



11210
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA ¹⁰
DE MEXICO _{91.}

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PETROLEOS MEXICANOS

**AUTOTRANSPLANTE HEPATICO
SEGMENTARIO EXPERIMENTAL**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:
CIRUGIA PEDIATRICA
P R E S E N T A :
DR. HUMBERTO JUAREZ SANTILLAN

TUTOR: DR. LEOPOLDO TORRES CONTRERAS



PEMEX MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

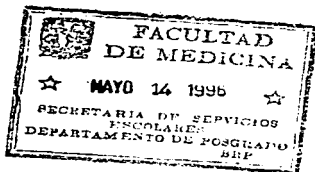
**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PETROLEOS MEXICANOS**

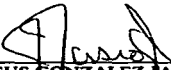
**AUTOTRASPLANTE HEPATICO SEGMENTARIO
EXPERIMENTAL**

Autor de la tesis: Dr. Humberto Juárez Santillán
Residente del cuarto año de la especialidad de Cirugía Pediátrica

Tutor de la Tesis: Dr. Leopoldo Torres Contreras

Asesor: Dr. Héctor Diliz Pérez




DR. JOSE DE JESUS GONZALEZ JASSO Y SILVA
Director del Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos


DR. LEOPOLDO TORRES CONTRERAS
Titular del Curso de Cirugía Pediátrica
Tutor de la Tesis




DRA. JUDITH LOPEZ ZEPEDA
Jefe del Departamento de Enseñanza
e Investigación

DEDICATORIA

A mis padres: Por ser un ejemplo a seguir en la vida, y por el gran amor que tienen por cada uno de sus hijos.

A Carmen: Por su amor, apoyo, comprensión y paciencia; ya que sin esto no hubiera sido posible lograr las metas hasta ahora alcanzadas.

A Humberto: Motivo de inspiración y alegría para mi vida.

A Lourdes, Juan Antonio, Yolanda, Juan Manuel, Elia, y Juan Pablo: Por su apoyo incondicional y por demostrar el amor que nos une en las buenas y en las malas.

A Arturo, Verónica, Iker, Pedro y Rafael : Por su confianza y amistad desinteresada.

Muy en especial a Eduardo (Tivi) y Claudia, que en momentos muy difíciles, han demostrado creer en Dios, amar a la vida, superar adversidades y lograr todo lo que se proponen. Ejemplo para cada uno de nosotros.

AGRADECIMIENTOS

A Dios: por todo lo que me ha dado.

Al Dr. Leopoldo Torres Contreras: Por creer en mí, por sus enseñanzas y consejos como maestro y como amigo.

Al Dr. Armando Martínez de la Barquera: Por participar en mi formación, y por ser un gran amigo.

Al Dr. José Mora Fol: Por demostrar en tan poco tiempo, su amistad, y su gran interés en mi formación.

A cada uno de mis compañeros y amigos: Víctor Leal, Anselmo Medero, Víctor Andrade, Héctor Mellado, Miguel Ángel González y Rogelio Nolasco, por su amistad, apoyo, enseñanza y retroalimentación de conocimiento.

A la Dra. Lilia Juárez Palacios: por su apoyo desde el inicio de mi carrera, hasta la especialidad, como profesionalista y como amiga.

Al Hospital Central Sur de Alta Especialidad, pero sobretodo a los niños que representan el principal motivo de mi formación profesional.

INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
HIPOTESIS	4
OBJETIVOS	4
METODOLOGIA	5
PROCEDIMIENTO	7
RESULTADOS	8
DISCUSION	9
CONCLUSIONES	10
BIBLIOGRAFIA	11

INTRODUCCION.

El trasplante hepático clínico se inició hace 30 años y es considerado como una alternativa terapéutica viable y efectiva en los pacientes con insuficiencia hepática terminal, ya sea aguda o crónica, desde hace más de 10 años. En el último lustro los centros hospitalarios que realizan el trasplante y el número de procedimientos se ha multiplicado de manera exponencial, ya que en estos casos, es la única alternativa terapéutica útil para alcanzar una sobrevida a largo plazo. Actualmente se estima que en el último año se llevaron a cabo más de seis mil procedimientos a nivel mundial.

A pesar de que este procedimiento ha probado ser efectivo, tener un costo beneficio adecuado y brindar una rehabilitación integral a los pacientes, en México no se ha podido implementar a nivel pediátrico como una alternativa real, dada la carencia de organización a nivel de Instituciones Médicas, a pesar de que cuentan con lo necesario para poder llevarlo a cabo en forma conjunta. La consecuencia de ello ha sido la muerte de los pacientes insuficientes hepáticos a muy corto plazo o la emigración de éstos al extranjero en busca del trasplante.

En México, no se ha podido llevar a cabo porque no se ha contado con una fase experimental previa, además de los recursos tecnológicos y económicos. Durante la historia de nuestro Hospital, hemos detectado aproximadamente 17 casos pediátricos de hepatopatías con evolución crónica e insuficiencia hepática terminal, que han sido o son candidatos a trasplante, sin que hasta el momento se les haya brindado el beneficio del procedimiento. Es por eso de gran importancia tener una fase experimental previa, para poderlo llevar a cabo posteriormente en beneficio de estos pacientes.

ANTECEDENTES.

El trasplante hepático clínico en los países del primer mundo ha dejado de ser un procedimiento experimental. En Estados Unidos de Norteamérica, aproximadamente quince mil personas de 5 a 60 años de edad murieron en 1963 a consecuencia de la enfermedad hepática primaria. La atresia biliar congénita, intra o extrahepática, cuando no es susceptible de corrección quirúrgica causa la muerte antes de los dos años de edad, pocos pacientes sobreviven hasta los cinco años.

Un paciente de este tipo es candidato para el trasplante hepático. El paciente con atresia de vías biliares casi seguramente necesitará un trasplante ortotópico con hepatectomía, pues el niño no tiene lugar suficiente en el abdomen para un hígado auxiliar, a menos que el donador sea un paciente pediátrico.

Actualmente, el trasplante de hígado de donador vivo relacionado o cadavérico segmentario, ha sido aplicado satisfactoriamente en diferentes centros hospitalarios (1). Sin embargo, el éxito depende de la experiencia del grupo, el manejo de la microcirugía vascular, el cuidado extremo del donador (cuando es vivo relacionado), utilizando lo último de la alta tecnología. Siguiendo estos pasos, el grupo médico de la Universidad de Kyoto, han tenido excelentes resultados en el trasplante de hígado vivo relacionado, sin mortalidad y mínima morbilidad en los donadores y excelente sobrevida en 100 receptores (2).

En países en desarrollo, donde la donación de órganos cadavéricos es más difícil, muchos niños con enfermedades hepáticas terminales han muerto, porque solo esperan la oportunidad para que pueda ser trasplantado de un donador cadavérico. En estos lugares la alternativa es el trasplante segmentario de donador vivo relacionado. Sin embargo, los programas necesitan de equipo (cirujano, anestesiólogo, terapeuta, etc), que se expongan a una rutina del procedimiento, primero en una situación experimental, antes de realizarlo en forma clínica. El primer informe de la técnica del trasplante hepático experimental, fue descrito por Welch (3). Poco después, la idea de un trasplante total fue en 1956 en la publicación de Cannon, quien reporta "operaciones exitosas", pero sin animales sobrevivientes (4). Finalmente, el pionero del trasplante ortotópico experimental, fue Moore y colaboradores (5). En 1963, Starlz realiza el primer trasplante hepático en humanos (7); desde entonces, en varias partes del mundo, el trasplante hepático fue considerado como tratamiento posible y efectivo, aunque con el inconveniente de escasos donadores, y con problemas derivados de falla en inmunosupresión.

Se informa en 1967 el primer caso de sobrevida de trasplante hepático sin mucha fortuna. Hasta 1981 que inicia la "era" de la ciclosporina, se obtienen resultados consistentemente positivos. Recientemente, los donadores vivos relacionados, ha provocado un incremento en el salvamento de pacientes pediátricos. (12).

El procedimiento quirúrgico actual fue propuesto por Smith (8) y realizado por primera vez clínicamente en 1989, cuando más del 50% de niños con atresia de vías biliares morían en espera del trasplante, debido al número limitado de donadores pediátricos (9). Esto dió origen en los años siguientes, al trasplante hepático reducido y en 1990 se inició el trasplante de hígado segmentario de donador vivo relacionado.

En otros hospitales, se informa por Broelsch (10), Yamaoka (2) y Emend (11), la sobrevida ha sido buena hasta un 90%, con donadores cadavéricos.

Antes de llevar a cabo un trasplante hepático en humanos, se debe reproducir la técnica en forma experimental, en un escenario lo más parecido a lo real, para que el equipo médico y quirúrgico logre obtener sobrevivientes. El autotrasplante hepático ortotópico segmental experimental es la primera fase de entrenamiento para el equipo médico y quirúrgico interesados en el programa de trasplante hepático vivo relacionado, mucho más en países en desarrollo, donde la donación de órganos cadavéricos es mínimo y además es poca la experiencia en el procedimiento. El conocimiento que se obtenga utilizando modelos en perros, permite conocer y enfrentar a las principales complicaciones que podremos enfrentar en procedimientos con humanos.

El propósito de este trabajo es probar un modelo experimental original, particularmente útil en casos pediátricos y que sirve para reproducir la técnica de trasplante hepático reducido y segmentario, donde no es necesario emplear inmunosupresión.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Reproductibilidad quirúrgica, del autotrasplante hepático ortotópico segmentario experimental, determinando la sobrevida.

HIPOTESIS.

El modelo de trasplante hepático segmentario autólogo ortotópico experimental, es viable y reproducible.

OBJETIVOS :

- 1. Reproducir una técnica quirúrgica de autotrasplante hepático.**
- 2. Determinar la sobrevida en los perros autotrasplantados.**

METODOLOGIA:

DISEÑO.

Estudio experimental.

POBLACION Y MUESTRA.

La población: 15 perros: 3 hembras y 12 machos.

Criterios de inclusión:

**peso: entre 20 y 30kg.
no intervenidos quirúrgicamente.**

Criterios de exclusión: perras en estado gestacional

Patología hepática diagnosticada prequirúrgicamente

Criterios de eliminación: defunción transquirúrgica

lesión hepática transquirúrgica

numero : 15 perros.

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION.

**Tiempo quirúrgico
Tiempo de isquemia
Tiempo de fase anhepática
Sobrevida
Peso
Sexo
Causa de muerte**

DEFINICION DE LAS VARIABLES:

Para este estudio se consideró como variable dependiente la sobrevida del animal de experimentación, que fue considerada en horas.(variable cuantitativa).

Como variables independientes, se consideraron:

Peso: medida en kilogramos (variable cuantitativa)

Sexo: macho y hembra (variable cualitativa)

Fase anhepática: tiempo en que permanece el perro sin hígado, en minutos.
(variable cuantitativa)

Fase de isquemia: tiempo en que permanece el hemihígado a autoimplantar en isquemia, medido en minutos. (variable cuantitativa)

Tiempo Quirúrgico: duración de la intervención quirúrgica, en horas.
(variable cuantitativa)

Causa de muerte: hemorragia, infección, hipotermia, etc.
(variable cualitativa)

PROCEDIMIENTO:

El método de recolección de datos fué directo.

Al perro se le colocará una vía venosa central, así como una periférica, además de colocarle una línea arterial, para monitorizarlo durante la intervención y postquirúrgicamente.

La anestesia administrada consiste en pentobarbital sodico con una dosis de 15mg/kg. Intubado orotraquealmente y asistido con ventilador mecánico. Se mantendrá con líquidos parenterales con soluciones tanto glucosada como fisiológica a requerimientos, y cuando sea necesario transfundirlo con sangre homóloga.

La técnica quirúrgica se realiza en dos partes, en primer lugar la Hepatectomía y posteriormente el Autotransplante. Mediante incisión media longitudinal xifo-púbica. En primera instancia se construye un puente mesocavo utilizando la vena renal izquierda y anastomosandola con la vena mesentérica superior. Este puente se construye con la finalidad de descomprimir el lecho vascular durante la fase anhepática ; trazando una línea imaginaria del centro de la vena cava a la derecha se realiza hemihepatectomía derecha, desechandose ese tejido. El segmento medial y lateral izquierdo , se extrae posteriormente disecando los elementos del hilio y la vena suprahepática (la vena porta, la arteria hepática la suprahepática y el conducto biliar. El órgano segmentario izquierdo se traslada al lado derecho, anastomosando la vena suprahepática izquierda a la vena cava en la situación de la suprahepática derecha , se anastomosa la vena porta termino-terminal, la arteria hepática y el colédoco en el orden numerado. Durante este tiempo, el flujo esplénico se deriva por el "puente" venoso mesocava, esto garantizó el retorno venoso, y se liga al término de las anastomosis del hilio hepático. Se verifica hemostasia y se cierra la pared por planos.

ORGANIZACION Y ANALISIS DE DATOS.

En cada intervención quirúrgica se tomó en cuenta las variables independientes, mencionadas anteriormente y su relación con la sobrevida, se tomó en cuenta la media y la desviación estandar de las variables cuantitativas en el análisis descriptivo.

Así mismo se estableció la relación entre la sobrevida y el tiempo quirúrgico, la fase anhepática, la fase de isquemia y el peso con una correlación lineal de Pearson, y se comparó la sobrevida por género con la prueba T de student. Para estos análisis se uso el paquete de cómputo EPI INFO V6.

RESULTADOS.

El estudio experimental se realizó en 15 perros, en los cuales se efectuó el autotrasplante hepático segmentario. El grupo presentó un promedio de sobrevida de 56.93 horas (fig.1). Se obtuvieron sobrevivientes de más de 72hrs y hasta de 432 hrs . El motivo de defunción en dos de ellos fue por infección y el tercero por sacrificio. La causa de muerte en la mayoría fue por infección y hemorragia (20%), hipoxia (13.3%) e hipotermia (13.3%) (fig.2).

En el presente estudio, no se tuvo mortalidad transquirúrgica. El tiempo quirúrgico promedio fue de 7:40 hrs, donde existió más sobrevida en las intervenciones que duraban no más de 8 horas (gráfica 1). No hubo asociación entre el tiempo quirúrgico y el tiempo de sobrevida ($r = -0.00$, $IC95\% = -0.53$ a 0.53) (tab. 1).

La fase anhepática fue con un promedio de 38.60 minutos . Y la fase de isquemia con un promedio de 14.53 minutos, se observó en las dos, que entre menos tiempo de fase anhepática y de isquemia, más sobrevida a largo plazo (gráfica 2 y 3). No existió relación entre el tiempo de fase isquémica y anhepática con la sobrevida, aunque la tendencia es negativa (tab.1).

Con lo que respecta al peso, este tuvo un promedio de 23kg, fué menor la probabilidad de sobrevida en perros de menor peso (gráfica 4). Sin existir asociación con la sobrevida: $r = -0.03$, $IC95\% = -0.55$ - 0.51 (tab. 1)

Aunque en su mayoría fueron machos (80%), el perro con mayor sobrevida fue hembra, sin existir una relación entre el sexo y la sobrevida (fig.3).

DISCUSION.

El modelo experimental canino de autotransplante hepático segmentario, fue realizado, con el objetivo de reproducir una técnica quirúrgica y médica del autotransplante de hígado, eliminando la necesidad de inmunoterapia, y observar la sobrevida de los modelos en cada una de las intervenciones.

En el presente trabajo, no existió mortalidad transoperatoria, probablemente por el conocimiento de la técnica quirúrgica, que se estuvo practicando antes de iniciar el protocolo. Una de las complicaciones más frecuentes en la técnica quirúrgica es la hemorragia, así como la hipotensión, como lo describe Najarian y Simmons (13) sobretudo en la fase anhepática debido a la inadecuada circulación venosa colateral para conservar el retorno venoso al corazón, contratiempo que no se presentó en nuestra intervención por el puente mesocavo realizado para descomprimir el lecho vascular durante esta fase. Se observó que otra de las complicaciones que se presentó y que fué motivo de defunción, es la hipotermia, y esto es debido a que durante la técnica quirúrgica con su amplia exposición visceral y pérdida de sangre tiende a presentar esta baja térmica, además de que el segmento a autotrasplantar se lava con solución salina helada para aumentar su tolerancia a la isquemia. (13). El promedio obtenido en la fase isquémica en el presente trabajo fue el adecuado para evitar complicaciones de este tipo. De hecho, la intención fue de tener el menor tiempo tanto en la fase anhepática como en la fase de isquemia, observando estadísticamente que no hubo asociación entre estas y la sobrevida, aunque con una tendencia negativa, que quizá con un tiempo más prolongado de la fase anhepática y de isquemia se haría más evidente esta asociación.

La causa de muerte fue en el postoperatorio, siendo la mayoría por infección y hemorragia. Como se sabe, la mayor parte de los factores de coagulación se producen a nivel hepático, y este se interviene en el aclaramiento de sustancias activas de la coagulación y la fibrinólisis, un hígado lesionado no logra producir suficientes factores de coagulación para evitar la hemorragia, principal problema y complicación y causa de muerte (13).

Durante el postoperatorio, existe peligro de insuficiencia respiratoria, porque se produce disfunción pulmonar. La mayor parte de los demás problemas guardan relación con los cambios metabólicos.

Desafortunadamente, en el presente trabajo, no se pudo contar con el apoyo del laboratorio, elemento vital para poder evaluar las alteraciones metabólicas y respiratorias, y al no contar con estas determinaciones, difícilmente pudimos corregir o modificar el tratamiento. A pesar de ésto, se pudo mantener con sobrevida algunos perros, lo cual indica que la técnica realizada es reproducible.

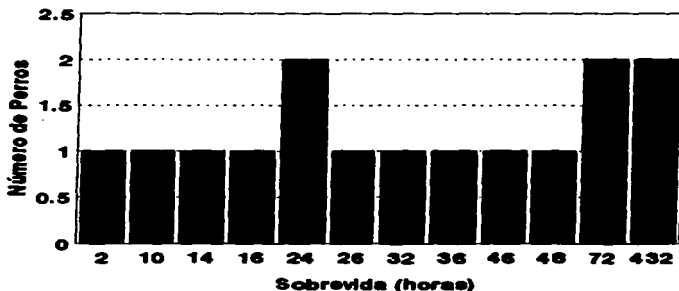
Esta es una serie pequeña, pero en el cual se desarrolló una técnica quirúrgica adecuada, y además de la cual podemos sacar otras líneas de trabajo de investigación si contamos con los recursos necesarios, y de esta forma conocer más detalles de este protocolo, que nos ayudará a prepararnos adecuadamente para un caso real. Por otro lado, este trabajo tiene grandes ventajas: costo reducido, solo se ocupa un animal en este procedimiento, no se requiere inmunosupresión, entre otras. Con este protocolo, podemos ayudar a un mejor desarrollo en el adiestramiento en los Centros de Trasplantes, interesados en el tratamiento de fase hepática terminal en los niños.

Este paso fue el principio, la siguiente fase será analizar las causas de morbimortalidad que mejorarán la viabilidad de la técnica quirúrgica.

CONCLUSIONES

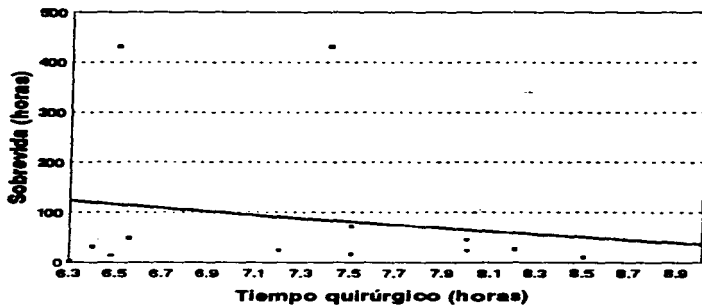
1. Es una técnica quirúrgica de trasplante hepático reproducible.
2. Se obtuvo sobrevida aceptable
3. Este procedimiento permitió entrenar al equipo médico-quirúrgico en el trasplante hepático.
4. Abate costos, al prescindir de un esquema de inmunosupresión, realizar el procedimiento con un solo animal y elimina toda confusión durante el postoperatorio entre falla técnica y rechazo.

FIG.1 Sobrevida de los perros sometidos a trasplante ortotópico hepático



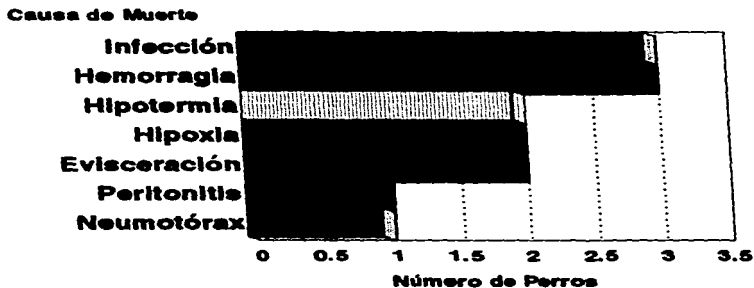
Cirugía Pediátrica HCSAE 1995

GRAF.1 Relación entre tiempo quirúrgico y sobrevida de los perros sometidos a trasplante ortotópico hepático



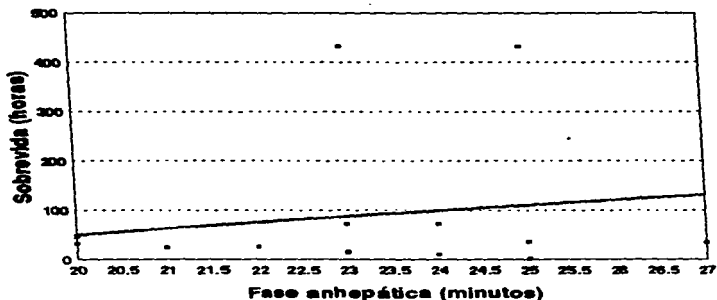
Cirugía Pediátrica HCSAE 1995

FIG.2 Causa muerte de los perros sometidos a trasplante ortotópico hepático



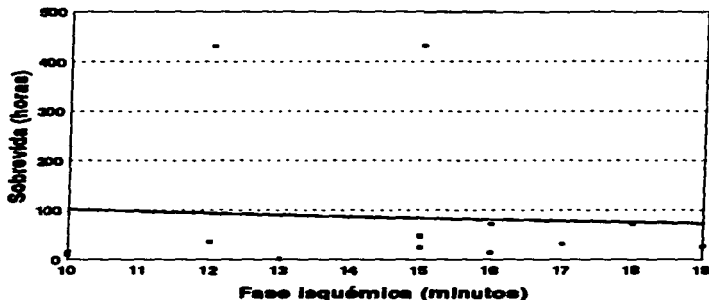
Cirugía Pediátrica HCSAE 1995

GRAF.4 Relación entre peso y sobrevida de los perros sometidos a trasplante ortotópico hepático



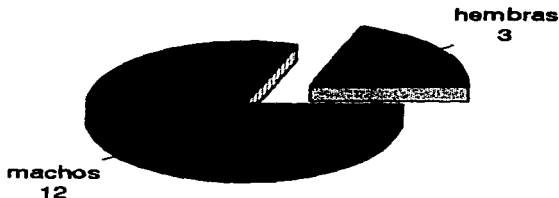
Cirugía Pediátrica HCSAE 1995

GRAF.3 Relación entre fase isquémica y sobrevida de los perros sometidos a trasplante ortotópico hepático



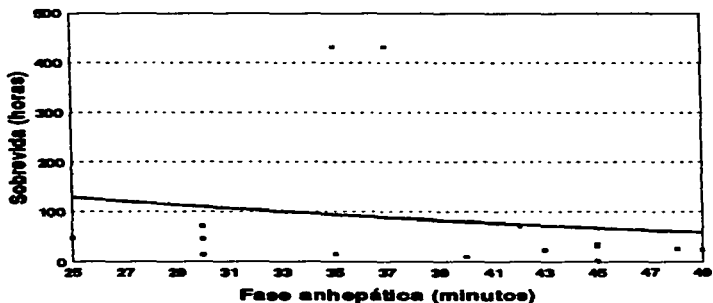
Cirugía Pediátrica HCSAE 1995

FIG.3 Sexo de los perros sometidos a trasplante ortotópico hepático



Cirugía Pediátrica HCSAE 1995

GRAF.2 Relación entre fase anhepática y sobrevida de los perros sometidos a trasplante ortotópico hepático



Cirugía Pediátrica HCSAE 1995

TAB.1 RELACION ENTRE LA SOBREVIDA Y VARIABLES INDEPENDIENTES

	r	I.C.95%
T. QX.	0.00	-0.53 a 0.53
FASE ANHEP.	-0.13	-0.62 a 0.43
FASE ISQ.	0.12	-0.43 a 0.61
PESO	-0.03	-0.55 a 0.51

r = coeficiente de relación

I.C.95% = intervalos de confianza

BIBLIOGRAFIA

1. Katz SM, Ozaki CF, Monsour HP et al.: Pediatric Living-related and cadaveric liver transplantation: A single center experience. *Transplant Proc* 26:145-146;1994.
2. Yamaoka Y, Morimoto T, Inamoto T et al.: Safety of the donor in Living-related liver Transplantation- An analysis of 100 parental donors. *Transplantation* 59:224-26, 1995.
3. Welch CS: A note on transplantation of the whole liver in dogs. *Transplant Bull*;2:54-55, 1955.
4. Cannon JA: Brief Report. *Transplant Bull.* 3:7, 1956.
5. Moore FD, Wheeler HB, et al.: Experimental whole-organ transplantation of the liver and the spleen. *Ann Surg* 52:374-87, 1960.
6. Starlz TE, Kaupp HA, et al.:Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. *Surg Ginecol Obstet* 111:733-43, 1960.
7. Starlz TE, Marchioro TL, et al: Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Ginecol Obstet* 117: 659-76, 1963.
8. Smith B: Segmental liver transplantation from a living donor. *J Pediatr Surg* 4:126-32, 1989.
9. Raia S, Nery JR, et al : Liver transplantation from live donors. *Lancet* 2:497-498, 1989.
10. Broelsch CE, Whittington PF, et al : Liver transplantation in children from living related donors:surgical techniques and results. *Ann Surg* 214:428-39, 1991.
11. Emond JC, Heffron TG, et al : Innovative approaches to donor scarcity: A critical comparison between split liver and living related liver transplantation. *Hepatology* 14: 92A, 1991.
12. Simmons R, Sutherland D. *Principios de Cirugía : Trasplantes.* 4a 406-410,1987
13. Ashcraft K, Holder T. *Cirugía Pediátrica: Trasplante Hepático.* 2a 520-539,1993.