

11211
207.
12



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Hospital Central Sur de Concentración Nacional
PEMEX

PAPEL DE LA CICLOSPORINA "A" EN EL TRASPLANTE DE
MICROARTERIAS UMBILICALES HUMANAS EN LA RATA

Vo Bo
[Signature]

T E S I S

Que para obtener el Diploma de Especialista en
CIRUGIA PLASTICA Y RECONSTRUCTIVA

presenta

DR. JOSE LUIS HADDAD TAMR

Asesor de Tesis: Dr. Luis Padilla Sánchez



México, D. F.

1988

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	pag.
INTRUDUCCION.....	1
HIPOTESIS.....	8
OBJETIVOS.....	8
JUSTIFICACION.....	9
MATERIAL Y METODOS.....	11
RESULTADOS.....	15
DISCUSION.....	18
COMENTARIOS.....	21
BIBLIOGRAFIA.....	22

INTRODUCCION

La ciclosporina (Cy-A), un metabolito fungoide, descrito por primera vez en 1976 (1), tiene sorprendentes propiedades inmunosupresoras, tanto a nivel experimental como clínico. En algunos modelos animales la administración a corto plazo del agente permite una sobrevida prolongada y aun indefinida de los aloinjertos de órganos vascularizados (2,3,4.). Desde 1978, la droga ha sido utilizada en más de 6000 aloinjertos de órganos humanos con mejores resultados comparativamente que los inmunosupresores convencionales. La sobrevida de los aloinjertos renales a 1 año se ha aumentado en un 25% en muchas series (5), mientras que la sobrevida de los aloinjertos hepáticos se ha duplicado (6). Una mejoría sorprendente se ha reportado en los trasplantes cardíacos, ha sido menos efectiva en trasplante de páncreas y médula ósea (4-7-8).

La Cy-A tiene grandes ventajas sobre los inmunosupresores convencionales en la práctica clínica común. Con los inmunosupresores convencionales, todos los inmunógenos, incluyendo los antígenos de los aloinjertos, están protegidos de una respuesta inmune, de ésta manera los receptores de trasplante de órganos tratados con métodos convencionales, poseen una comprometida habilidad para combatir la infección (9). El inmunosupresor ideal sería uno que selectivamente

inhibiera las clonas de los linfocitos T que responden a los antígenos de los aloinjertos, mientras que los otros inmunocitos pudieran ser guardados para responder ante los patógenos. La Cy-A llena parcialmente éstos criterios. La Cy-A ha sido demostrada como inmunosupresor selectivo, por su acción primariamente en contra de los linfocitos (10), y en particular los linfocitos T (10-11-12). La Cy-A parece no afectar a los granulocitos o a los macrófagos (1-10-13-14), células que juegan un papel importante en la resistencia del huésped. Más aun, se ha demostrado que actúa específicamente en la función de los linfocitos T cooperadores (11-14), mientras permite la expresión de las células T supresoras (15-16), además que ha sido demostrado que la función de las células B no se afecta por la Cy-A (1-11-12-13). La Cy-A parece requerir una estimulación antigénica en el tiempo de la administración (17). Los mecanismos moleculares asociados con la especificidad inmunosupresora de la droga no han sido esclarecidos, pero, los mecanismos posibles incluyen la inhibición de la liberación de la interleukina 2 e interleukina 1 por las células T cooperadoras y los macrófagos respectivamente (18), y el bloqueo de la aparición de la activación de los antígenos en la superficie celular de las células linfocitarias (19). la síntesis de interferon-gamma e interleukina 3 por los linfocitos T está también inhibida por la Cy-A (20).

Los efectos colaterales reportados asociados con la Cy-A incluyen nefrototoxicidad, hepatotoxicidad, hirsutismo, hipertrofia gingival, hiperestesia e intolerancia gastrointestinal (21). Todos los efectos tóxicos han sido demostrados ser dependientes de la dosis y reversibles con la suspensión de la droga. Los problemas más frecuentes son nefro y hepatotoxicidad.

Achauer et al ha utilizado con éxito la droga en aloinjertos compuestos en ratas con buenos resultados (9-), asimismo estudió la dosis adecuada para ellos sin producir toxicidad irreversible del medicamento, y encontró que la dosis ideal varía entre 4-8 mg por kg x día la cual fue efectiva para prevenir el rechazo de los aloinjertos tisulares compuestos de manera indefinida. (9)

Lo mismo ha sido demostrado por Towpik en otro modelo experimental con ratas utilizando aloinjertos de piel y mantenidas con dosis bajas de Cy-A, 15 mg x kg (23).

Diferentes protocolos de injertos venosos pretratados (criopreservados, metil prednisolona, digestión con ficina, dialdehido y glutaraldehido) o inmunosupresión sistémica del huésped (azatioprina y esteroides) han sido investigados con éxito limitado (24-25-26-42).

Existen una gran variedad de injertos vasculares sintéticos que no han dado los resultados esperados (47). Por otro lado se ha intentado la inmunosupresión de los aloinjertos venosos con Cy-A, ya sea con pretratamiento de los injertos o bien con inmunosupresión sistémica, demostrando que los injertos permanecen permeables por un período crítico de 6 a 8 semanas, lo cual está relacionado al proceso de repoblación de la íntima con células endoteliales específicas del huésped y una subsecuente reducción de la antigencidad (27).

Bandlien (28), demuestra el aumento en la sobrevida de los aloinjertos vasculares tratados con Cy-A y sugiere que el efecto de ésta como inmunosupresor está presente no solo en el sitio de la proliferación de las células aloreactivas sino en el aloinjerto propiamente dicho. Bandlien (29), demuestra nuevamente permeabilidad a largo plazo de los injertos vasculares, tratados con Cy-A (+ de 12 semanas) y sugiere que el problema temprano del rechazo y la oclusión de los aloinjertos pueden ser resueltos si se les administra a los injertos la inmunosupresión necesaria por el tiempo que el huésped necesita para restablecer la superficie de la íntima de los injertos con células endoteliales específicas del huésped, ésto a su vez rendirá excelentes prospectos para la sobrevida a largo plazo de los injertos aun despues de que haya

cesado la terapia inmunosupresora. Los hallazgos de éste estudio indican que la Cy-A tiene el potencial de proveer ésta protección, ya sea usada sistémicamente o bien usada para pretratamiento del injerto.

La utilización de la vena safena como sustituto arterial ha sido amplia, hay sin embargo situaciones en que la vena no está disponible. Los materiales sintéticos como sustitutos de arterias mas pequeñas de 5 mm de diámetro han mostrado una alta tasa de falla (30-31-32). A pesar de no haber sustituto ideal, actualmente el material biológico de mayor utilización como sustituto microvascular, lo constituyen los vasos umbilicales humanos, utilizados inicialmente para arteria por Dardik et al (33-34-35-48), quien revela un 93% de permeabilidad en injertos femoropoplíteos, 81% en femoro-tibio peroneos en 55 vías de paso en 49 pacientes con un seguimiento a 10 meses (36).

Si bien es cierto que las venas autólogas alcanzan casi los requisitos ideales como sustitutos arteriales, existen observaciones que demuestran que aun éstos implantes han mostrado el desarrollo de una variedad de lesiones que incluyen aterosclerosis, engrosamiento de la íntima, estenosis valvular y dilataciones aneurismáticas (37-38), razón por la cual la búsqueda del sustituto ideal ha continuado y ha

motivado a diferentes autoras a utilizar la arteria umbilical humana como otro recurso más (39). El cordón umbilical y sus estructuras son fácilmente disponibles, carentes de válvulas, tienen un diámetro uniforme, son fácilmente suturables y puede ser empleado para un amplio rango de tamaño. Existe un mínimo de componente elástico a través del eje mayor con una distensibilidad lateral excelente asociada con un flujo pulsátil. A causa de su estupenda flexibilidad, no hay angulación, ventaja enorme en las anastomosis término-laterales o bien en el cruce de zonas de flexión. A pesar de los buenos resultados obtenidos en materia experimental con éstos elementos (40) y en materia clínica (36), no se ha resuelto el rechazo inmunológico manifestado macroscópicamente por dilataciones aneurismáticas y microscópicamente por infiltración celular variable de células plasmáticas, linfocitos, inmunoblastos y algunos monocitos (41), lo que invariablemente conlleva al fracaso de los alo o xenoinjertos vasculares.

Se han utilizado microprótesis de politetrafluoroetileno con resultados dudosos para la permeabilidad a largo plazo en diferentes modelos experimentales (44-45-46).

Finalmente se han diseñado injertos de arteria umbilical humana en el sistema arterial de la rata de tipo "corru-

gado" en grupos comparativos tratados con glutaraldehido y sin éste, demostrando el poder anti-antigénico del glutaraldehido, sin embargo han aparecido calcificaciones en la íntima de las arterias muy probablemente resultado de rechazo, por otro lado, los no tratados con glutaraldehido han sido presas de dilataciones aneurismáticas y pérdida del corrugado despues de 30 días (47), el corrugado fue diseñado para evitar las angulaciones de los injertos en las anastomosis término-la_{terales}.

En síntesis; No hay hasta la fecha un sustituto ideal para los injertos vasculares capaz de ser utilizado de manera constante en la práctica clínica, sin embargo con el conocimiento de los hechos previamente mencionados existe la posibilidad de encontrarlo.

HIPOTESIS

Si se utilizan microinjertos de arteria umbilical humana en la substitución de la aorta abdominal de la rata, (Conservados en etanol al 40% y oxido de propileno al 1%) entonces sufriran dilataciones aneurismáticas y manifestaciones de rechazo con infiltración por linfocitos.

Si se utilizan microinjertos de arteria umbilical humana en la substitución de la aorta abdominal de la rata, (Conservados en etanol al 40% y oxido de propileno al 1%) y aplicación de Cy-A a las ratas, entonces permaneceran permeables por tiempo indefinido y no sufriran dilataciones aneurismáticas ni otras manifestaciones de rechazo.

OBJETIVOS

1. Valorar la utilidad de la ciclosporina como inmunosupresor en los microinjertos de arteria umbilical humana.
2. Investigar la posibilidad de encontrar un sustituto ideal permanente para la microcirugía reconstructiva vascular.

JUSTIFICACION

En el campo de la microcirugía vascular, el material ideal para los injertos vasculares de pequeño diámetro no ha sido encontrado, su mayor aplicación en microcirugía reconstructiva es en los reimplantes digitales y en los colgajos libres compuestos.

No siempre hay acceso a venas autólogas, o bien por enfermedad sistémica o por extirpación quirúrgica previa, o bien a que no contamos con la longitud y calibre adecuados para nuestro propósito. El tener un banco de vasos disponibles para cualquier procedimiento, rendiría en tiempo quirúrgico y en perfección de técnica al poder seleccionar con exactitud el diámetro y la longitud del vaso requerido.

En la neurocirugía sería de gran utilidad para los procedimientos extraintracraneales en los cuales se reemplazaría a la arteria temporal superficial como vaso donador.

En la cirugía cardíaca está por demás mencionar la utilidad en los procedimientos de revascularización. Los aloinjertos venosos representan una alternativa fascinante para la prótesis artificiales para la reconstrucción de vasos periféricos en casos en los que los autoinjertos no estén disponibles

Crear un banco de microprótesis vasculares de manufactura mexicana que sin duda rendiría en beneficio del país y de la ciencia médica en general.

Creemos indispensable la experimentación en animales antes de utilizarlo en el humano.

En éste estudio, preparamos arterias umbilicales humanas de 1.5 mm de diámetro que fueron colocadas como substitutos de segmentos de la aorta abdominal de la rata.

MATERIAL Y METODOS

Preparación de injertos:

Las arterias umbilicales se dividieron en 2 grupos:

A) Arterias lisas

B) Arterias "Corrugadas", con la idea de conferir mayor distensibilidad y evitar la oclusión en sitios de flexión.

Ambos grupos conservados en etanol al 40% y óxido de propileno al 1%.

Grupos de estudio:

Se intervinieron quirúrgicamente 48 ratas Wistar con peso entre 250 y 300g; Se dividieron en 4 grupos:

GRUPOS DE ESTUDIO

I



ETANOL 40 % + OXIDO PROPILENO 1 %

II



24 RATAS WISTAR

III



ETANOL 40 % + OXIDO PROPILENO 1 % + CY - A

IV



24 RATAS WISTAR

GRUPO I: 12 ratas, substituyendo la aorta abdominal infra-renal con arteria umbilical humana (AUH) de 1.5. mm de diámetro, de características "lisas".

GRUPO II: 12 ratas, substituyendo la aorta abdominal infra-renal con AUH de 1.5 mm de diámetro, de características "corrugadas".

GRUPO III: 12 ratas, mismo procedimiento y tipo de injerto que en el grupo I y con la administración de Cy-A a razón de 10 mg x kg x día x 20 días por vía subcutánea.

GRUPO IV: 12 ratas, mismo procedimiento y tipo de injerto que en el Grupo II y con el mismo esquema de CY-A anteriormente mencionado.

TECNICA QUIRURGICA

Las ratas anestesiadas con eter fueron sometidas a laparotomía media, y utilizando técnicas microquirúrgicas habituales se disecó la aorta infrarenal en una longitud de aproximadamente 4 cm, seccionando un segmento de 2 a 3 cm, previa colocación micropinzas vasculares.

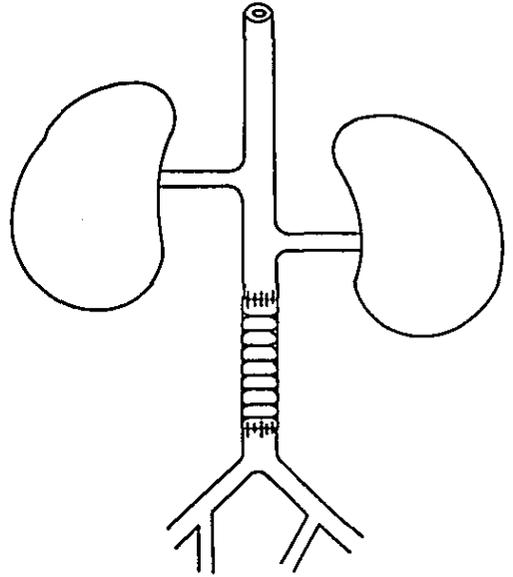
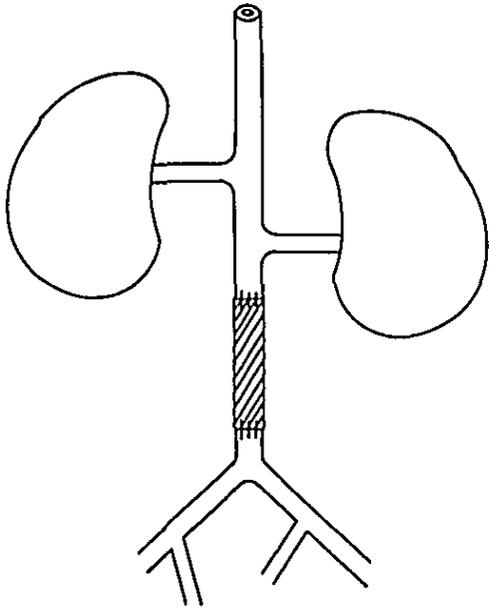
El microinjerto por utilizarse se lavó con solución salina durante 30 minutos para desprender el etano/óxido propileno, y posteriormente con solución de heparina dejando reposar el microinjerto antes de su implante durante otros 15 minutos.

Las anastomosis fueron practicadas con puntos simples separados, utilizando nylon 9-0 (Ethilon)*, bajo magnificación con microscopio de operaciones (OPMI - I)** (10X).

Una vez corroborada la permeabilidad en la aorta distal, se llevó a cabo el cierre de la pared abdominal. Los injertos vasculares que presentaron error técnico fueron desechados del estudio.

* Johnson and Johnson

** Carl - Zeiss.



EVALUACION POSTOPERATORIA.

Todas las ratas fueron observadas clínicamente y en forma constante de 15 a 76 días después del trasplante microvascular. A las ratas de los grupos III y IV les fueron diariamente suministrados los mg correspondientes de Cy-A por vía subcutánea.

A algunos animales se les practicó aortografía previa al sacrificio para verificar el funcionamiento del microinjerto.

Se llevó a cabo una evaluación macroscópica de la pieza dibujando al detalle todas las características como trombos, aneurismas, neoendotelio, forma del "corrugado" etc. Algunas piezas de interfes fueron fotografiadas bajo el microscopio. Posterior a la evaluación macroscópica, todos los injertos, incluyendo la zona de anastomosis a la aorta, fueron también evaluados con microscopía de luz, utilizando la tinción de hematoxilina y eosina.

A los grupos III y IV se les estudió desde el punto de vista histológico, riñón, hígado, brazo y pulmón para detectar posibles efectos colaterales de la Cy-A.

RESULTADOS

En el grupo I se obtuvo una permeabilidad del 66.6% en un periodo de seguimiento de 2 a 15 semanas (74 días promedio). Así como 66.6% de aneurismas, 33% de calcificación y datos histopatológicos interpretados como rechazo en el 100%.

En el Grupo II se obtuvo una permeabilidad del 83.3% en un periodo de seguimiento de 2 a 15 semanas (66 días promedio), así como 50% de aneurismas, calcificación en el 66.6% y datos histopatológicos interpretados como rechazo en el 91.6%.

En el grupo III se obtuvo una permeabilidad del 91.6% en un periodo de seguimiento de 2 a 15 semanas (69 días promedio). Se observaron aneurismas en el 8.3% (1 caso). Datos histopatológicos interpretados como rechazo en el 16.6%.

Finalmente el grupo IV Mostró una permeabilidad del 91.6% en el mismo seguimiento (76 días promedio). No hubo formación de aneurismas, y solo ocurrió calcificación en un solo caso (8.3%). Los datos histopatológicos interpretados como rechazo se obtuvieron en un caso.

Bajo el microscopio de luz, los grupos I y II como hallazgos microscópicos relevantes mostraron trombosis con marcada infiltración celular y cambios degenerativos así como engrosamiento de la íntima.

Los grupos III y IV mostraron mínima infiltración celular.

Es de importancia hacer notar que los injertos del grupo II perdieron su "corrugado" en el 100% de los casos y los del grupo IV en 33%.

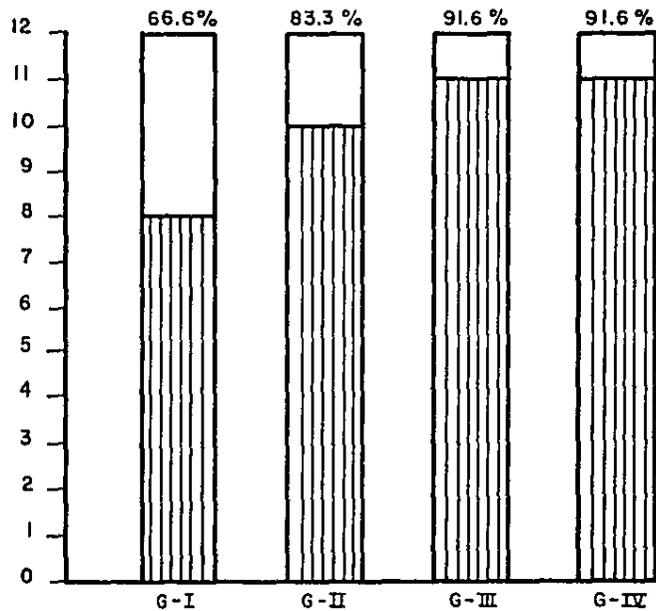
Las infecciones encontradas en 6 ratas de los grupos III y IV fueron predominantemente pulmonares, la frecuencia en el grupo III fue del 33% y en el grupo IV del 16.6%. Los gérmenes cultivados en orden de frecuencia fueron; *Corynebacterium Sp.*, *E. Coli*, *Estafilococo Sp.*

Los resultados de permeabilidad fueron analizados por la prueba de Chi cuadrada (χ^2) comparando un grupo de 12 autotrasplantes de aorta en los cuales se obtuvo 100% de permeabilidad.

En relación a los grupos I Y II se obtuvo una p menor a 0.05.

En relación a los grupos III y IV no hubo diferencia significativa.

PERMEABILIDAD 



GI- AUH LISA

GIII- AUH LISA CON Cy-A

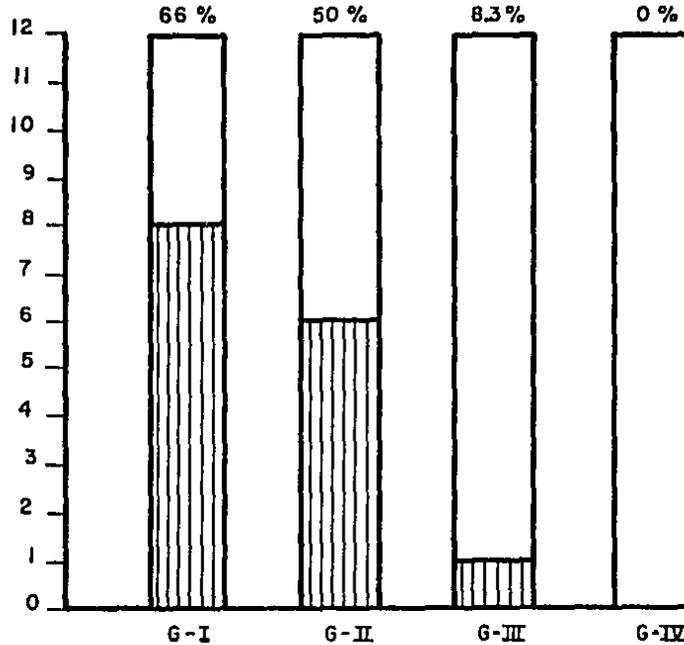
GII- AUH CORRUGADA

GIV- AUH CORRUGADA CON Cy-A

AUH- ARTERIA UMBILICAL HUMANA

Cy-A: CICLOSPORINA

ANEURISMAS 



G-I - AUH LISA

G-III - AUH LISA CON Cy-A

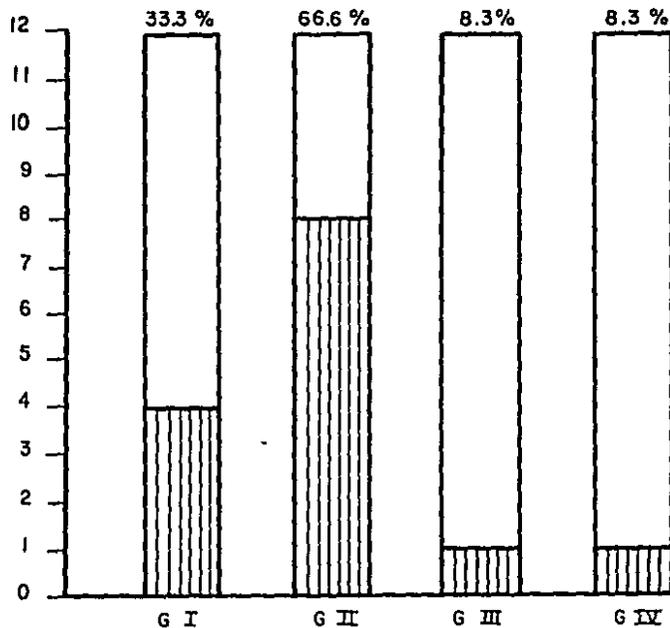
G-II - AUH CORRUGADA

G-IV - AUH CORRUGADA CON Cy-A

AUH - ARTERIA UMBILICAL HUMANA

Cy-A : CICLOSPORINA

TROMBOS 



GI - AUH LISA

GIII - AUH LISA CON Cy-A

GII - AUH CORRUGADA

GIV - AUH - CORRUGADA CON
Cy-A

AUH - ARTERIA UMBILICAL HUMANA

Cy-A: CICLOSPORINA

MODELO ANIMAL	SITIO DEL INJERTO	INMUNOSUPRESION	PREPARACION DEL INJERTO	HALLASGOS MICROSCOPICOS RELEVANTES	DURACION DEL SEGUIMIENTO	COMPLICACIONES	PERMEABILIDAD
GI-RATA	AORTA ABDOMINAL	NO	ETANOL 40% + OXIDO PROPILENO 1% LISOS	TROMBOSIS CON MARCADA INFILTRACION CELULAR - CAMBIOS DEGENERATIVOS (CALCIFICACION) - ENROSCAMIENTO DE LA INTIMA	2-15 SEMANAS	ANEURISMAS 66.6% (8)	66.6 %
GII-RATA	AORTA ABDOMINAL	NO	ETANOL 40% + OXIDO PROPILENO 1% CORRUGADOS	MISMOS HALLASGOS QUE EN EL GI	2-15 SEMANAS	ANEURISMAS 50% (6)	83.3 %
GIII-RATA	AORTA ABDOMINAL	Cy-A 10Mg x Kg x DIA x 20 DIAS.	ETANOL 40% + OXIDO PROPILENO 1% LISOS	MINIMA INFILTRACION CELULAR	2-15 SEMANAS	INFECCIONES 25% (3)	91.6 %
GIV-RATA	AORTA ABDOMINAL	Cy-A 10Mg x Kg x DIA x 20 DIAS	ETANOL 40% + OXIDO PROPILENO 1% CORRUGADOS	MINIMA INFILTRACION CELULAR EDEMA DE LA CAPA MEDIA	2-15 SEMANAS	INFECCIONES 16.6% (2)	91.6 %

GRUPO	No RATAS	PERMEABILIDAD	ANEURISMAS	RECHAZO	SEGUIMIENTO EN DIAS (M)	OBSERVACIONES
GRUPO I	12	66.6 %	66.6 %	100 %	74	
GRUPO II	12	83.3 %	50 %	91.6%	66.08	PERDIDA DEL CORRUGADO 100%
GRUPO III	12	91.6 %	8.3 %	16.6 %	69	
GRUPO IV	12	91.6 %	0 %	8.3 %	76	PERDIDA DEL CORRUGADO 33%

DISCUSION

El bioinjerto fue desarrollado por Dardik y Dardik (48), quien fue el primero en reportar que las venas del cordón umbilical humano podrían servir como substitutos arteriales en el mono. Estudios posteriores apoyan la utilización de ella, tanto a nivel experimental como a nivel clínico (33-34-35-36-39-40-47-48), en base a éstos hallazgos decidimos su utilización en nuestro estudio.

La selección del tamaño adecuado para el injerto y las arterias receptoras es un factor importante para el éxito en las anastomosis microvasculares termino-terminales. Los injertos de arteria umbilical humana utilizados en éste estudio tuvieron un diámetro interno de 1.6 mm promedio. El diámetro interno de una aorta abdominal de rata con un peso de 300 g es de 1 a 1.2 mm, por lo que se deduce que el diámetro de la AUH es mayor que el de la aorta de la rata.

Esto es una relación ideal para la anastomosis, cuando la arteria elástica receptora es anastomosada a una arteria umbilical mas rígida. Si la arteria receptora tiene el mismo diámetro o mayor que el injerto muy probablemente ocurrirá

estenosis del sitio anastomótico (40).

En el presente estudio se utilizaron arterias umbilicales humanas como xenoinjertos con y sin inmunosupresión, independientemente de éste factor creemos que la AUM es un buen sustituto de los vasos autólogos cuando éstos no se encuentran disponibles.

La elaboración del "corrugado" en la AUM desarrollado por Padilla (47) con el propósito de evitar las angulaciones de los injertos y la consecuente pérdida de la permeabilidad de los mismos, se incluyó en éste estudio, los resultados muestran que no es adecuado para éste propósito, porque, a mediano plazo pierden éste corrugado probablemente en parte por cambios hemodinámicos y por conservar cierta "memoria estructural" y en parte por rechazo inmunológico.

Es inegable que la permeabilidad de un microinjerto es multifactorial, sin embargo ha sido claramente demostrado que el rechazo inmunológico juega un papel importantísimo en los alo y xenoinjertos (28-29).

La utilización de la Cy-A demuestra en éste estudio nuevamente que es en realidad efectiva para reducir en forma importante el rechazo inmunológico; los resultados histopatológicos, el índice de permeabilidad, la reducción franca de

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

complicaciones (aneurismas y trombosis) corroboran nuevamente ésta aseveración. Sin embargo los efectos colaterales de ésta droga, caracterizados en el presente estudio por neumonía y pérdida de peso, sugieren que debe ser utilizada en la dosis adecuada y quizá combinada con algun agente antimicrobiano.

En base a los resultados del presente trabajo, creemos que es posible elaborar un banco de microinjertos para su utilización clínica en el humano.

COMENTARIOS FINALES

La utilización de los aloinjertos en todas las especialidades quirúrgicas, y particularmente en la cirugía reconstructiva es ya una realidad. la investigación hace posible el avance de la medicina en general. Es factible en la actualidad la supervivencia de seres que hace unos cuantos años estaban, indefectiblemente condenados a morir, los cirujanos plásticos tienen la obligación moral de enriquecer la calidad de la vida humana, y no es más que a través del estudio y el entrenamiento constante que lograremos éste objetivo.

Estamos viviendo en la actualidad lo que hace poco tiempo se consideraba ciencia ficción, la ciencia médica ha marcado el inicio del acercamiento a la perfección humanamente posible. No es alucinar si pensamos que en un futuro no muy lejano, podremos nosotros, médicos mexicanos, reconstruir a un ser humano con partes anatómicas de otro.

REFERENCIAS

1. Borel, J.F., Feurer, C., Gubler, H.U., et al. Biological effects of cyclosporine A: A new agent. Agents Actions 6:468, 1976.
2. Morris, P.J. The impact of cyclosporine A on transplantation. Adv. Surg. 17:99, 1984.
3. Rynasiewicz, J.J., Sutherland, D.E.R., Kawahara, K. et al. Cyclosporine A prolongation of segmental pancreatic and islet allograft function in rats. Transplant. Proc. 12:270, 1980.
4. Towpik, E., Kupiec-Weglinski, J., Tilney, N.L. The potential use of cyclosporine in reconstructive surgery. Plast. Reconstr. Surg. 76:312, 1985.
5. Tilney, N.L., Milford, E.L., Araujo, J.L., et al. Experience with cyclosporine and steroids in clinical renal transplantation. Ann Surg. 200:605, 1984.
6. Starzl, T.E., Iwatsuki, S., Vanthiel, D.H., et al. Report of Colorado-Pittsburgh liver transplantation studies. Transplant. Proc. 15:2582, 1983.

7. Sutherland., D.E.R., Chinn, P.L., Goetz, F.C., et al. Experience with cyclosporine versus azathioprine for pancreas transplantation. *Transplant. Proc.* 15:2606, 1983.
8. Tutschka, P.J., Beschorner, W.E., Hess, A.D., et al. Cyclosporine A to prevent graft versus host disease. A pilot study in 22 patients receiving allogenic marrow transplants. *Blood* 61:318, 1983.
9. Achauer, M.B., Black, S.K., Hewitt, M.S., Furnus, D.W. Im-
munosurgery. *Clinics in Plast. Surg.* 12:293, 1985.
10. Borel, J.F., Feurer, C., Mangree, C. Stahelin, H. Effects
of the new anti-lymphocytic peptide. Cyclosporine A in
animals. *Immunology*, 32:1017, 1977.
11. Burckhardt, J.J., and Guggenheim, B: Cyclosporine A:
In vivo and in vitro suppression of rat T-lymphocyte func-
tion. *Immunology*, 36:753, 1979.
12. White, D.J.G., Plumb, A.M., Pawlec, G. and Brons, G.:
Cyclosporine A: An immunosuppressive agent preferentially active
against proliferating T cells. *Transplantation*, 27:55,
1979.

13. Gordon, M.Y., and Singer, J.W.: Selective effects of cyclosporine A on colony forming lymphoid and myeloid cells in man. *Nature*, 279:433, 1979.
14. Wiesinger, D., and Borel, J.F.: Studies of the mechanism of action of cyclosporine A. *Immunobiology*, 156:44, 1979.
15. Hess, A.D., and Tutschka, P.J.: Effects of cyclosporine on human lymphocyte responses in vitro. *J. Immunology*, 124:2601, 1980.
16. Hutchinson, I.F., Shadur, C.A. Duarte, J.S.A., et al: Cyclosporine A spares selectively lymphocytes with donor specific suppressor characteristics. *Transplantation*, 32:210, 1981.
17. Homan, W.P., Williams, K.A. Millard, P.R. and Morris, P.J.: Prolongation of rat renal allograft survival in the rat by pretreatment with donor antigen and cyclosporine A. *Transplantation*, 31:423, 1981.
18. Batchelos, J.R., Burgos, H., and Welsh, K.I.: Specific suppression of alloimmune responses by antigen. *Transplant proc.*, 11:973, 1979.

19. Leampman, S.B., Strong, D.M., Filu, R.S., et al: Cyclosporine A prevents the appearance of cell surface activation antigens. *Transplantation*, 34:94, 1982.
20. Macek, C: Cyclosporine acceptance heralds new era in immunology and pharmacology. *J.A.M.A.*, 250:449, 1983.
21. Sandoz Pharmaceuticals: Sandimmune (cyclosporine). Clinical experience overview. East Hannover, New Jersey, Sandoz INC., 1984. p. 37.
22. Black, K.S., Howitt, D. W., Fraser, L. A. et al: Cosmas and Damian in the laboratory. *N. England. J. Med.* 300: 368, 1982.
23. Towpik, E. et al: Cyclosporine and experimental skin allografts: long term survival in rats treated with low maintenance doses. *Surg. Gyn and Obs.* 77:268, 1986.
24. Barner, H.A., De Weese, J.A. and Schenck, E. A. Fresh and frozen homologous venous grafts for arterial repair. *Angiology* 17:389, 1966.
25. Calhoun, A. D., Bauer, G. N., Porter, F.M. et al: Fresh and cryppreserved venous allografts in genetically characterized dogs. *J. Surg. Res.* 22:687, 1977.

26. Padilla, S.L., Valle, A., Cerón, M.
27. William, G.M., Krajerski, C.A., Dagher, F.J., et al: Host repopulation of endothelium. Transplantation proc. 3:869, 1971.
28. Bandlien, K. O., Toledo Pereyra, L.M., Barnhart, M.I. et al: Improved survival of venous allografts in dogs following graft pretreatment with CsA. Transplant Proc. 15:3084, 1983.
29. Bandlien, Toledo Pareyra, Mackenzie, et al: Immunosuppression with cyclosporine. A new approach to improve patency of venous allografts. Arch Surg. 118:829, 1983.
30. Benjamin, R.B., Turbak, C.E. Hannon, D.W.: Polyvinil sponge in experimental Surgery. Ann Surg. 145:509, 1957.
31. Dale, W.A., and Niguidula, F.N. Study of elasticized dacron as arterial prosthesis. A.M.A. Arch. Srug. 72:216. 1959.
32. Harrison, J.H. SYnthetic materials as vascular prosthesis. Amer. J. Surg. 95:3, 1958.

33. Dardik, I: The fate of human umbilical cord vessels used as interposition arterial grafts in the baboon. Surg. Gyn. Obstet. 140:567, 1975.
34. Dardik, H., Ibrahim, .: Modified and unmodified umbilical vein allografts and xenografts as arterial substitutes. Surg. Forum. 26:286, 1975.
35. Dardik, H., Ibarahim, I.M., and Dardik: Arteriovenous fistulas constructed with modified human umbilical cord vein graft. Arch. Surg. 111:60. 1976.
36. Dardik, H., Ibrahim, . Baier, R., et al: Human umbilical cord: A new source of vascular prosthesis. OAMA, 236:2859 1976.
37. Down, A.R. and Morrow: Angiographic assesment of autogenous vein grafts. Surgery 72: 699, 1972.
38. Szilagy, D.P., Elliot, J.P., Hageman, et al: Biological fate of autogenous vein implants as arterial substitutes. Ann. Surg. 172:232, 1973.
39. Mehdorn, M.D., Chater, L., Townsend, JJ., et al: Human umbilical artery as a source of small diameter vascular grafts.

40. Yeh, H.S., Keller, J.T., Brackett, K.A., et al: Human umbilical artery for microvascular grafting experimental study in the rat. *J. Neurosurg.* 61:737, 1984.
41. Thiede, A., Sonntang, H.G. and Muller-Ruchholz W. allogenic and xenogenic aortic segmental transplants in inbred rats: Langenbecks. *Arch Schir.* 340:12-22, 1975.
42. Padilla, S.L., Valle, A., Cerón, R.M.: Puentes aórticos en el perro con injertos bovinos. *Rev. Cirug. Gra.* 7:276, 1983.
43. Padilla, S.L., Valle, G.A., *Manual de Microcirugía.* México Ed. Sivat 1983.
44. Derman, Reichman, H.: Polytetrafluoroethylene for microarterial prosthetic grafts. *Arch. Surg.* 116:211, 1981.
45. Padilla, S.L., Valle, G.A., Carrillo, L.H. et al: Polytetrafluoroethylene microprosthesis in the arterial system of the rat. Pendiente publicación. 1986.
46. Padilla, S.L., Sastre, O.N., chousleb, K.A. et al: Polytetrafluoroethylene microprosthesis in the venous systems of the rats. Pendiente publicación. 1986.

47. Padilla, S.L., Microinjertos de arteria umbilical humana. Comunicación personal. Julio 1986.
48. Dardik I, Dardik H: Vascular heterograft:
Human umbilical cord vein as
an aortic substitute in baboon. A preliminary report.
J. Med Prim 2:296, 1973.