

Trasplante cardíaco

Heart transplantation

NORMAN SHUMWAY

Conferencia dictada en el XVIII Congreso de la Cardiología Argentina. Buenos Aires, 11-17 de octubre de 1981.

Lecture in the XVIIIth Argentine Congress of Cardiology. Buenos Aires, October 11-17, 1981.

Yesterday we talked a little bit about heart transplantation. Today we want to talk mainly about transplantation of the heart with both lungs, but I thought first we should summarize briefly the present state of just plain heart transplantation.

This is a project of course that we've been interested in for over 20 years and we now have 13 years of clinical experience in addition to the previous 9 years of experimental work that went into this project. The current results I think can be conservatively stated. The chances for one-year survival are roughly two-thirds, the chances for five-year survival are at least 50%. These figures should improve with the use of the new drug, Cyclosporin, and we'll talk about that a bit later.

The number of transplants at our institution has reached a plateau mainly because of the size of it. We can only accommodate about two transplants each month. It requires almost institutional-wide dedication and effort and that means that the number of transplants is necessa-

Hemos hablado un poco sobre el trasplante cardíaco. Es nuestro deseo hoy referirnos principalmente al trasplante de corazón y ambos pulmones, pero he creído útil resumir brevemente primero el estado actual del trasplante cardíaco simple.

Nosotros hemos estado interesados en este proyecto durante veinte años y tenemos ahora trece años de experiencia clínica agregados a los nueve años iniciales de trabajo experimental dedicados al proyecto.

Los resultados actuales que pueden ya considerarse conocimiento adquirido son: la posibilidad para los trasplantados de lograr un año de sobrevida alcanza aproximadamente a los dos tercios y para una sobrevida de cinco años al menos a un 50%. Estas cifras podrían mejorar con el uso de la nueva droga, Ciclosporin, sobre la cual nos referiremos después.

El número de trasplantes en nuestra institución ha alcanzado la meseta de una curva debido principalmente a la magnitud de aquella cifra. Podemos ubicar solamente a dos trasplantes por mes, ya que este procedimiento requiere una dedicación y esfuerzo institucional amplios, razones que hacen que el número de trasplantes sea necesariamente limitado. Hasta el presente hemos realizado 238 trasplantes en 217 pacientes; ésta ha sido la cifra hasta el 1º de setiembre pasado.

Dirección postal:

Address for reprints:

Stanford University School of Medicine
Department of Cardiovascular Surgery
Stanford, California 94305, USA

rily limited. At the present time we've done 238 transplants on 217 patients; that was at least as of the first of September. The recipient qualifications for selection: first of all, it has to be a condition of the heart for which there is no other therapy and many of these patients of course have had local surgery on the coronary artery system, around the ventricles, aneurysms, and that kind of problem. The age: like all transplants, the younger the patient, certainly the better they do because of the possibility of infectious complications afterward.

The recipient diagnoses in these 217 patients: 103 of them were coronary artery victims, end-stage coronary artery disease, about half of them having had previous surgery. The idiopathic cardiomyopathy group constitutes almost another half of the patients, and we are seeing more and more of this now, particularly in the younger age groups. The youngest patient transplanted in this group is 12 years of age. Only one patient so far with congenital heart disease has undergone heart transplantation, and that of course is because that field is changing so rapidly that some kind of palliation, if not corrected by operation, is usually available. Of the 217 patients, one-year survivors, about 110 or half of them, the percent rehabilitated, a high percentage, pretty much like the percentage of rehabilitations with kidney transplants, or perhaps just a little bit better. Currently living are 81 patients from one month to almost 12 years.

Now enough about heart transplantation as a brief recapitulation. Let us look at the possibilities of heart-lung transplants. The indications for it I think can be outlined here briefly. First of all, those that are primarily cardiac congenital heart disease now looms as a very important part of the picture of course, because of the secondary destruction of the lungs. Acquired heart disease too is a possibility in those patients where there has been long-standing pulmonary hypertension and mere transplantation of the heart is not adequate.

In a secondary group there are patients that have pulmonary disease whose hearts are perhaps only secondarily involved but whose primary difficulty is of the lungs and here of

Los requisitos para la selección del receptor del trasplante son: primero, el paciente debe padecer una condición cardíaca tal que no exista para ella ninguna otra terapéutica, considerando también que a muchos de estos pacientes se los ha sometido previamente a cirugía arterial coronaria, en los ventrículos, resección de aneurismas y otras.

La edad. Al igual que para todos los trasplantes, cuanto más joven es el paciente mejor será su evolución, especialmente en cuanto a la posibilidad de las posteriores complicaciones infecciosas.

Los diagnósticos previos en los receptores sobre estos 217 casos fueron: 103 tenían patología arterial coronaria, coronariopatía en grado terminal; la mitad de estos pacientes habían sido sometidos a cirugía previa.

El grupo con miocardiopatía idiopática abarcó casi la otra mitad del lote; estamos observando cada vez más esta condición ahora, especialmente en los grupos de edad menor.

Hasta el presente sólo un paciente con cardiopatía congénita fue sometido a un trasplante cardíaco y esto es debido naturalmente a que este campo particular está progresando tan rápidamente que, además de la posibilidad de efectuar medidas paliativas quirúrgicas, la cirugía correctora también ocupa un lugar destacado.

De los 217 pacientes, 110 llevan ya un año de sobrevida y el porcentaje de rehabilitados es elevado y bastante similar al de las rehabilitaciones de los trasplantados renales o quizás un poco mejor aún.

En la actualidad viven 81 pacientes cuyas antigüedades del trasplante oscilan desde un mes hasta casi doce años.

Hasta aquí creemos que es suficiente lo expuesto sobre trasplante cardíaco aislado, como breve recapitulación.

Veamos ahora las posibilidades que ofrecen los trasplantes de corazón-pulmones. Señalaremos brevemente las indicaciones para esa operación.

Primeramente, aquellos casos que en forma inicial constituyen una enfermedad cardíaca congénita se evidencian como candidatos muy importantes debido a la destrucción secundaria pulmonar que padecen. Del mismo modo, la enfermedad cardíaca adquirida ofrece una posi-

course, we would have primary pulmonary hypertension, severe destructive disease of the lung, chronic obstructive disease, pulmonary fibrosis from whatever cause, and also, finally, patients-children with fibrocystic disease of the pancreas.

The work in heart-lung transplantation is not new either. It started with some investigations by our group in 1961. This was before there was any immune suppression available at all, even for kidney transplants, we were looking at the survival characteristics in dogs after transplantation of the heart and both lungs. This work followed our experiments with mere heart transplantation. The idea was that it might be an easier procedure actually, since there are fewer connections to transplant the heart with both lungs attached. The survival rate, however, was limited. We had at that time only one animal that lived as long as five days. The trouble was that in the dog, the animal is exquisitely dependent on the Hering-Breuer reflex or on pulmonary innervation to breathe. The breathing pattern was so poor that the animal would die of either pulmonary consolidation, atelectasis, or rejection. It was impossible for us then to differentiate any of those possibilities.

The next experiments of importance having to do with transplantation of the heart and lung were those by Nakai with Watts Webb and his group, at that time working at the Southwestern Medical School in Dallas. What was found in these experiments was that, in the monkey at least, after complete denervation of the lung, there was a normal breathing pattern. In other words, subhuman primates could get along without pulmonary innervation whereas dogs, pigs, cats and other lower animals were entirely dependent on the pulmonary innervation for their breathing mechanics.

Another piece of work was done by the first collaborator I ever had in transplantation of the heart, Dr. Richard Lower at Richmond, Virginia, in 1970, after his first publication in 1961. He was able to attain, with immune suppression, survival of the dog to as long as 10 days after transplantation of the heart and lungs. But again, difficulties because of breath-

bilidad para el trasplante de corazón-pulmones en aquellos pacientes en los cuales ha existido una hipertensión pulmonar prolongada y el trasplante de corazón solo no sería entonces lo adecuado para ellos.

En un grupo secundario, hay pacientes que tienen enfermedad pulmonar y cuyos corazones están quizás sólo secundariamente afectados y en los cuales el trastorno inicial es el de los pulmones. Aquí naturalmente puede tratarse de hipertensión pulmonar primaria, enfermedad destructiva severa de los pulmones, enfermedad obstructiva crónica, fibrosis pulmonar de cualquier etiología y también, finalmente, pacientes-niños con enfermedad fibroquística del páncreas.

La investigación sobre el trasplante de corazón-pulmones no es de ninguna manera novedosa; comenzó con algunas investigaciones de nuestro grupo en 1961. Esto fue antes de que existiera alguna terapéutica inmunosupresora, incluso para los trasplantes renales. Estudiábamos entonces las características de la sobrevivencia de los perros sometidos a trasplante de corazón-pulmones. Ese trabajo fue la continuación de nuestros experimentos con el trasplante simple de corazón.

Nuestra idea era entonces que podía tratarse realmente de un procedimiento más simple, dado que existían menos conexiones para unir en el trasplante de un corazón que tiene adosados ambos pulmones. El índice de supervivencia sin embargo era limitado. En ese entonces uno de nuestros animales llegó a vivir hasta cinco días. El inconveniente estribaba en que el perro es un animal extremadamente dependiente del reflejo de Hering Breuer o de la inervación del pulmón. El cuadro respiratorio consiguiente en nuestros casos era tan deficiente después de la operación que el animal moría por consolidación pulmonar, atelectasia o rechazo. Se nos hacía imposible entonces a nosotros, diferenciar a cualesquiera de esas complicaciones.

Sucesivos experimentos de importancia relacionados con el trasplante de corazón-pulmones fueron los efectuados por Nakai con Watts Webb y su grupo; trabajaban en ese entonces en el Southwestern Medical School, en Dallas. Lo que se halló en esos experimentos fue que al menos

ing made it impossible to secure long-term survival.

The next significant work was done at Minnesota by Castaneda and his group, and what was shown here in autotransplants that were effected in baboons was that the normal breathing pattern of the subhuman primate would permit them to live prolonged periods of time after an autotransplant with the heart and lungs removed for a period of time, and then sutured back into position. Most of these experiments terminated in failure, but there were several animals that lived as long as 26 months after autotransplantation of the heart with both lungs. So this gave us of course the idea that if we were going to attack this problem once more in the laboratory, it would be necessary to do it with the primate population, with some kind of subhuman primate. We were particularly interested in this work because of our long experience now with cardiac transplantation. We thought it would be possible to follow what was going on in the lungs with our cardiac biopsy technique because rejection of the heart and lungs would proceed *pari passu*, and, therefore, we could tell with cardiac biopsy just what the general state of the entire transplant was with respect to homograft rejection. And this is tremendously important because, after transplantation of the lung, there are changes that are seen on x-ray which might be interpreted as rejection, and then the patient or animal would be given increased amounts of immune suppression and it could be that this represented only some kind of interstitial edema, secondary to ablation of the bronchial circulation, or to the lymphatics, or it might be atelectasis, pneumonia or some other problem not really related to homograft rejection. So, therefore, by biopsying the heart, we could follow the immunologic events that were taking place in the lungs. In other words, the heart was "talking" to us.

We've learned through 10,000 cardiac biopsies now how to interpret the immunologic events taking place in the heart, and since the heart and lungs would be rejected at exactly the same pace, then we will know through cardiac biopsy, which is a very innocuous procedure, just what

en el mono después de la denervación completa del pulmón el cuadro respiratorio era normal. En otras palabras, los primates antropoides pueden vivir sin inervación pulmonar, mientras que los perros, cerdos, gatos y otros animales inferiores dependen de la inervación pulmonar para su mecánica respiratoria.

Otra importante contribución fue realizada por el primer colaborador que tuve en los trabajos de trasplantes cardíacos, el Dr. Richard Lower, de Richmond, Virginia, en 1970, después de su primera publicación en 1961. Él fue capaz de lograr, mediante inmunosupresión, la supervivencia de un perro hasta diez días después del trasplante de corazón-pulmones. También en este caso las dificultades respiratorias hicieron imposible asegurar una supervivencia a largo plazo.

El siguiente aporte significativo fue realizado en Minnesota por Castañeda y colaboradores; lo que pudo observarse en ese trabajo fue que en los autotrasplantes efectuados en monos mandriles el cuadro respiratorio normal de los primates antropoides les permitía vivir mejor durante prolongados períodos de un autotrasplante de corazón-pulmones extraídos durante un período determinado y luego reimplantados en sus posiciones originales.

La mayoría de estos experimentos terminaron en fracaso pero varios animales llegaron a vivir hasta 26 meses después de realizado el trasplante de corazón-pulmones. Esto nos dio la idea de que si íbamos a abocarnos a este problema una vez más en el laboratorio deberíamos realizarlo con una población de monos, especialmente en algunas de sus clases de primates antropoides.

Estuvimos particularmente interesados en este trabajo debido a lo que es ya actualmente una prolongada experiencia con el trasplante del corazón aislado. Pensamos que sería posible seguir la evolución de lo que ocurría en los pulmones mediante nuestra técnica de biopsia cardíaca, dado el rechazo que *pari passu* se produciría en el corazón y pulmones y podríamos así, por lo tanto, expresar mediante la biopsia cardíaca el estado general del trasplante *in toto*, con respecto al rechazo del homoinjerto. Esta es una cuestión sumamente importante debido

is going on in the lungs. Also, in those patients that needed only a lung transplant, those with primarily pulmonary indications, we would not have the ventilation perfusion imbalance that has been so notable in attempts to transplant simply one lung. We would be removing of course all of the abnormal lung and then finally, and this may be of importance but so far we don't have enough data to support it, we would be giving a tremendous load of antigen to the recipient so that the possibility or the potential for rejection might be less, owing to the overwhelming dose of antigen with which the recipient would need to deal.

So we started then in primates to confirm, if we could, the long-term survival not only of autografts as has been done by the Minneapolis group at that time, but also of homografts. We had to use small primates, not baboons. We wanted to develop an operative method which would closely mimic the situation in the human and this would be by median sternotomy. The experiments of Castañeda and his group were done through a lateral incision. And then, finally, we had available to us on an experimental basis at that time Cyclosporin as the immune suppressing chemical. This was a tremendous advantage because Cyclosporin was available to the point where we needed to use much lower dosages of steroid. Of course, it is the steroid that prevents the healing of the anastomosis to the trachea, and all of the previous transplants—experimental as well as a few in the human—that have been done in lung transplantation, had failed because of the breakdown at the bronchial, if it's a single lung transplant, or the trachea if it is a heart and lungs—at that anastomosis; with leakage, infection of course, and then finally the death of the patient.

With Cyclosporin we thought we had a chance, and that particular anastomosis would heal, thereby obtaining survival. We went ahead then, first with some very small monkeys, the cynomolgus type, and then finding the survival rate very difficult in these small monkeys, we went to larger or rhesus monkeys using cardiopulmonary by pass. This is a summary of our experiments about a year ago: 5 auto-

a que luego del trasplante cardíaco existen cambios que pueden observarse radiológicamente y que pueden ser erróneamente interpretados como signos de rechazo. Como consecuencia de lo anterior, el paciente o el animal podrían recibir grandes dosis de drogas inmunosupresoras, considerando que lo que se suponía eran signos de rechazo representaban en realidad un cierto grado de edema intersticial secundario a la ablación de la circulación bronquial o a los linfáticos o bien podría tratarse también de atelectasia, neumonía o algún otro problema no relacionado en realidad con el rechazo del homoinjerto.

Así, por lo tanto, mediante la biopsia cardíaca podíamos seguir los acontecimientos inmunológicos en su evolución que a su vez y en forma paralela se desarrollaban en los pulmones. Dicho de otra manera, el corazón nos informaba.

Hemos aprendido ahora, luego de 10.000 biopsias cardíacas, a interpretar los procesos inmunológicos que se producen en el corazón, y dado que el corazón y los pulmones serían rechazados con un ritmo exactamente similar, sabremos entonces, mediante la biopsia cardíaca, que es por otra parte un procedimiento muy poco riesgoso, qué es lo que está ocurriendo en los pulmones. Asimismo, para aquellos pacientes que sólo necesitan un trasplante de pulmón o aquellos con indicaciones esencialmente pulmonares, para realizar aquél no tendremos el desbalance ventilación-perfusión que ha sido tan marcado en los intentos de trasplantar solamente un pulmón.

Utilizando otra técnica se podría reseca toda el área anormal del pulmón enfermo como una alternativa de reemplazar menos tejido pulmonar que en un trasplante completo; esto puede ser de importancia pero hasta el presente carecemos de suficientes datos para afirmarlo. Habitualmente estaríamos suministrando una enorme carga antigénica al receptor al efectuar el trasplante pulmonar completo, de modo que si en principio efectuáramos trasplantes parciales, la posibilidad o potencialidad de un rechazo sería comparativamente menor.

Comenzamos entonces a experimentar en primates para tratar de confirmar si nos era posible lograr la supervivencia a largo plazo, no sólo de los autoinjertos como los realizara el grupo de

transplants, 12 homografts with a deep hypothermia, 3 autotransplants, 7 homografts using a cardiopulmonary by-pass. This gives you some idea of how small these monkeys were so that it was necessary for us to use a modality that we don't employ routinely at all at our institution, even for infant surgery; namely, total circulatory arrest with hypothermia of course, but these monkeys were very small.

Because of these small suture unions between the vena cavae, the inflow tracts of course necessary to effect the transplant, there being only the inflow tracts to the trachea and the aorta to complete implantation of course of the cardiopulmonary axis, so we borrowed a bit of technology from our heart transplantation experience to alleviate the need to do vena caval anastomoses, so left behind in the recipient is this cuff of right atrium. Now, all that is necessary to do is to implant to the trachea first, the aorta next, and then to suture the atrial anastomosis, which is very easy to do even in some of the smaller monkeys.

This, however, characterizes the circulatory arrest that we use with deep hypothermia in the small monkeys, the circulatory arrest time being slightly more than an hour, the ischemic time of the homograft or the autograft ranging from 55 minutes to 1½ hours. We were struggling at that time with the right thoracotomy as it has been done by previous investigators, but then converted to the midline sternotomy similar to the human approach.

The survival was not good at all with respect to homograft survival, the longest survival in the small monkeys with circulatory arrest and deep hypothermia being only 5 days. An autograft, however, lived more than one year following the reimplantation. Causes of death: the caval stenosis, the bleeding from the caval anastomoses, and this too was before we had the idea of leaving behind the segment of atrium and making that part of the technique much easier. The operative characteristics for a cardiopulmonary by-pass are quite a bit different; the temperature was somewhat lowered of course to 28° and 30°, the cardiopulmonary by-pass time in minutes about an hour and a half, the graft ischemic time ranging from about an hour

Minneapolis en su momento, sino también lo que ocurría con los homoinjertos.

Debimos utilizar monos pequeños, no mandriles, y era nuestra intención desarrollar una metodología operativa que pudiera semejarse en el mayor número de detalles posible a la situación similar en los humanos; eso nos significó en principio efectuar esternotomías medianas. Los experimentos de Castañeda y colaboradores fueron efectuados mediante incisiones laterales. Poseíamos también entonces para uso experimental la droga Ciclosporin como agente inmunosupresor. Esto significó un gran adelanto, dado que con el uso de aquella droga necesitábamos administrar corticoides en dosis mucho menores. Son los corticoides, naturalmente, los que evitan o perturban el cierre de la anastomosis traqueal, y con respecto a esto, en todos los trasplantes previos realizados, ya fueran experimentales como en los pocos efectuados en humanos, el fracaso se debió a la ruptura de la anastomosis bronquial, si se trataba del trasplante de un solo pulmón, o de la anastomosis traqueal si se trataba de un trasplante de corazón-pulmones, generándose en la sutura disrupciones, infecciones y finalmente la muerte del paciente.

Pensamos en ese entonces que con el Ciclosporin se nos ofrecía una nueva oportunidad y que esa particular anastomosis del trasplante pulmonar podía entonces cicatrizar sin los anteriores inconvenientes, lográndose así la supervivencia mayor en los trasplantados.

Continuamos trabajando entonces con monos muy pequeños del tipo cynomolgus, y al encontrar luego que la sobrevida se hacía muy dificultosa en estos animales pequeños, utilizamos otros más grandes, como los del tipo rhesus, en los que se empleó un puente cardiopulmonar.

El resumen de nuestros experimentos desde un año a esta parte comprende: 5 autotrasplantes, 12 homoinjertos efectuados con hipotermia profunda, 3 autotrasplantes, 7 homoinjertos efectuados con un puente cardiopulmonar.

Debido al pequeño tamaño de los monos que utilizamos debimos emplear una metodología que no hacemos de rutina en nuestra institución y tampoco en la cirugía infantil, o sea la detención circulatoria total con hipotermia.

to nearly an hour and a half.

Survival now, however, was much better. The three autografts all lived for prolonged periods of time 60, 199 days and almost one year. In the homografts after several deaths in this group, we finally had four animals with extended survival and these two animals are now living more than two years after homograft transplantation. One animal died of lymphoma at a time when we were struggling to define what the precise dose of the new drug Cyclosporin should be. This is the first animal, then, of any kind to live as long as one year after homotransplantation of the heart with both lungs.

Just a comment for a moment on Cyclosporin A. In these experiments we have used CyA pretty much to the exclusion of any other immune suppressive. Azathioprine was used for two weeks in these experimental animals and then stopped altogether. The Cyclosporin dose has been sharply reduced in all of them to the point where it is given every other day; 12 mg/kg every other day in the two animals now alive at least two years after homograft heart-lung transplantation.

From our laboratory work then, we concluded that extended survival of autograft and allograft transplants in primates was possible. We could work with the small primate, smaller than a baboon, cynomolgus or rhesus, preferably the rhesus monkey. We developed what we considered to be a satisfactory operative technique, and, finally, with Cyclosporin immune suppression, we not only found that there was normal healing of the tracheal anastomosis, but that this drug was not anywhere near as cytotoxic as has been a previous regime of immune suppression.

You might be interested in just a couple of points pertaining to lung transplantation. There had been up to April 1978, and no others since then, 35 patients—24 teams working on 35 patients—with a dismal survival rate of unilateral lung transplants: only two patients lived longer than 3 months, only one patient lived longer than 6 months, a patient of Dr. Durand in Ghent, Belgium. But of course many of them had these problems of not only rejec-

Para evitar realizar pequeñas suturas en las cavas, necesarias para unir las zonas de aflujo en el trasplante y dejar entonces solamente para su conexión final las zonas de aflujo de la tráquea y de la aorta, utilizamos un poco de lo que ya anteriormente habíamos desarrollado en nuestras experiencias de trasplante cardíaco para evitar las anastomosis entre ambas cavas; para eso dejamos intacto en el receptor un manguito de aurícula derecha. Luego de efectuado lo anterior, lo que restaba quirúrgicamente por hacer era implantar primero la tráquea, en segundo lugar la aorta y finalmente suturar la anastomosis auricular, lo cual es muy sencillo de realizar aun en esos monos tan pequeños.

Lo que caracterizó a la detención circulatoria que produjimos con hipotermia profunda en los monos pequeños fue que la parada circulatoria duró algo más de una hora y el tiempo de isquemia del homoinjerto o del autoinjerto osciló desde 55 minutos a una hora y media. Hasta ese entonces nos encontrábamos esforzándonos con la técnica de la toracotomía derecha, tal como la efectuaban anteriores investigadores, pero a partir de esa experiencia inicial comenzamos a efectuar la esternotomía mediana en forma similar a la técnica desarrollada en humanos.

La supervivencia no fue buena con respecto al homoinjerto: la mayor sobrevivida en los monos pequeños con detención circulatoria e hipotermia profunda fue de sólo cinco días. Uno de los autoinjertos, sin embargo, vivió más de un año después de la reimplantación.

Causas de muerte: estenosis de las cavas, hemorragias en las anastomosis. Esto último no se modificó hasta que pusimos en práctica la idea de dejar *in situ* en el receptor un segmento de aurícula, facilitando mucho esa parte de la técnica quirúrgica.

Las características operatorias cuando se emplea un puente cardiopulmonar son un poco diferentes; la temperatura se descende hasta 28-30 grados, el tiempo en minutos para el puente lleva una hora y media, el tiempo de isquemia del injerto oscila entre una hora y hora y media.

La supervivencia fue sin embargo ahora mucho mejor: los tres autoinjertos sobrevivieron

tion, infection, but bronchial disruption secondary to the immune suppression that was being used, and then they were all faced with the difficulty of ventilation perfusion imbalance with the presence of the other lung.

Now, heart-lung transplants were done almost with the same early enthusiasm I guess that we saw with heart transplantation alone. Cooley, in 1968, in a small baby, attempted a heart-lung transplant. The patient was said to have lived 14 hours. Lillehei, in 1969, not to be outdone, in a patient with chronic obstructive pulmonary disease, had a patient that lived 8 days but was respirator-dependent throughout that time. Barnard, a couple of years later using a slightly different technique, transplanted the heart with both lungs in another patients with chronic obstructive pulmonary disease. The patient lived 12 days.

This was the relatively sad situation with respect to not only unilateral but also bilateral cardiopulmonary transplantation when we felt in March 9 of this year (1981) that we had a good possibility to move ahead into clinical application because of the experimental results that I've just spoken about. It was necessary for us incidentally to get approval from the Federal Drug Administration (FDA) to use Cyclosporin in humans since it had not previously been used in cardiac transplants at that time.

Our first patient was a 45-year-old woman with primary pulmonary hypertension of severe symptomatology over the past 2 to 3 years, who had a low cardiac output, tremendous right ventricular hypertrophy. She was not responding to any kind of medical therapy at that time and was New York Heart Association classification IV even when she was on constant oxygen. We felt that she was an ideal type of patient, although of course the heart was reasonably normal except for the RVH, to undergo the first attempt at our institution of combined heart-lung transplantation.

Approximately four months after transplantation, the x-rays looked pretty normal. This patient left the hospital after four months, returned now to her position as a newspaper executive in the Phoenix, Arizona area.

The next patient in this series represented a

todos durante períodos prolongados, 60, 199 días y casi un año, respectivamente.

En el grupo de homoinjertos, luego de varias muertes en el lote, tuvimos finalmente cuatro animales con una extensa sobrevida y dos de ellos están aún viviendo a más de dos años del trasplante del homoinjerto. Uno de los dos animales murió de un linfoma en el momento en que nos esforzábamos en determinar la dosis adecuada de la nueva droga experimental en uso, el Ciclosporin.

El restante puede considerarse el primer animal de cualquier clase que sobrevivió un año luego de efectuársele un homotrasplante de corazón-pulmones.

UN BREVE COMENTARIO SOBRE EL CICLOSPORIN A

En los mencionados experimentos que realizamos utilizamos Ciclosporin A, de modo de excluir cuanto más se pudiera otra terapéutica inmunosupresora. El Azatioprin se utilizó durante dos semanas en estos animales de experimentación y luego fue suspendido.

La dosis de Ciclosporin fue marcadamente reducida en todos ellos hasta el punto de administrarla día por medio, 12 mg/kg/día por medio, en los dos animales que aún permanecen vivos después de dos años de realizado el trasplante de homoinjerto de corazón-pulmones.

De acuerdo entonces con nuestra experiencia de laboratorio consideramos que en los monos es posible una prolongada supervivencia de los trasplantes de autoinjerto y aloinjerto. Pudimos trabajar con los primates pequeños, más chicos que un mandril, un cynomolgus o un rhesus, preferiblemente este último. Hemos desarrollado lo que consideramos una satisfactoria técnica quirúrgica y finalmente, con el empleo de Ciclosporin como droga inmunosupresora, encontramos que se producía la curación normal de la anastomosis traqueal y también que no poseía efectos citotóxicos, como se observaba con los regímenes terapéuticos de inmunosupresión con otras drogas.

Ustedes pueden tener interés en un par de aspectos sobre el trasplante de pulmón. Hasta abril de 1978 han existido no más de 35 pacientes; 24 equipos de investigación han trabajado

congenital heart problem with secondary destruction of the lungs of course by long-standing pulmonary hypertension in the presence of a huge ventricular septal defect and an atrial septal defect. Perhaps in the first two years of life this VSD could have been closed with preservation of the pulmonary situation, but by age 12 even when a rather desultory attempt at pulmonary artery banding was carried out at some other institution, the lungs were already to the point where there was a marked right to left shunt with clubbing of all of the digits.

This patient, who incidentally and interestingly is a mortician in New York, is back at home now taking a very small dosage of Cyclosporin and a very small dose also of prednisone.

Just when we thought some of the things we were doing were at least relatively new, our biblical scholars found in Ezekiel that "a new heart also will I give you and a new spirit will I put within you, and I will take away the stone heart out of your flesh". They anticipated even at that time the presence of the stone heart.

sobre esos 35 pacientes, con un índice desconsolador sobre la sobrevida de los trasplantes unilaterales de pulmón: sólo dos pacientes vivieron más de tres meses y sólo uno sobrevivió más de seis; se trataba éste de un enfermo del doctor Durand, de Gante, Bélgica. Naturalmente, muchos de estos enfermos presentaron no sólo problemas de rechazo o infección sino una disrupción bronquial secundaria a la terapéutica de inmunosupresión que se utilizaba, sufriendo todos disbalance en el índice de ventilación-perfusión en el otro pulmón.

En la actualidad los trasplantes de corazón-pulmones se realizan con casi similar entusiasmo al de las experiencias iniciales del trasplante del corazón solo.

Cooley, en 1968, intentó un trasplante de corazón-pulmones en un pequeño bebé. Informó luego que el pequeño paciente sobrevivió 14 horas. Lillehei, en 1969, para no ser superado, efectuó un trasplante en un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El paciente sobrevivió ocho días pero dependió de la acción del respirador durante ese período. Barnard, un par de años atrás, utilizó una técnica levemente diferente y trasplantó el corazón y ambos pulmones en otro paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; el paciente sobrevivió doce días.

Esta es la relativamente triste situación con respecto no sólo al trasplante cardiopulmonar unilateral sino también al bilateral hasta el 9 de marzo de este año, 1981, cuando pensamos que teníamos una buena posibilidad de seguir adelante hacia la aplicación de esta técnica, dados los resultados experimentales que ya hemos analizado. Se nos hizo necesario también en este aspecto lograr la aprobación de la Administración Federal de las Drogas (FDA) para utilizar Ciclosporin en seres humanos, dado que no había sido previamente utilizada en trasplantes cardíacos hasta esa fecha.

Nuestro primer paciente fue una mujer de 45 años con hipertensión pulmonar primaria que presentaba una severa sintomatología durante sus últimos dos a tres años. Evidenciaba además un bajo volumen minuto y una gran hipertrofia ventricular derecha. No respondía a ninguna clase de terapéutica médica en ese momento y po-

día ubicársela en el grado IV de la clasificación de la NYHA, inclusive al respirar oxígeno constante. Consideramos entonces que era una paciente ideal para efectuar un trasplante, a pesar de que la evolutividad de su enfermedad primaria sobre el corazón era razonablemente normal, con excepción de la hipertrofia ventricular derecha, por lo que decidimos someterla en nuestra institución a un trasplante combinado de corazón-pulmones.

Aproximadamente cuatro meses después del trasplante, el estudio radiológico de la paciente parecía bastante normal. La paciente fue dada de alta del hospital después de cuatro meses; ha regresado ahora a su puesto original como ejecutiva de un diario en Phoenix, Arizona.

El siguiente paciente de esta serie presentaba una cardiopatía congénita con destrucción secundaria de los pulmones debido a una prolongada hipertensión pulmonar secundaria a una gran comunicación interventricular, y otra interauricular. Quizás durante sus dos primeros años de vida la comunicación interventricular podía haber sido corregida con la preservación consiguiente de la vascularización pulmonar, pero a los doce años de edad del paciente se llevó a cabo un frustrado intento de *banding* de la arteria pulmonar en alguna otra institución, cuando ya en ese entonces los pulmones del paciente habían llegado a un grado tal de deterioro que existía un marcado cortocircuito de derecha a izquierda con empalillamiento de todos los dedos.

Este paciente, que por otra parte es un funebrero en Nueva York, ha vuelto a su casa en la actualidad y toma una dosis muy baja de Ciclosporin y también una pequeña cantidad de Prednisona.

Mientras pensábamos que algunas de las cosas que estábamos haciendo eran al menos relativamente novedosas, nuestros estudiosos de la Biblia hallaron en Ezequiel: "Te daré también un nuevo corazón y un nuevo espíritu introduciré en ti y eliminaré de tu carne el corazón de piedra". Anticiparon ya en esa época la presencia del corazón de piedra.