.

Los autores desean agradecer a la licenciada Adriana Roy la labor desarrollada para la determinación de niveles de complemento de este estudio.

## Bibliografía

1. Cooper JD, Patterson GA, Trulock EP, et al: Results of single and bilateral lung transplantation in 131 consecutive recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107: 460-471, 1994.
2. Pasque MK, Kaiser LR, Dresler CM, et al: Single lung transplantation for pulmonary hypertension. Technical aspects and immediate hemodynamic results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103: 475-48, 1992.

3. Lanari A, Molins M, Croxatto O: Homoinjertos de pulmón en perros. Técnica y resultados funcionales y anatómicos. *Medicina* 11: 12-24, 1951.
4. Lanari A, Croxatto O: Autoinjertos de pulmón en perros. *Anal Cít Patol y Clín de la Tuberc* 15: 99-108, 1953.
5. Caruso E, Esteve H, Vasallo B, et al: Trasplante experimental unilateral de pulmón en perros. *Rev Arg Cirug* 58: 227-230, 1990.
6. Navarro R: Trasplante pulmonar. Estado actual. *Experiencia Médica* 12: 21-27, 1994.
7. Navarro R, Córdoba R, Palencia A, et al: Trasplante pulmonar experimental. *Rev Arg Cirug* 61: 77-80, 1991.
8. Rosemberg M, Moncalvo J, Rojas O et al: Desarrollo de modelo canino de experimentación crónica en trasplante unilateral de pulmón. *Rev Arg Cirug* 63: 13-20, 1992.
9. Kauffman H, McBride M, Graham W, et al: United Network for Organ Sharing Donor Data Update, 1988-1995. *Transplant Proc* 29: 122-124, 1997.
10. Starnes V, Lewiston N, Luikart H, et al: Current trends in lung transplantation. Lobar transplantation and expanded use of single lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104: 1060-1066, 1992.
11. Rapaport F: Progress in organ procurement: the non-heart-beating cadaver donor and other issues in transplantation. *Transplant Proc* 23: 2699-2701, 1991.
12. Egan T, Lambert C, Reddick R, et al: A strategy to increase the donor pool: use of cadaver lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg* 52: 1113-1121, 1991.
13. Boglione M, Morandini M, Barrenechea M, et al: Pre-arrest heparinization and ventilation during warm ischemia preserves lung function in non-heart-beating donors. *J Pediatr Surg* 34: 1805-1809, 1999.
14. Cooper DK, Keogh A, Brink J, et al: Report of the Xenotransplantation Advisory Committee of the International Society for Heart and Lung Transplantation: The present status of xenotransplantation and its potential role in the treatment of end-stage cardiac and pulmonary diseases. *J Heart Lung Transplant* 19: 1125-1165, 2000.
15. Reemtsma K, McCracken B, Schlegel J et al: Renal heterotransplantation in man. *Ann Surg* 160: 384-410, 1964.
16. Starzl T, Marchioro T, Peters G et al: Renal heterotransplantation from baboon to man: experience with 6 cases. *Transplantation* 2: 752-776, 1964.
17. Bailey L, Nehlsen-Cannarella S, Conception W et al: Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate. *JAMA* 254: 3321-3329, 1985.
18. Starzl T, Tzakis A, Fung J et al: Prospects of clinical xenotransplantation. *Transplant Proc* 26: 1082-1088, 1994.
19. Calne R: Organ transplantation between widely disparate species. *Transplant Proc* 2: 550-553, 1970.
20. Platt J, Fischer R, Matas A et al: Immunopathology of hyperacute xenograft rejection in a swine-to-primate model. *Transplantation* 52: 214-220, 1991.
21. Boglione M, Morandini M, Siminovich M et al: Anastomosis bronquial telescópica en trasplante experimental de pulmón en perros. *Rev Cir Infantil* 6: 73-76, 1996.
22. Bradley P, Aravot D, Hunter S et al: Transgenic pigs-break-through in xenotransplantation. *Israel J Med Sci* 32: 795-798, 1996.
23. Cozzi E, Soin B, Holmes B et al: Genetic engineering of the donor as an approach to clinical xenotransplantation. *Transplant Proc* 32: 2701-2703, 2000.
24. Ramirez A, Chavez R, Majado M et al: Transgenic pig-to-baboon liver xenotransplantation: Clinical, biochemical, and immunologic pattern of delayed acute vascular rejection. *Transplant Proc* 34: 319-320, 2002.
25. Richards A, Davies H, McLaughlin M et al: Serum anti-pig antibodies as potential indicators of acute humoral xenograft rejection in pig-to-cynomolgus monkey kidney transplantation. *Transplantation* 73: 881-889, 2002.
26. Manez R, Crespo F, Gonzalez E et al: Neutralization of anti-alphaGalactosyl antibodies without immunosuppression prevents hyperacute rejection but not acute vascular rejection of pig organs transplanted into baboons. *Transplant Proc* 32: 888-889, 2000.

---

Trabajo presentado en el 36° Congreso Argentino de Cirugía Pediátrica, Noviembre de 2002, Mar del Plata.

Dr. Mariano Boglione  
Hospital Juan P. Garrahan  
Pichincha 1850  
(1245) Buenos Aires, Argentina