



TRASPLANTE EXPERIMENTAL DE PULMÓN EN EL CERDO. UN INFORME HISTÓRICO

EXPERIMENTAL PIG LUNG TRANSPLANTATION: A HISTORICAL REPORT

Orestes Noel Mederos Curbelo ⁽¹⁾

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5524-1811>

¹ Doctor en Ciencias. Especialista de II Grado en Cirugía General y en Cirugía Oncológica. General. Profesor e Investigador Titular. Profesor Consultante. Hospital Universitario Manuel Fajardo.

Fecha de presentación:	Enero, 2025
Fecha de aceptación:	Marzo, 2025
Fecha de publicación:	Junio, 2025

Armando Leal Mursulí ⁽²⁾

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0632-9574>

² Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Cirugía General y en Cirugía Oncológica. Profesor e Investigador Titular. Hospital Universitario Miguel Enríquez.

Reynaldo Rodríguez Valera ⁽³⁾

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9906-0374>

³ Especialista de I Grado en Cirugía General. Profesor Asistente. Hospital Universitario Miguel Enríquez.

Armando Leal Acosta ⁽⁴⁾

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7740-9483>

⁴ Residente de 1er. Año de Cirugía General. Aspirante a Investigador. Mérito Científico. Hospital Universitario Miguel Enríquez.

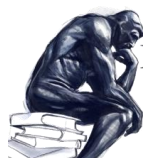
Cita sugerida (APA, séptima edición)

Mederos Curbelo, O. et al. (2025). Trasplante experimental de pulmón en el cerdo. Un informe histórico. Revista Pensamiento Científico Latinoamericano, 4(7), 19-25.

RESUMEN

La cirugía experimental con animales es una práctica de larga evolución en el desarrollo de la cirugía, durante 1987 y 1988, los centros Hospital Universitario Dr. Miguel Enríquez y el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA), realizaron un interesante trabajo de colaboración en la preparación de un colectivo quirúrgico para el trasplante de órgano. **Objetivos** Realizamos el presente trabajo con el objetivo de mostrar las oportunidades que ofrece un trabajo colectivo en el perfeccionamiento de un procedimiento quirúrgico aprovechando las posibilidades de la cirugía experimental. **Resultados** Se utilizaron 68 animales y se realizaron 34 trasplantes unilateral del pulmón izquierdo. Los 4 primeros cerdos operados fallecieron en las primeras horas, a partir de la quinta intervención 30 animales pasaron los 10 días de la operación y 12 cerdos llegaron a los 31 días, fecha donde fueron sacrificados según el protocolo de la investigación. No se utilizaron drogas inmunosupresoras. A todos los cerdos después de fallecidos se les realizó estudios histopatológicos. **Conclusiones** Se presenta un estudio histórico que demostró la necesidad de la fase experimental en animales para perfeccionar la técnica quirúrgica del trasplante unilateral de pulmón izquierdo, aspecto demostrado por la mejoría de los resultados.

Palabras clave: Cirugía experimental; donante; receptor; trasplante unilateral.



SUMMARY

Experimental surgery with animals is a long-evolving practice in the development of surgery. During 1987 and 1988, the Dr. Miguel Enríquez University Hospital and the National Center for Agricultural Health (CENSA) carried out interesting collaborative work in the preparation of a surgical team for organ transplantation. **Objectives** We carry out this work with the objective of showing the opportunities offered by collective work in the improvement of a surgical procedure, taking advantage of the possibilities of experimental surgery. **Results** 68 animals were used and 34 unilateral left lung transplants were performed. The first 4 operated pigs died in the first hours, from the fifth intervention 30 animals passed the 10 days of the operation and 12 pigs arrived at 31 days, the date on which they were sacrificed according to the research protocol. Immunosuppressive drugs were not used. Histopathological studies were performed on all pigs after they died. **Conclusions** A historical study is presented that demonstrated the need for the experimental phase in animals to perfect the surgical technique for unilateral left lung transplantation, an aspect demonstrated by the improvement in results.

Keywords: experimental surgery; unilateral transplant; donor; recipient.

INTRODUCCIÓN

La cirugía experimental con animales es una práctica de larga evolución en el desarrollo de la cirugía, en particular, el trasplante de pulmón con animales que comenzó en 1930, en la ex Unión Soviética. Para 1946, el fisiólogo ruso Vladimir Petrovich Demikhov (1916-1998) trasplantó el corazón y los pulmones, como un bloque, en perros, sin el uso de circulación extracorpórea.^{1,2} Un año después, en 1947, realizó el primer trasplante unipulmonar, en perros, realizando la sutura bronquial de forma manual y mecánica³ y, en 1949, logró una supervivencia de unas pocas horas con el trasplante corazón-pulmón, con su técnica de escisión del corazón y los pulmones del donante (latiendo), que se convirtió en un bloqueo corazón-pulmón de autoperfusión. Durante la transferencia, este bloque se mantuvo viable gracias a su propia circulación de circuito cerrado.⁴ Un resultado similar tendría en esa época, en Marsellas, Francia, el cirujano Henri Metras (1917-1957), quien agregó procedimientos de revascularización bronquial.⁵ Aunque se siguió utilizando al perro, los trasplantes de pulmón,^{6,7} con el tiempo, se analizó un posible cambio de animales, en la investigación. Esto llevó a evaluar el cerdo como posible sustituto en el trasplante unilateral del pulmón izquierdo.^{8,9} En la actualidad, se considera al cerdo la fuente más factible de órganos para uso en humanos. Se prefieren los modelos de cerdo a humano y de cerdo a primate, porque simulan de cerca la aplicación prevista en la clínica. En particular, el xenotrasplante de pulmón izquierdo ortotópico de cerdo a primate y la perfusión ex vivo de pulmones porcinos, con sangre humana fresca, son actualmente los más utilizados para estudiar la lesión de xenoinjerto pulmonar discordante.¹⁰

Con la remodelación del Hospital Universitario Dr. Miguel Enríquez, la creación de las líneas de desarrollo en diferentes esferas de la cirugía y los excelentes resultados del cirujano canadiense, radicado en Estados Unidos de Norteamérica, Joel Cooper, se decidió incluir como tema de investigación del centro el trabajo experimental con animales en la esfera del trasplante. La presente reseña tiene el objetivo de presentar ese hecho histórico, que refleja el trabajo de un colectivo de cirujanos y la unión de dos instituciones, tratando de obtener el mejoramiento de los tratamientos quirúrgicos en afecciones pulmonares, en particular, el desarrollo de la fase experimental del trasplante de pulmón unilateral, en cerdos. Para realizar este trabajo, nos apoyamos en las notas clínicas de los actuales profesores titulares Orestes Noel Mederos Curbelo y Armando Leal Mursuli,



participantes en la investigación y que tuvieron la preocupación de guardar sus anotaciones e imágenes de los hechos.

Diseño de la investigación

En el año 1887, en el Hospital Universitario Dr. Miguel Enríquez se desarrolló un interesante trabajo en el trasplante experimental de pulmón unilateral, por el grupo de cirugía torácica del centro. Este grupo, dirigido por el Dr. Danilo Bernot Ramírez, Especialista de I y II Grado en Cirugía General, estando integrado por los cirujanos Osmin Rivas Torres, Marina Diaz Miqueli, Mario Mendoza Rodríguez y los más jóvenes especialistas Orestes Noel Mederos Curbelo y Armando Leal Mursuli. Al equipo quirúrgico, se incorporó el instrumentista Jorge Companioni y el anestesiólogo, el profesor Roberto Uretra.

La primera fase de la investigación incluyó una revisión bibliográfica profunda de trabajos y protocolos internacionales sobre el trasplante unilateral de pulmón, en particular, los resultados del cirujano Joel D. Cooper que había triunfado con esa técnica en Toronto, Canadá y, después, en San Luis, Estados Unidos de Norteamérica.

Posterior a esta revisión, con el propósito de realizar la fase experimental de trasplantes unilateral de pulmón, la dirección del Hospital Universitario Dr. Miguel Enríquez decidió realizar coordinaciones con el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA), dirigido por la Dra. Lidia Tablada. En este centro, inaugurado el 1 de septiembre de 1980, se realizan investigaciones en vegetales y animales, además de trabajar en la producción de medicamentos, vacunas y medios de diagnósticos para uso humano, animal y vegetal. Fue designado como coordinador de la investigación el profesor de ese centro Dr. C. José M. Figueredo Ros.

En el convenio de trabajo entre los dos centros, se estableció que las intervenciones quirúrgicas se realizarían en los salones del CENSA. El Hospital Universitario Dr. Miguel Enríquez suministraría el instrumental, el material gastable y el personal quirúrgico. El CENSA aportaría cada miércoles dos ejemplares de cerdos de la raza Large-White, de 70 libras, dos médicos veterinarios para el seguimiento del animal trasplantado y llevaría el control de los resultados de la investigación. Todos los animales fueron sometidos a 12 horas de ayuno para alimentos sólidos y 6 horas para líquidos.

Síntesis comentada del estudio histórico

Después de trasladar los animales al salón de operaciones, equipado con dos mesas, se realiza la oxigenación de los cerdos con mascarilla, durante 5 minutos, después de comprobar un reflejo laríngeo negativo. Utilizando un laringoscopio de paleta larga, se realizó la intubación endotraqueal con un tubo traqueal de 7 o 8 mm. (figs. 1 y 2).

Se trabajó de forma simultánea en ambos animales: en uno, que actuaría como donante después de anestesiado y en decúbito prono, se realiza una esternotomía media. Se disecaron y seccionaron la vena ácigos y hemiácigos (cava izquierda) y refirieron las venas cavas y la tráquea, se continuó con la disección del tronco de la arteria pulmonar (AP) y la aorta. Se realizó perfusión y lavado de ambos pulmones con una solución de preservación con solución de cloruro de sodio al 0.9%. Iniciada la perfusión del pulmón izquierdo, fueron ligadas y seccionadas las cavas; se seccionó la aorta en su salida del corazón: se hizo un corte en la orejuela izquierda para liberar la solución de perfusión y, después, se pinzó y seccionó la tráquea.



Fig. 1 y 2. “Posición e intubación del cerdo”.

Se extrajo el bloque de pulmones y corazón. En el trabajo de banco, se preparó el pulmón izquierdo para ser trasplantado, se disecaron y seccionaron la arteria pulmonar izquierda, las venas pulmonares izquierdas, incluyendo un rodete de aurícula izquierda y el bronquio principal izquierdo. El pulmón se colocó en un recipiente estéril, con la solución y fue cubierta con gasas estériles y mantenido en refrigeración a 4°C hasta concluir la neumonectomía del receptor (fig.3). En este animal, con el resto del bloque, se realizaron prácticas de técnicas de resección y plastia de la carina.



Fig.3. “Insuflación pulmonar en el trabajo de banco”.

De forma simultánea, en el otro salón, con el segundo cerdo que actúa como receptor, anestesiado el animal y en decúbito lateral derecho, se realizaba una toracotomía posterolateral izquierda, a nivel del quinto espacio intercostal. Se expuso y disecó el hilio pulmonar izquierdo. Se realiza una neumonectomía y se comienza el trasplante unilateral de pulmón izquierdo, utilizando el pulmón preparado del animal que actuó como donante. Se pinzaron las venas pulmonares izquierdas (colocando una pinza de Satinsky sobre la aurícula izquierda), se seccionan a nivel de su entrada al pulmón, se abrieron y comunican formando una sola luz, se comienza el trasplante con anastomosis de la arteria pulmonar con sutura continua, se continua con anastomosis del rodete de la aurícula izquierda, concluida la anastomosis, fueron retirados los clamp vasculares para reiniciar



la perfusión del pulmón trasplantado. Se realizó la anastomosis bronquial con sutura continua para la parte membranosa y discontinua en la parte cartilaginosa.

Durante la intervención, el animal permanecía monitorizado mediante presiones centrales arteriales y venosas, temperatura ECG, mediante 3 electrodos colocados en el tórax y gasometrías arteriales. Terminada la intervención, se suspendía la administración de anestésico y se comprobaba el posterior despertar del animal, mediante el reflejo podal, esperando la aparición del reflejo de masticación para proceder a la extubación. Una vez extubado, se proseguía a la ventilación manual con mascarilla durante unos 20 minutos; después, el animal era trasladado al corral habilitado para el postoperatorio. Cada animal fue numerado en forma consecutiva y se habilitó un expediente clínico; se creó una sábana para toda la información. Con los animales trasplantados, se realizó seguimiento clínico especializado por médicos veterinarios, contando con complementarios que incluyeron imagenología (radiografía de tórax), hemograma con diferencial, coagulograma, ionograma y gasometría arterial. No se utilizaron drogas inmunosupresoras. A todos los cerdos, después de fallecidos, se les realizaron estudios histopatológicos (figs. 4 y 5).



Fig.4 y 5. “Seguimiento postoperatorio por personal especializado, Cerdo con 30 días de sobrevida”.

En esta investigación, que comenzó en 1987 y se extendió hasta 1988, se utilizaron 68 animales y se realizaron 34 trasplantes unilateral del pulmón izquierdo. Los 4 primeros cerdos operados fallecieron en las primeras horas, siendo las causas del fallecimiento errores de la técnica quirúrgica. A partir de la quinta intervención, 30 animales pasaron los 10 días de haber sido operados, incluso 12 cerdos llegaron a los 31 días, fecha que, según el protocolo de la investigación, los animales debían ser sacrificados. En la evidencia de los estudios radiográficos, gasométricos e histopatología, se pudo comprobar la presencia de incompatibilidad y rechazo (fig. 6).

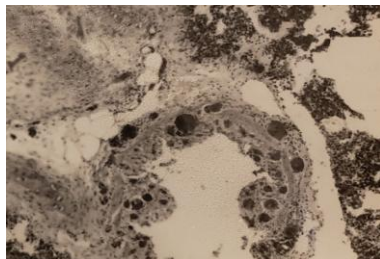


Fig.6. “Lámina con signos de rechazo”.



Comentarios

El trasplante de pulmón consiste en transferir un pulmón o ambos pulmones de un individuo (donador) a otro (receptor), con el objetivo de reemplazar la función de los que se encuentran dañados. En la época que se realizó este trabajo, el procedimiento estaba en pleno auge en su realización, la conjugación de recursos de dos instituciones: una con perfil clínico en humano y otro en la esfera de la veterinaria, permitieron un entrenamiento quirúrgico importante en un grupo dedicado a la cirugía torácica. En la actualidad, el trasplante de pulmón sigue siendo la única terapia disponible para pacientes con enfermedad pulmonar, en etapa terminal.¹¹

El trasplante pulmonar unilateral es la forma más antigua de trasplante de tejido pulmonar. Se puede realizar del lado izquierdo y del derecho. Es el trasplante pulmonar más común, siendo en afecciones pulmonar restrictiva y obstructiva, incluso, en hipertensión pulmonar, pero para su realización seguirá siendo importante un entrenamiento previo experimental por necesitar una curva de aprendizaje en sus tres pasos vitales, la anastomosis a nivel de la arteria pulmonar, la necesidad de crear un rodete de la aurícula que contenga ambas venas pulmonares, completando la anastomosis y por último garantizar sin fugas la anastomosis del bronquio principal,^{10, 11} esta se protegía con un colgajo pediculado de omento,^{6, 7, 8, 9} pero, en la actualidad, muchos grupos han reemplazado esta técnica por una anastomosis bronquial telescópica^{11, 12}

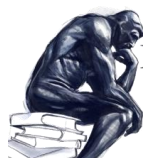
El futuro del trasplante pulmonar dependerá de los nuevos inmunosupresores dirigidos al rechazo celular y la utilización de xenotrasplantes o pulmones artificiales. La ingeniería de tejidos y las tecnologías basadas en células han proporcionado el concepto de pulmones bioartificiales con propiedades similares al órgano.¹² La oxigenación por membrana extracorpórea se usa ampliamente como tratamiento temporal para la insuficiencia pulmonar aguda y como puente para el trasplante de pulmón.¹³ A raíz de la reciente pandemia por COVID-19 se ha planteado que el trasplante de pulmón es el tratamiento más efectivo para pacientes con por esta causa presenten una insuficiencia pulmonar en etapa terminal, pero la selección óptima de pacientes y el momento del trasplante para estos pacientes aún está en discusión.¹⁴

CONCLUSIÓN

Se presenta un estudio histórico que demostró la necesidad de la fase experimental en animales para perfeccionar la técnica quirúrgica del trasplante unilateral de pulmón izquierdo, aspecto demostrado por la mejoría de los resultados. Otro aspecto destacable es el entrenamiento del equipo quirúrgico de extracción y preparación de órganos, así como el adiestramiento del grupo de trabajo en cirugía torácica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Langer RM. Vladimir P. Demikhov, a pioneer of organ transplantation. Transplant Proc. 2011 May;43(4):1221-2. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.03.070. PMID: 21620094.



2. Konstantinov IE. A mystery of Vladimir P. Demikhov: the 50th anniversary of the first intrathoracic transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1998 Apr;65(4):1171-7. doi: 10.1016/s0003-4975(97)01308-8. PMID: 9564962.
3. Cooper DK. Vladimir Demikhov. *Ann Thorac Surg.* 1995 Jun;59(6):1628. doi: 10.1016/0003-4975(95)96259-i. PMID: 7771869.
4. Cooper DK. Transplantation of the heart and both lungs. I. Historical review. *Thorax.* 1969 Jul;24(4):383-90. doi: 10.1136/thx.24.4.383. PMID: 4978618; PMCID: PMC472000.
5. Metras D. Henri Metras: a pioneer in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1992 Nov-Dec;11(6):1213-5; discussion 1215-6. PMID: 1457449.
6. Kawaguchi A, Hirsh PD, Wolfgang TC, Mills AS, Lower RR. Heart and unilateral lung transplantation in the dog. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986 Apr;91(4):485-9. PMID: 3083158.
7. Schäfers HJ, Dammenhayn L, Wahlers T, Fieguth HG, Haverich A. Heterotopic heart-unilateral left lung transplantation in dogs. *Ann Thorac Surg.* 1987 Aug;44(2):145-9. doi: 10.1016/s0003-4975(10)62026-7. PMID: 3113348.
8. Zannini P, Baisi A, Mancini S, Fassati LR, Maggi U, Piazzini A, Langer M, Prato P, Galmarini D, Pezzuoli G. Left lung allotransplantation in pig feasibility and transplanted lung function. Experimental Lung Transplant Group of Ospedale Maggiore of Milan. *Int Surg.* 1991 Jul-Sep;76(3):149-53. PMID: 1938202.
9. Langenburg SE, Blackbourne LH, Buchanan SA, Mauney MC, Kim SS, Sinclair KN, Kern JA, Teja SS, Tribble CG, Kron IL. Compensatory growth of porcine right lungs after chronic rejection of transplanted left lungs. *Ann Thorac Surg.* 1995 Jan;59(1):28-32. doi: 10.1016/0003-4975(94)00826-S. PMID: 7818354.
10. Burdorf L, Azimzadeh AM, Pierson RN 3rd. Xenogeneic lung transplantation models. *Methods Mol Biol.* 2012; 885:169-89. doi: 10.1007/978-1-61779-845-0_11. PMID: 22565996; PMCID: PMC4238223.
11. Chang SH, Chan J, Patterson GA. History of Lung Transplantation. *Clin Chest Med.* 2023 Mar;44(1):1-13. doi: 10.1016/j.ccm.2022.11.004. PMID: 36774157.
12. Swol J, Shigemura N, Ichiba S, Steinseifer U, Anraku M, Lorusso R. Artificial lungs--Where are we going with the lung replacement therapy? *Artif Organs.* 2020 Nov;44(11):1135-1149. doi: 10.1111/aor.13801. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33098217.
13. Naito N, Cook K, Toyoda Y, Shigemura N. Artificial Lungs for Lung Failure: JACC Technology Corner. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Oct 2;72(14):1640-1652. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.049. PMID: 30261966.
14. Naito N, Shigemura N. Artificial Lungs for Lung Failure in the Era of COVID-19 Pandemic: Contemporary Review. *Transplantation.* 2023 Jun 1;107(6):1278-1285. doi: 10.1097/TP.0000000000004606. Epub 2023 May 23. PMID: 37046381; PMCID: PMC10205060.