


UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRASPLANTE HOMOLOGO
VASCULARIZADO DE TROMPA Y
OVARIO**

TESIS PRESENTADA POR EL LICENCIADO FRANCISCO CARMONA HERRERA
PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA

BARCELONA, 1991

A handwritten signature in black ink, appearing to read "F. Carmona", with a long horizontal flourish extending to the right.

**A mis padres, que con su generosa entrega e ilusión han hecho posible
que llegara hasta aquí.**

**A Carmen, por su cariño, paciencia y sacrificio. Sin su ayuda, tanto en el
laboratorio o en el estabulario como en los momentos de desánimo, no hubiera
sido posible la culminación de este trabajo**

Al Profesor Jesús González-Merlo, maestro y amigo, sin cuya ilusión, rigor y exigencia no hubiera podido llevar a cabo esta tesis doctoral.

A su lado, además de formarme como Ginecólogo he podido vivir las inquietudes del Universitario, intensamente preocupado por la enseñanza de la especialidad (tanto a estudiantes y residentes como de la formación continuada del médico ya especializado) y por enlazar los problemas de la clínica diaria con el desarrollo de nuevas ideas y proyectos. Su tesón, capacidad de trabajo y visión moderna de nuestra Especialidad resultan ejemplo y estímulo constante.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Pedro Jou Collell, tanto por sus precisos informes anatómo-patológicos, imprescindibles para la correcta valoración y clasificación de los casos estudiados, como por la preparación de la iconografía histológica.

A la Dra. María Jesús Martínez de Osaba, médico adjunto del Laboratorio Hormonal de nuestro Hospital, por su trabajo en la realización de las determinaciones hormonales y en la orientación brindada en el momento de interpretar los resultados de las mismas.

Al Dr. Carlos Ascaso, miembro del Departamento de Bioestadística de nuestra Universidad, por su asesoramiento en el tratamiento estadístico de los datos obtenidos.

A la Dra. María Teresa Guirau y a todo el Departamento de Tecnología de la Reproducción de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona, por su inestimable colaboración y asesoramiento en el mantenimiento postoperatorio de los animales.

Al Dr. Jorge Fuster Mercader, por su colaboración en la realización de los laboriosos trámites necesarios para la realización de las determinaciones de gonadotrofinas en el I.N.R.A. francés.

Al Sr. Leandro Ródenas, del Laboratorio Schering España, por su inestimable ayuda en la obtención de la bibliografía revisada en esta tesis.

A todos los médicos y demás miembros del Departamento, por su amistad y compañerismo.

Finalmente, a todos los que, de una manera u otra, han participado en la confección de estas páginas y no puedan sentirse aludidos por mis anteriores palabras de gratitud.

**TRASPLANTE HOMOLOGO
VASCULARIZADO DE TROMPA Y
OVARIO**

INDICE

1. Motivación de la tesis. Hipótesis de trabajo.....	1
2. Planteamiento general del problema y revisión de la literatura.....	9
2.1 Fisiología tubárica.....	10
2.2 Esterilidad de causa tubárica: Profilaxis y posibilidades terapéuticas	15
2.3 Breve visión histórica del trasplante de órganos	41
1 Antecedentes.....	41
2 Primeros experimentos científicos	45
3 El trasplante durante el siglo XX	47
4 Trasplante de órganos extragenitales	52
5 Trasplante de órganos genitales	57
2.4 Trasplante de órganos: Base inmune de la reacción de rechazo	84
2.5 Inmunosupresión.....	94
3. Material y Métodos.....	114
3.1 Protocolo de trabajo	115
3.2 Animal de experimentación	121
3.3 Profilaxis antibiótica	153
3.4 Técnica anestésica.....	155
3.5 Técnica quirúrgica	158
3.6 Instrumental quirúrgico.....	188
3.7 Sistemas de magnificación.....	205
3.8 Pauta inmunosupresora	217
3.9 Análisis hormonal	219
3.10 Técnica de sacrificio.....	223
3.11 Análisis de los datos.....	224
4. Resultados.....	226
4.1 Descripción de la muestra	227
4.2 Resultados histológicos.....	236
4.3 Resultados hormonales	262
4.4 Resultados funcionales.....	276
5. Discusión	308
6. Aplicabilidad de esta técnica en clínica humana	340
7. Conclusiones	345
8. Bibliografía.....	349

1.MOTIVACION DE LA TESIS. HIPOTESIS DE TRABAJO

Se define la esterilidad como la imposibilidad de conseguir un embarazo tras mantener relaciones sexuales durante un determinado período de tiempo, que la mayoría de autores sitúa en un año^{1,2}. En circunstancias especiales este plazo puede ser acortado², tal sería el caso de aquellas parejas en que existen antecedentes claros de una posible causa de esterilidad en uno de los dos miembros o bien el de aquellas que han iniciado sus relaciones sexuales en una edad tardía (recuérdese que el índice de fertilidad en la especie humana es máximo alrededor de los 25 años y que decrece de forma manifiesta a partir de los 35 años³). Afecta en nuestros días a un 15%, aproximadamente, de las parejas que desean tener descendencia y están en edad de concebir¹⁻⁶.

Vanrell, considerando que, en España, la población femenina de edad comprendida entre 20 y 37 años es de 4.350.000 mujeres y que de estas están casadas unas 2.900.000 y que, aunque el dato se desconoce con exactitud, se considera que un millón más de mujeres están civilmente solteras pero viven formando parte de una pareja estable, calcula que existen unos cuatro millones de parejas que se encuentran en edad fértil y pueden desear tener hijos y son susceptibles, por tanto, de estudio y tratamiento en caso de no conseguirlos. Como el 15% de estas parejas serán estériles, en España existen alrededor de 600.000 parejas estériles. Si aceptamos que a un 20% de ellas este problema no les preocupa lo suficiente como para consultar e iniciar un estudio completo y posterior tratamiento, esta cifra quedará reducida a 440.000 parejas que acudirán a los centros de reproducción humana⁷.

Por otra parte, distintas estadísticas recientes señalan que aproximadamente entre el 15 y el 50% de estas parejas tienen alteraciones de las trompas responsables de dicha esterilidad⁸⁻¹⁰, siendo esta una de las principales causas de tal imposibilidad de concebir.

Por tanto, existirán en España entre 66.000 y 220.000 mujeres con ese diagnóstico.

Como es bien conocido, el factor tubárico, como causa de esterilidad, constituye un difícil reto terapéutico para el ginecólogo, ya que carece de tratamiento médico y, salvo en los casos de desesterilización tubárica^{11,12}, los resultados de la microcirugía reparadora de las trompas son desalentadores, con tasas de gestación posterior a la intervención que oscilan entre el 10 y el 30%¹³⁻¹⁵. Por otra parte, con las técnicas actuales de fecundación in vitro solo se consigue una tasa de alrededor del 13%-15% en las mejores series¹⁶, y ello a costa de producir un gran número de complicaciones yatrogénicas.

En esta situación, una técnica como el trasplante tubárico, en que se sustituye una trompa enferma por otra sana, constituiría la gran alternativa a la fecundación "in vitro", que, a pesar de todo, es el tratamiento de elección en la actualidad de un buen número de casos de esterilidad de causa tubárica.

En nuestros días estamos asistiendo a un desarrollo espectacular en el campo del trasplante de órganos. La sustitución de riñones o corneas son técnicas casi rutinarias que se llevan a cabo en muchos centros¹⁷. El hígado o el corazón se han trasplantado con éxito y cada vez son más numerosos los pacientes sometidos a este tipo de intervenciones¹⁷. Asimismo se están obteniendo importantes avances en el trasplante de otros órganos como páncreas^{18,19}, pulmón²⁰, intestino delgado²¹ y otros muchos²²⁻²⁹.

Los principales problemas planteados por el trasplante de órganos están referidos a tres aspectos: la técnica quirúrgica, la supresión de la reacción de rechazo y, entroncado con el anterior, la monitorización del funcionalismo del órgano trasplantado³⁰. Otros problemas "menores" serían los referidos a aspectos éticos, legales o financieros³¹.

En ginecología, la idea de sustituir un órgano enfermo por otro sano no es nueva y ya desde el siglo pasado vienen apareciendo en la literatura de la especialidad trabajos referidos a este tema³². En la actualidad, con los avances en este campo, parece

conveniente intentar profundizar en el estudio de las posibles aplicaciones que el trasplante de órganos podría tener en nuestra especialidad, constituyendo los siguientes párrafos la hipótesis de trabajo de esta tesis.

Posiblemente, el órgano genital que con más facilidad puede ser trasplantado es la trompa de Falopio³³. Por una parte la técnica no parece excesivamente complicada y, por otra, no implica demasiados problemas éticos, tan frecuentes en nuestra especialidad. Además es un órgano que enferma con frecuencia, a menudo de manera irreversible. Por añadidura, probablemente existirían pocos problemas para conseguir donantes de órganos. Si se consiguiera perfeccionar esta técnica estaríamos en condiciones de ofrecer una alternativa a aquellas mujeres estériles por causa tubárica en que halla fallado la FIV. Recordemos también que no sería preciso mantener la inmunosupresión de por vida, como en otros casos, sino que la medicación podría ser suspendida tras la consecución de un embarazo.

Por otra parte, es bien sabido que una de las principales funciones del ovario es la secreción de hormonas esteroideas, siendo bien conocidos actualmente los efectos deletéreos producidos por la ausencia de dichas hormonas³⁴. Existen pacientes que por motivos diversos (disgenesias gonadales, menopausia precoz, castraciones quirúrgicas o radioterápicas, etc.) carecen de función ovárica y pueden ser consideradas candidatas al trasplante de este órgano³³, con lo que disfrutarían de secreción hormonal endógena, ovulación e incluso capacidad reproductora.

Así pues, dadas las tres dificultades básicas, ya citadas, en trasplante de órganos y el interés que ha despertado en nosotros la posibilidad del trasplante de ciertos órganos del aparato genital, hemos marcado los siguientes objetivos, necesarios para contrastar la viabilidad del trasplante de órganos genitales:

- 1.- Analizar los embarazos conseguidos tras la realización del trasplante.

- 2.- Analizar la permeabilidad tubárica post-intervención.

3.- Estudiar la función ovárica tras el trasplante de dicho órgano para comprobar su viabilidad

4.- Verificar si el análisis de dicho funcionalismo puede constituir un marcador para el control post-trasplante de la función ovárica.

5.- Valorar la eficacia del tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, mediante estudio histológico de la trompa de Falopio y del ovario, analizando parámetros tales como el estado del epitelio tubárico, el número de folículos y cuerpos amarillos ováricos, estado de las anastomosis efectuadas, etc. en animales inmunosuprimidos, comparando los resultados obtenidos con el estudio de los mismos parámetros en animales inmunocompetentes.

**2.PLANTEAMIENTO GENERAL DEL PROBLEMA Y
REVISION DE LA LITERATURA**

2.1. FISIOLOGIA TUBARICA

Es bien sabido que la trompa de Falopio desempeña un papel fundamental en el proceso reproductivo humano^{2,10}. Entre las funciones más importantes de dicho órgano se cuentan: A) el transporte espermático hasta la zona ampular, donde tendrá lugar la fecundación; se han descrito dos fases en el transporte de los espermatozoides por la trompa; por una parte, existe una fase corta de transporte rápido²⁵, que permite explicar el hecho de que se puedan recuperar espermatozoides en la cavidad peritoneal a los cinco minutos de la inseminación. Este tipo de transporte parece ser motivado por la acción que sobre las células contráctiles de la trompa efectúan las prostaglandinas

del líquido seminal³⁶, no pareciendo que la motilidad espermática sea un requisito imprescindible para la misma³⁷; por otra parte, existe una fase de transporte lento³⁸, responsable de que sea posible la producción de un embarazo tras exposición coital 120 horas antes de la ovulación; ello se debe a la existencia de reservorios, localizados sobre todo a nivel de la unión útero-tubárica y en la zona ístmica del oviducto³⁹. Para que este transporte lento se produzca son de máxima importancia tanto la acción de las células ciliadas del epitelio tubárico³⁶ como el que exista una motilidad espermática normal. B) participación en el proceso de capacitación espermática¹⁰ (aunque algunos autores afirman que en la especie humana este fenómeno únicamente consiste en la eliminación mecánica del factor o factores descapacitantes del plasma seminal por el moco cervical³⁸). C) captación del óvulo de la superficie ovárica por parte del pabellón, proceso conocido en la literatura anglosajona como "pickup"^{40,41} y que es de importancia primordial en la reproducción de los mamíferos⁴². Este proceso se inicia con la contracción de la denominada franja tubárica, con lo que la fimbria rodea al ovario a modo de embudo; la

corriente inducida por el epitelio ciliar fímbrico es la responsable de que la trompa "engulla" en pocos minutos el contenido folicular⁴³. De la importancia de este proceso nos da idea el hecho de que sea la fimbriectomía la técnica de esterilización tubárica más irreversible que existe⁴⁴, siendo además los resultados de la microcirugía reparadora de las lesiones tubáricas tanto más mediocres cuanto más afectado esté el pabellón⁴⁵.

D) transporte del óvulo, fecundación, transporte del cigoto hacia la cavidad uterina y desarrollo embrionario precoz. La función ciliar y muscular de la trompa tiene un papel fundamental en la regulación del tránsito tubárico⁴⁶⁻⁴⁸; así, el óvulo permanece en la ampolla entre tres y cuatro días después de la ovulación sin que pueda atravesar la unión ampulo-ístmica⁴⁹. Durante este período las contracciones peristálticas y antiperistálticas imprimen al óvulo y, tras la fecundación, al concepto un movimiento de vaivén manteniéndolo retenido entre los pliegues de la ampolla tubárica³⁶. Todo parece indicar que es fundamental para la supervivencia del embrión una perfecta sincronía en la llegada a la cavidad uterina en el momento en que se den las condiciones adecuadas para su implantación, tanto las propias del cigoto como las

de la cavidad endometrial^{50,51}, aunque ciertos hechos, como la consecución de embarazos tras la operación de Estes⁵², sugieren que esto puede no ser totalmente cierto en la especie humana. Algunos autores han postulado que en este bloqueo tubárico interviene de manera decisiva un supuesto esfínter ístmico, que no ha podido ser demostrado en las preparaciones anatómicas, aunque la profusa inervación adrenérgica de esta zona y el gran desarrollo de la capa muscular del istmo hace pensar que este actúa como un verdadero esfínter funcional³⁸, siendo regulada su acción por los cambios hormonales que sobrevienen durante el ciclo y que conducen a un predominio de la acción alfa o beta-adrenérgica, así como a una variación en los contenidos de prostaglandinas del líquido tubárico⁵³. Finalmente, se ha de recordar que las primeras fases del desarrollo embrionario transcurren con este suspendido libremente en los fluidos del tracto genital, de tal manera que el embrión depende totalmente de ellos. Aunque es evidente la necesidad de que la luz tubárica constituya un medio adecuado para el desarrollo embrionario, no parece estar tan clara la necesidad de que exista normalidad absoluta en la mucosa de la trompa, ya que el embrión es capaz de

implantarse y de alcanzar fases avanzadas de su desarrollo en mucosas intensamente dañadas por infecciones o cirugía previa.

2.2. ESTERILIDAD DE CAUSA TUBARICA: PROFILAXIS Y POSIBILIDADES TRAPEUTICAS

Teniendo en cuenta la exquisitez de las funciones de la trompa y la delicada estructura de su capa mucosa, el endosalpinx, que forma multitud de pliegues en una fina luz y está compuesto por diversos tipos celulares⁵⁴, se comprende con facilidad que cualquier afección tubárica (fundamentalmente procesos infecciosos transmitidos sexualmente como la enfermedad inflamatoria pélvica) va a ocasionar severos trastornos en la función reproductiva de la paciente dando lugar con facilidad a esterilidad o a infertilidad (esta en forma de gestaciones ectópicas)⁵⁵. Por otra parte, en ocasiones la patología tubárica es secundaria procesos de vecindad,

ya sean infecciosos (apendicitis, peritonitis, etc.), por cirugía pélvica previa o por endometriosis genital⁵⁶. En estos casos, aun estando libre el epitelio tubárico, la existencia de adherencias de la trompa a los órganos vecinos pueden fijar, acodar o distorsionar la luz con lo que dificultan o impiden el normal funcionalismo tubárico, lo que explica la relativa frecuencia con que estos procesos producen esterilidad o infertilidad.

Aunque más adelante se analizan con mayor profundidad las posibilidades terapéuticas que se pueden ofrecer a la mujer estéril por causa tubárica, se puede apuntar que, en la mayoría de casos, los resultados son desalentadores⁵⁷. Es por tanto de importancia primordial reducir al máximo la severidad de las lesiones que puedan sufrir las trompas. Con este objetivo, cuatro puntos son de máximo interés:

1) Tratamiento correcto del embarazo ectópico.

Bronson⁵⁸ encontró que cerca del 50% de mujeres que han presentado una gestación ectópica quedan, posteriormente, estériles. Además, se sabe, que entre el

10 y el 20% de las mujeres que se embarazan después de un ectópico repetirán la gestación extrauterina⁵⁷.

Para intentar mejorar estos resultados se pueden seguir tres caminos: a) detección precoz, con el tratamiento subsiguiente, de aquellas condiciones que predisponen a la implantación del huevo fuera de la cavidad uterina; b) el diagnóstico temprano, antes de la ruptura, de la gestación ectópica, para intentar reducir así el daño que esta entidad causa a la trompa; c) en último lugar, es necesario adoptar un planteamiento más conservador en el tratamiento quirúrgico del embarazo extrauterino.

2) Cirugía pélvica en mujeres jóvenes.

Cada vez resulta mejor conocida la facilidad con que las agresiones al peritoneo resultan en formación rápida de adherencias. Un trabajo de Cumming y Taylor publicado en 1979⁵⁹, nos da idea de la importancia de este tema: en una serie de 231 pacientes estériles, el 30% habían sido sometidas a una apendicectomía, representando estas pacientes el 71,7% de las que tenían afectación tubárica. Otros trabajos confirman estos datos⁶⁰.

A pesar de que se han propuesto hasta ahora gran cantidad de métodos para prevenir la formación de adherencias post-quirúrgicas⁶¹, se sabe que la tasa de formación de adherencias es menor cuando se emplean métodos microquirúrgicos⁶², y que los factores más importantes para prevenir las secuelas que en el campo de la reproducción de la cirugía pélvica siguen siendo la delicadeza en el trato de los tejidos, la hemostasia meticulosa y la prevención de las infecciones postoperatorias⁶³.

3) Enfermedad Inflamatoria Pélvica.

Actualmente asistimos al rebrote de una enfermedad que hace pocos años se había considerado prácticamente extinguida⁶⁴. Hoy se calcula que en los Estados Unidos aparecen unos 850.000 nuevos casos de enfermedad inflamatoria pélvica cada año y que unas 250.000 mujeres ingresan anualmente en un centro hospitalario por infecciones del aparato genital interno⁶⁵, lo que representa un gasto de aproximadamente 2,5 billones de dolares por año y un lógico incremento en la tasa de esterilidad posterior⁶⁶, ya que se calcula que tras el primer episodio de enfermedad inflamatoria pélvica un

15% de las pacientes quedarán estériles, porcentaje que tras el segundo episodio se incrementa hasta el 35% y que tras el tercero alcanza hasta el 75%^{66,67}. Por otra parte, este incremento en la incidencia de la enfermedad inflamatoria pélvica se ve acompañado de un incremento paralelo de otras enfermedades de transmisión sexual. En Gran Bretaña, por ejemplo, aunque el aumento ha sido menos marcado que en otros países, se ha doblado la incidencia de uretritis entre 1963 y 1983. En este mismo país se ha registrado un aumento del 6% en los nuevos casos declarados de sífilis⁶⁸. Se agrava el problema al advertir que tales estadísticas no reflejan auténticamente la realidad de tales enfermedades, aceptándose que en los Estados Unidos las cifras declaradas deben ser multiplicadas por tres⁶⁹. Es conocido, además, que como mínimo un 10% de las mujeres portadoras de *Neisseria Gonorrhoeae* a nivel cervical desarrollarán una infección del tracto genital alto⁷⁰. No solo el gonococo es capaz de colonizar la trompa produciendo alteraciones de su función; los trabajos de la escuela sueca sobre este tema, iniciados por Jacobson y Westrom en 1969⁷¹, han demostrado que, en su medio, *Chlamydia Trachomatis*, a diferencia de lo que sucede en

Estados Unidos⁷², es la principal responsable de la enfermedad. Recientemente, nosotros, practicando laparoscopia sistemática en las mujeres ingresadas en el Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona con el diagnóstico de enfermedad inflamatoria pélvica hemos demostrado que en nuestras pacientes el espectro etiológico de la enfermedad, como sucede en otros países europeos, se acerca más al modelo escandinavo que al estadounidense, al encontrar que en más del 50% de casos de la enfermedad está implicada *Chlamydia Trachomatis*⁷³. Este germen, además de tener el mismo poder devastador sobre el epitelio tubárico que *Neisseria Gonorrhoeae*, es capaz de producir infecciones subclínicas que, pasando desapercibidas, tendrán el mismo poder destructor⁷⁴. La dificultad en conocer el tratamiento antibiótico idóneo para esta enfermedad, debida sobre todo a la identificación de nuevos gérmenes de los que hace unos años no se sospechaba su potencial patógeno a nivel de la función reproductiva, la aparición de infecciones polimicrobianas con gran destrucción hística, la existencia de diversas fases en la enfermedad, así como la individualización de diversos marcos clínicos en que

aparece el cuadro (dispositivos intrauterinos, enfermedad recurrente, huésped inmunosuprimido, etc.), hace que el problema sea aun más candente. La enfermedad inflamatoria pélvica, además, contribuye al aumento en la incidencia de otras enfermedades de riesgo para el factor tubárico. Así, cuando se practica una laparoscopia para diagnóstico de gestación ectópica, se encuentran evidencias de enfermedad inflamatoria pélvica en el 30 al 50% de casos⁷⁵. Westrom afirma que una paciente que ha sufrido un episodio agudo de enfermedad inflamatoria pélvica tiene un riesgo de presentar un embarazo ectópico seis veces superior al de la población general⁵⁵.

El diagnóstico clínico de la enfermedad sigue siendo difícil. La mayoría de estadísticas dan una cifra de resultados falsos positivos de entre el 30 y el 40%⁷¹. Nosotros hemos encontrado una incidencia de falsos positivos del 38%⁷⁶. No conocemos la cifra de falsos negativos pero debe ser igualmente alta. Por tanto, otro aspecto que ayudaría a reconocer precozmente el cuadro y ayudaría a tratarlo de forma enérgica en los estadios iniciales, cuando probablemente el daño tubárico no

sería excesivo, sería la indicación liberal de la laparoscopia, que podría tener un fin no solo diagnóstico sino también de estudio etiológico e incluso terapéutico^{77,78}. Por otra parte el uso sistemático de la laparoscopia para el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria pélvica contribuiría a disminuir los gastos hospitalarios, como ha sido demostrado por nosotros y otros autores^{79,80}.

Finalmente, esta es una enfermedad típica de mujeres jóvenes que se encuentran en el período fértil de su vida reproductiva, siendo la edad de máxima incidencia la comprendida entre los 25 y 35 años⁶⁴; además, estamos asistiendo a un aumento de la incidencia de la enfermedad inflamatoria pélvica en edades aun más tempranas, encontrando Westrom un 2% de pacientes adolescentes de edad comprendida entre los 15 y los 19 años⁸¹.

4) *Selección adecuada de las pacientes y los métodos de esterilización tubárica.*

En la actualidad la demanda de reversibilidad de la esterilización se está incrementando. El problema es

complejo y no de fácil resolución. Solo parece existir una solución verdaderamente práctica: aumentar los esfuerzos encaminados a identificar a aquellas pacientes "de riesgo" antes de proceder a la esterilización y persuadirlas de que acepten otras formas de contracepción. En un intento de avanzar por este camino Winston⁸², Gomel⁸³ y Thompson y Templeton⁸⁴ estudiaron diversas series de pacientes que solicitaban la desesterilización. Todos ellos encontraron que la principal razón que las pacientes aducían como motivo de su petición era el deseo de tener hijos con una nueva pareja. Otro hecho destacable es la baja edad media de las pacientes de las tres series en el momento de ser esterilizadas (26,7 años en la serie de Winston, 27,2 en la de Thompson y Templeton, mientras que únicamente el 52% de las pacientes de Gomel tenía 25 años o menos). Además parece que las pacientes con mayor riesgo de cambiar de opinión son aquellas en que la esterilización se llevó acabo inmediatamente después del parto o del aborto.

Asimismo es de capital importancia la técnica seguida para llevar a cabo la intervención. Aquellos

procedimientos que destruyen una pequeña porción de la trompa, dejando los extremos de igual diámetro y respetando la zona fimbrial son los que ofrecen las mayores posibilidades de éxito⁵⁷.

Se comprende con facilidad que la cifra de prevalencia calculada más arriba para el factor tubárico en esterilidad tendrá tendencia a aumentar de manera vertiginosa en los próximos años, y que representará rápidamente un problema sanitario de primera magnitud.

El panorama esbozado en los párrafos anteriores se ensombrece todavía más al analizar las distintas posibilidades terapéuticas aplicables a la mujer estéril por patología tubárica. Así, aunque la generalización del uso de la microcirugía y de la aplicación de esta con técnicas cada vez más sofisticadas, como la laparoscopia o el láser de CO₂, representó una notable mejoría en los resultados del tratamiento del factor tubárico en relación a los obtenidos con la utilización de otras modalidades terapéuticas, la restauración morfológica de la pelvis y el restablecimiento de la permeabilidad tubárica no implica la consecución de un embarazo. En las Tablas 1 a 5 se exponen los resultados

Tabla 1: Resultados en Salpingolisis.

Autor	Nº Casos	G.I.U. ^a	Abortos ^b	E. Ectópicos
Fayez ^{120,c}	50	28 (56%)	5 (9%)	2 (4%)
Hulka ¹²¹	47	13 (27%)	2 (15%)	1 (2%)
Donnez ¹²²	42	27 (64%)	0	1 (2%)
Fayez ¹²³	8	6 (75%)	0	0
Betz ^{124,29}	20	(69%)	NC ^d	0
Carey ¹³	22	9 (41%)	NC ^d	5 (23%)
Lefebvre ^{125,e}	7	5 (71%)	NC ^d	0

^aGestaciones intrauterinas.

^bPorcentaje sobre el total de G.I.U.

^cPor laparoscopia.

^dNo consta.

^eCon láser CO₂.

Tabla 2: Resultados en fimbrioplastias.

Autor	Nº Casos	G.I.U. ^a	Abortos ^b	E. Ectópicos
Fayez ^{120,c}	14	3 (21%)	0	2 (14%)
Fayez ¹²³	7	4 (57%)	0	0
Donnez ¹²²	132	79 (60%)	NC ^d	2 (1,5%)
Lefebvre ^{125,e}	7	5 (71%)	NC ^d	1 (14%)
Patton ¹²⁶	40	25 (62%)	NC ^d	2 (5%)

^aGestaciones intrauterinas.

^bPorcentaje sobre el total de G.I.U.

^cPor laparoscopia.

^dNo consta.

^eCon láser CO₂.

Tabla 3: Resultados en salpingostomías.

Autor	Nº Casos	G.I.U. ^a	Abortos ^b	E. Ectópicos
Donnez ¹²²	83	26 (31%)	NC ^d	6 (7%)
Larsson ¹²⁷	54	21 (39%)	4 (19%)	0
Frantzen ¹⁵	86	30 (34%)	0	4 (4%)
Daniell ^{14,e}	48	9 (19%)	0	1 (2%)
Harris ¹²⁸	26	7 (27%)	1 (14%)	3 (11%)
Fayez ^{120,c}	19	2 (10%)	0	2 (10%)
Carey ¹³	65	12 (18%)	NC ^d	6 (9%)
Betz ¹²⁴	27	7 (12%)	NC ^d	3 (11%)
Kitchin ¹²⁹	103	40 (39%)	14 (35%)	14 (13,5%)
Fayez ¹²³	20	7 (35%)	0	1 (5%)
Lefebvre ^{125,e}	27	5 (18%)	NC ^d	3 (11%)
Mage ¹³⁰	30	6 (30%)	1 (16%)	3 (10%)
Mage ^{130,e}	38	13 (34%)	4 (30%)	3 (8%)

^aGestaciones intrauterinas.

^bPorcentaje sobre el total de G.I.U.

^cPor laparoscopia.

^dNo consta.

^eCon láser CO₂.

Tabla 4: Resultados en anastomosis tubáricas.

Autor	Nº Casos	G.I.U. ^a	Abortos ^b	E. Ectópicos
Winston ¹³¹	16	11 (69%)	5 (31%)	1 (6%)
Gomel ¹¹	118	76 (64%)	7 (9%)	1 (0,8%)
Henderson ¹³²	25	14 (56%)	3 (21%)	2 (8%)
Fayez ¹²³	11	6 (55%)	1 (16%)	0
Lefebvre ^{125,c}	11	7 (63%)	NC ^d	0
Spivak ¹²	42	25 (59%)	4 (16%)	4 (9%)

^aGestaciones intrauterinas.

^bPorcentaje sobre el total de G.I.U.

^cCon láser CO₂.

^dNo consta.

Tabla 5: Resultados en anastomosis tubo-cornuales.

Autor	Nº Casos	G.I.U. ^a	Abortos ^b	E. Ectópicos
Diamond ¹³³	28	21 (75%)	3 (14%)	0
Fayez ¹²³	20	11 (55%)	1 (5%)	1 (5%)
Lefebvre ^{125,c}	9	5 (55%)	NC ^d	3 (12%)
Lavy ¹³⁴	25	11 (44%)	2 (18%)	3 (12%)
Spivak ¹²	42	25 (59%)	4 (16%)	4 (9%)
McComb ¹³⁴	38	23 (60%)	3 (13%)	2 (8%)
Cognat ¹³⁵	32	15 (47%)	3 (20%)	5 (15,5%)

^aGestaciones intrauterinas.

^bPorcentaje sobre el total de G.I.U.

^cCon láser CO₂.

^dNo consta.

obtenidos por diferentes autores practicando diferentes tipos de operaciones de microcirugía.

Existen una serie de factores que, sea actuando juntos o por separado, constituyen en la mayoría de las pacientes las causas de fracaso del tratamiento⁸⁵ quirúrgico: a)reaparición de las adherencias tras la intervención. A pesar de que se han ensayado numerosos agentes, tanto por vía parenteral como intraperitoneal, que intentan disminuir la incidencia de aparición de nuevas adherencias, este sigue siendo uno de los principales retos con que se ha de enfrentar el microcirujano⁶¹; b)reoclusión de las trompas tras la intervención, ya sea por problema técnico, por un problema subyacente o por la causa apuntada en el apartado anterior⁸⁶; c)patología preexistente en el endosalpinx. Anteriormente hemos hecho mención a la delicada estructura del endotelio tubárico y a la extraordinaria susceptibilidad del mismo a las infecciones y a otros procesos agresivos. Las alteraciones en su estructura y funcionalismo son las responsables del fracaso de la microcirugía en la mayoría de aquellos casos en que, demostrándose

permeabilidad tubárica tras la intervención, no se obtienen embarazos. El hecho de que tras la cirugía las pacientes tardan, por término medio, un año en quedar gestantes puede ser indicativo de que es necesario cierto grado de "reparación" del endosalpinx para conseguir un embarazo⁸⁷; d) adherencias intratubáricas. Se localizan en la porción más distal de la ampolla y suelen estar causadas por un proceso infeccioso preexistente. En estos casos el pronóstico es malo y las trompas suelen reobstruirse después de la cirugía⁸⁵; e) alteraciones en las relaciones tubo-ováricas o en la longitud de la trompa. El ovario debe quedar accesible a la zona fimbrial de la trompa, habiéndose propuesto procedimientos de plicatura, cuando ello es necesario, para conseguirlo⁸⁸. Asimismo, resulta de capital importancia el que las trompas no queden excesivamente cortas tras la intervención, ya que la experiencia de numerosos autores demuestra que la tasa de fracasos quirúrgicos es inversamente proporcional a la longitud tubárica post-cirugía^{11,89,90}; f) naturaleza de la lesión. Enfermedades como la tuberculosis o la endometriosis avanzada suelen asociarse, sobre todo la primera, a resultados muy desalentadores⁹¹.

En otras ocasiones, además, el daño tubárico es tan importante, que la reparación del mismo, incluso con las mejores técnicas de microcirugía resulta imposible⁹². En alguno de estos casos se ha intentado la sustitución de la trompa por otros órganos, tanto en experimentos animales como en la especie humana, en un intento de recuperación de la estructura que representa la trompa como canal de comunicación.

Dauids³⁵³ utilizó injertos arteriales y venosos como sustitutivos de la trompa. Schein, de manera similar, utilizó injertos de arteria esplénica en 9 perras, sin obtener gestaciones³⁵⁴. Otro órgano utilizado con frecuencia ha sido el íleon³⁵⁵⁻³⁵⁸. Wingate³⁵⁸ ha sido el único que ha comunicado la consecución de un embarazo con este método. Ten Berge³⁵⁹ utilizó membranas amnióticas. Cross³⁶⁰ utilizó el peritoneo uterino para construir una nueva trompa, pero aunque observó buena permeabilidad a los 45 días postintervención, no obtuvo gestaciones. Torjai³⁶¹ realizó también una intervención semejante, pero tampoco obtuvo éxito.

Destaca en la especie humana el uso por O'Neil³⁶² del apéndice vermiforme como sustituto tubárico aunque, a

pesar de que se observó permeabilidad, no se obtuvieron gestaciones. Halelamira³⁶³ realizó la misma intervención en una paciente que quedó gestante, pero que abortó a los 65 días. Sin embargo, a esta paciente solo se le sustituyó la trompa derecha, refiriendo los autores que la izquierda era no permeable, hecho comprobado por cateterismo durante la intervención. Sin embargo, es bien conocido el hecho de que en mujeres con obstrucción tubárica bilateral comprobada tanto radiográficamente como por laparoscopia puede existir un embarazo espontáneo³⁹², lo que hace dudar de que en el caso de Halelamira la gestación se obtuviera a través del apéndice trasplantado.

Wood³⁶⁴ describe el diseño de una trompa artificial, a base de silastic, que implantó tras perforar el cuerno uterino, pasando a través de dicho orificio hasta la cavidad. En un caso en que se realizó la intervención existía permeabilidad a las ocho semanas de la operación, pero no se logró ningún embarazo. Un grupo mixto hispano-alemán³⁶⁵ ha descrito el uso de injertos vasculares de politetrafluoretilo como elementos sustitutivos de una porción de trompa, aunque con resultados igualmente desesperanzadores.

El principal problema planteado por este tipo de procedimiento reside que la trompa de Falopio es un órgano altamente especializado en el que cada uno de los segmentos que la componen tiene encomendado una función fisiológica difícilmente sustituible³⁵², como son el transporte espermático, la captación ovular, la producción de elementos nutrientes y el mantenimiento del embrión en los primeros estadios de su desarrollo.

La única alternativa terapéutica que, en la actualidad, se puede ofrecer a aquellas pacientes en que ha fracasado la microcirugía tubárica es la fecundación "in vitro" (FIV) de los ovocitos recogidos mediante la

punción y aspiración del contenido de los folículos ováricos, sea mediante laparoscopia^{93,94} o bajo control ecográfico⁹⁵. Esta técnica puede conseguir fetos a término, vivos y sanos, tal y como fue demostrado por primera vez por Edwards y Steptoe en 1978⁹⁶.

Sin embargo, a pesar del enorme interés que esta técnica despertó desde su descripción y de la gran utilización que de la misma se hace y a pesar, también, de la popularidad de que goza entre la opinión pública, este método no constituye, en modo alguno, la solución definitiva al problema de la mujer estéril por causa tubárica⁹⁷. Sus resultados, aunque esperanzadores, son pobres y deben ser analizados con mucha prudencia, existiendo gran controversia sobre cual es la forma correcta de presentarlos^{98,99}. Como en muchos otros aspectos de la medicina los resultados deben ser presentados mediante el uso de una fracción. En el numerador de la misma deben ser incluidos los éxitos del tratamiento y en el denominador el número de aplicaciones del mismo. Los problemas se presentan al definir lo que se entiende por éxito y lo que debe ser considerado como número de aplicaciones¹⁰⁰. Aunque,

evidentemente, en el numerador se han de colocar las gestaciones obtenidas se ha de aclarar previamente lo que se entiende por gestación. Así, por ejemplo, Jones¹⁰¹ ha sugerido diferentes definiciones de gestación que podrían ser consideradas como éxitos del tratamiento:

-*Embarazo químico*: Elevación muy pasajera de los niveles plasmáticos de gonadotrofina coriónica, sin que aparezca retraso menstrual.

-*Aborto subclínico*: Existe un aumento, no tan breve como en el caso anterior, de la gonadotrofina coriónica plasmática, pero la menstruación no se retrasa más de catorce días de la fecha esperada.

-*Embarazo clínico*: La elevación de la gonadotrofina coriónica es mantenida y la regla se retrasa más de catorce días sobre la fecha esperada, o bien la ecografía demuestra la existencia de un saco gestacional, o bien suceden ambas cosas.

-*Gestación viable*: Aquella en que el feto se desarrolla de manera normal en el interior del útero y llega a alcanzar la fase de viabilidad.

Evidentemente, para una pareja que haya sido incluida en un programa de FIV, la última definición es el objetivo esperado (dicho de manera más simple, lo que esperan es obtener un hijo sano) y, según nuestra opinión, es la que debe ser utilizada como numerador.

La elección del denominador puede llegar a ser, incluso, más complicada. Así, puede utilizarse el número de parejas que entran en un programa de FIV, el número de ciclos estimulados, el número de ciclos que llegan a la fase de aspiración de ovocitos, el número de estos que son fertilizados o el número de transferencias embrionarias que son realizadas^{100,102}. Aunque cada uno de estos parámetros puede ser útil para expresar ciertos aspectos parciales, el que debe ser utilizado para referir los resultados del tratamiento es el número de ciclos que han sido iniciados¹⁰⁰; aplicando estos criterios son raras las series en que el número de embarazos viables supera el 10-15%. En la tabla 6 se exponen los resultados de algunos de los mejores centros mundiales de FIV.

La causa de esta baja tasa de éxitos no está clara y, posiblemente, es multifactorial. Entre las posibles se

Tabla 6: Resultados de la FIV, según diferentes autores.

AUTOR	CENTRO	PAIS	AÑO	CICLOS	GEST/CICLO(%)	G.VIAB./CICLO(%)
Imoedheme ^{*137}	Fakeeh	Arabia Saudi	88	95	16,84	
AFA ¹³⁸	Nat. IVF Reg	USA	89	11950	11,43	8,29
AFA ¹³⁹	Nat. IVF Reg	USA	88	8834	9,30	6,42
Hughes ¹⁰⁷	Monash	Australia	89	716	11,87	9,77
Sharma ¹⁰⁶	King's College	UK	88	2232	12,27	
Jones ¹⁴⁰	Univ. Utah	USA	84	43 ^a	7,14 ^a	
Suzuki ¹⁴¹	Tohoku	Japón	84	72 ^b	6,94 ^b	5,55 ^b
Holman ¹⁴²	Duke	USA	84	34 ^a	5,88 ^a	
Drobjank ¹⁴³	Zagreb	Yugoslavia	84	157 ^a	1,67 ^a	
Dor ¹⁴⁴	Sheba	Israel	84	44 ^a	18,18 ^a	11,36 ^a
Scommegna ¹⁴⁵	Univ. Chicago	USA	84	12 ^b	8,33 ^b	
Young ¹⁴⁶	Mount Sinai	USA	84	32 ^a	3,12 ^a	3,12 ^a
Reinthal ¹⁴⁷	Univ. Vienna	Austria	85	512 ^b	7,22 ^b	4,49 ^b
Pike ¹⁴⁸	Northridge	USA	85	42 ^a	23,80 ^a	19,04 ^a

*: Solo factor tubárico; a: N° de pacientes; a': Porcentaje sobre n° de pacientes; b: N° de aspiraciones de ovocitos; b': Porcentaje sobre el n° de aspiraciones.

pueden citar la mala calidad de los ovocitos recuperados o de los espermatozoides del marido¹⁰³, el aumento de anomalías cromosómicas observadas en los embriones obtenidos por FIV¹⁰⁴, trastornos de la fase lútea¹⁰⁵, la alta tasa de abortos o el alto número de gestaciones ectópicas producidas¹⁰². Por otra parte, en la tasa de éxitos influyen diferentes factores, tales como la edad de la paciente, el número de embriones transferidos, parámetros endocrinos, etc.^{106,107}.

Otro aspecto importante son los resultados perinatales de aquellas gestaciones obtenidas mediante FIV, claramente peores que los obtenidos en gestaciones conseguidas de manera natural^{108,109}. Así en el análisis de los embarazos por FIV obtenidos en Australia y en Nueva Zelanda se concluye que la tasa de gestaciones múltiples es del 22,2% (con el consiguiente aumento del riesgo obstétrico); la tasa de partos prematuros para embarazos con feto único es del 18,6%, para embarazos gemelares del 48,5% y para embarazos triples del 96,8%; la tasa de recién nacidos de bajo peso al nacer, para todas las gestaciones es del 34,9%, mientras que la mortalidad

perinatal para gestaciones únicas es del 3,29% llegando al 7,08% para gestaciones múltiples¹¹⁰.

No hay que olvidar tampoco otros importantes efectos secundarios causados por el procedimiento. Se han descrito reacciones psicóticas¹¹¹, el grave síndrome de hiperestimulación ovárica¹¹², que puede llegar a producir la muerte de la paciente¹¹³ y del que recientemente nosotros hemos descrito un caso complicado con insuficiencia renal y disfunción hepática¹¹⁴, y todos los posibles efectos secundarios de los abortos, embarazos ectópicos y gestaciones de curso patológico producidas.

Finalmente, citaremos otros aspectos no menos importantes, como son el coste económico que supone tanto para los gobiernos como para las pacientes (se ha calculado que cada gestación obtenida mediante este método supone un gasto de entre 6.000 y 35.000 dólares^{102,115}) o los problemas éticos e incluso legales derivados del procedimiento en sí o de la criopreservación de los embriones¹¹⁶⁻¹¹⁹.

2.3. BREVE VISION HISTORICA DEL TRASPLANTE DE ORGANOS

1.-ANTECEDENTES

El trasplante de órganos ha resultado fascinante para los hombres desde el principio de la historia; existen leyendas sobre este tema tanto en la cultura occidental como en la oriental. Homero, en la Iliada, describió un animal fabuloso de tres cabezas que vomitaban fuego, la quimera, creado por los dioses a partir de un león, una cabra y una serpiente; el termino quimera es utilizado en la actualidad para designar aquellos individuos que poseen características genéticas híbridas. Un documento chino, escrito aproximadamente el

año 300 AC, contiene la siguiente leyenda sobre trasplantes:

Un día dos hombres, Lu y Chao, llamaron al cirujano Pien Ch'iao el cual les dio a beber una sustancia que les dejó sin sentido durante tres días. Mientras tanto Pien Ch'iao abrió sus estómagos y exploró sus corazones; después de extirpar e intercambiar sus órganos les administró una droga maravillosa que les hizo recuperarse²⁶³.

Por otra parte, es muy conocida la leyenda protagonizada por los santos Cosme y Damián (patrones de los médicos), en que se describe un trasplante como uno de sus milagros²⁶¹

Los intentos de realizar trasplantes durante la edad media no conocieron el éxito. De manera trágica, en 1492, dos niños fueron desangrados hasta la muerte en un vano intento de salvar la vida del Papa Inocencio VIII mediante la transfusión de sangre joven.

Sin embargo, la primera evidencia de un trasplante que podría haber reportado un beneficio terapéutico se remonta a los tiempos prehistóricos, cuando ya se

efectuaban trepanaciones craneales. Aunque los orificios de trepanación eran habitualmente pequeños, se ha encontrado un cráneo perteneciente a la edad del bronce, en el que un gran defecto óseo fue reparado mediante el injerto del hueso perdido²⁶². Asimismo, los antiguos cirujanos de la India describieron toda una serie de métodos para reconstruir defectos de la nariz u orejas usando técnicas de injertos cutáneos similares a las utilizadas hoy en día²⁶³. En época más reciente, durante el Renacimiento, en Bolonia el cirujano del siglo XVI Gasparo Tagliacozzi desarrolló una técnica de reconstrucción facial utilizando un colgajo cutáneo tomado de la cara interna del brazo. Con el objeto de mantener el injerto viable hasta que se desarrollara un nuevo aporte sanguíneo desde el resto de la cara, dejaba una pequeña unión entre el colgajo y el brazo, por lo que el paciente debía mantener el brazo en alto y a lo largo de la cara durante aproximadamente tres semanas después de la intervención. Este cirujano ya consideró la posibilidad de que el donante de la piel fuera otra persona, pero a este respecto dejó escrito el siguiente párrafo:

Las singulares características de cada individuo nos disuaden de la idea de intentar realizar este método con otra persona. Tal es la fuerza y el poder de cada individualidad, que si alguien creyera posible acelerar o incrementar la unión, aunque fuera realizando solo una pequeña parte de la operación de esa manera, nosotros lo consideraríamos claramente supersticioso y mal documentado en las ciencias médicas²⁶⁴.

2.-PRIMEROS EXPERIMENTOS CIENTIFICOS

El cirujano escocés Jhon Hunter es considerado el padre de la cirugía experimental a causa de su gran labor investigadora. Varios de sus experimentos fueron referidos al trasplante. Uno de los más famosos consistió en el autotrasplante de un espolón de un gallo a la cresta del mismo. El espolón no solo sobrevivió, sino que además creció normalmente. Este autor fue, posiblemente, el primero en distinguir claramente la diferente probabilidad de éxito de los aloinjertos con respecto a los autoinjertos.

En los siglos XVIII y XIX se empezaron a realizar numerosos trasplantes de tejidos conectivos, siendo los

más numerosos los de piel y los de cornea. El primer trasplante de piel realizado con éxito tuvo lugar en 1804 y fue realizado por Baronio, quien trabajaba con ovejas²⁶³. En años posteriores Bungler, Reverdin, Ollier y Thiersch describieron resultados semejantes a los de Baronio trabajando en humanos²⁶³. Bigger, en 1835, realizó el primer trasplante exitoso de cornea, pero la necesidad de utilizar corneas de la misma especie no fue reconocida hasta la década de los 70²⁶³.

En 1863, Bert describió el comportamiento diferente de los autotrasplantes, alotrasplantes y xenotrasplantes. Sin embargo, una observación de esta importancia no recibió la atención merecida por parte de sus contemporáneos.

3.-EL TRASPLANTE DURANTE EL SIGLO XX

Aunque los importantes avances científicos de la segunda mitad del siglo XIX supusieron un importante avance para la cirugía y, por consiguiente, para el trasplante, el reemplazamiento de un órgano enfermo por otro sano es una técnica desarrollada, prácticamente en su totalidad, en nuestro siglo. El primer logro notable lo realizó A. Carrel en 1902 al describir una técnica de sutura que permitía la reanastomosis vascular²⁶⁵. Esta revolucionaria técnica fue rápidamente aplicada al trasplante de órganos, realizando el mismo Carrel, junto con Guthrie, trasplantes de vasos sanguíneos, riñones, ovarios, corazón, tiroides, extremidades e incluso cabezas completas.

TERMINOLOGIA: Aunque el propio Carrel introdujo una nomenclatura que en ocasiones aun se utiliza²⁶⁶, en la actualidad se prefiere la siguiente:

Autotrasplante: Trasplante realizado en el mismo individuo.

Isotrasplante: Trasplante realizado entre distintos individuos, genéticamente idénticos, de la misma especie.

Alotrasplante: Trasplante realizado entre distintos individuos, genéticamente distintos, de la misma especie.

Xenotrasplante: Trasplante entre individuos de especies diferentes.

Dependiendo del lugar de implantación, un trasplante se denomina *ortotópico* si está colocado en la misma parte del cuerpo antes y después del trasplante, y se denomina *heterotópico* si se coloca en un lugar diferente, generalmente en lugares donde el rechazo es considerado más difícil ("lugares inmunológicamente privilegiados").

EL PROBLEMA DEL RECHAZO: Aunque la causa inmunitaria fue postulada por diversos autores durante la primera década de este siglo, el hecho de que no existieran evidencias que hablaran a favor de la relación del rechazo con la presencia de anticuerpos circulantes, el marcador tradicional de la reacción inmunitaria, hizo que la teoría inmune estuviera cuestionada durante años. Hasta el descubrimiento de la inmunidad celular, los antígenos de histocompatibilidad, etc., no se empezó a comprender y aceptar la naturaleza de la reacción de rechazo.

LA INMUNIDAD CELULAR: Aunque Murphy, en 1914, describió la presencia de infiltrados linfocitarios en los tejidos del receptor cercanos al lecho del trasplante²⁶⁷, el papel jugado por la inmunidad celular, como un proceso distinto de la inmunidad humoral, no fue firmemente establecido hasta que, a raíz de los trabajos del grupo de Medawar en que se demostraba que era posible transmitir ciertas formas de inmunidad de un individuo a otro mediante células linfoides, pero no mediante suero²⁶³. En otros experimentos, este autor demostró la especificidad inmunológica del hecho de que un segundo trasplante, proveniente del mismo donante, se

rechazara más rápidamente que el primero, comprobando también que el primer rechazo estaba mediado básicamente por la inmunidad celular, mientras que el segundo involucraba a ambos tipos de inmunidad.

ANTIGENOS DE TRASPLANTE: Estos antígenos, iniciadores y diana, de la reacción de rechazo fueron identificados por Dausset en 1952, al descubrir un antígeno leucocitario responsable de algunas reacciones transfusionales²⁶⁸, siendo Payne, en 1964, quien aportó la primera evidencia clara de que estos antígenos estaban controlados genéticamente²⁶³. La definición del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) ha sido el resultado de una serie de reuniones de trabajo iniciadas en 1964.

INMUNOSUPRESION: La irradiación corporal total fue el primer método usado para suprimir la respuesta inmune causante del rechazo de los trasplantes. Entre 1958 y 1962 Brigham aplicó esta técnica a 12 candidatos a trasplante renal, pero solo uno de ellos sobrevivió a la irradiación, por lo que este método fue pronto abandonado. Hitchings desarrolló en 1961 un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina, la azatioprina.

Murray, Hume y Starzl, el mismo año, iniciaron con éxito su aplicación clínica²⁶⁹, con lo que inauguraron la etapa actual de los trasplantes. Starzl, en 1963, descubrió que la prednisona, administrada junto a la azatioprina, mejoraba el resultado en la mayoría de pacientes y el año siguiente, Marchioro describió la capacidad de la prednisona para revertir la reacción de rechazo²⁶³. De nuevo Starzl, esta vez en 1966, fue el primero en aplicar en clínica una nueva droga, el suero antilinfocítico, que aun se sigue utilizando. La tasa de supervivencia de los trasplantes no mejoró ya hasta que, en 1972, Borel descubrió las propiedades inmunosupresoras de una nueva droga, la ciclosporina, que ha revolucionado el mundo de los trasplantes, ampliando sus indicaciones, mejorando los resultados y permitiendo el trasplante de otros órganos diferentes del riñón.

4.-TRASPLANTE DE ORGANOS EXTRAGENITALES

TRASPLANTE RENAL: En 1906 Jaboulay realizó el primer trasplante renal conocido. Injertó el riñón de un cerdo y el de una cabra a dos pacientes con insuficiencia renal crónica. Ambos injertos sufrieron trombosis vascular antes de una hora²⁷⁰. El primer alotrasplante fue realizado por Voronoy en Ucrania, en 1933, aunque el órgano trasplantado no llegó a funcionar²⁶³. El primer trasplante que tuvo éxito fue realizado por Hufnagel, Hume y Landsteiner en 1946. Estos autores realizaron la anastomosis de los vasos renales al paquete vascular del brazo de un paciente afecto de insuficiencia renal aguda. El riñón trasplantado funcionó solo de manera transitoria, pero permitió la recuperación de los

riñones del receptor, con lo que este logró sobrevivir²⁶³. El primer trasplante de riñón con donante vivo emparentado fue realizado en 1953 por Michan, en Paris, al trasplantar el riñón de una mujer a la hija de esta, los riñones de la cual habían quedado destruidos como consecuencia de un accidente de tráfico. Este riñón funcionó durante 22 días antes de ser rechazado¹⁹⁸. En 1954 Murray (reciente Premio Nobel) realizó el primer trasplante entre gemelos univitelinos, logrando una excelente supervivencia del mismo²⁶⁹. La inmunosupresión aplicada al trasplante renal fue introducida en 1958 por Murray, en Boston, y Hamburger, en París, cuando practicaron aloinjertos de riñón administrando irradiación corporal total^{263,270}. El resto de la historia del trasplante renal corre paralela a la de la inmunosupresión.

TRASPLANTE HEPATICO: Los primeros trasplantes de hígado fueron realizados en perros, y en situación heterotópica, por Welch en 1955²⁷¹. Los primeros trasplantes ortotópicos fueron realizados con éxito por Moore en 1958, también en perros²⁶³. El primer trasplante en humanos fue realizado por Starzl en 1963, aunque el

receptor, un niño de tres años, murió el mismo día del trasplante²⁷². Este mismo autor fue el primero en conseguir una supervivencia larga (superior a un año) tras trasplante hepático, en 1967. Desde la introducción de la ciclosporina, los resultados han mejorado de manera espectacular, lo que ha permitido ampliar las indicaciones.

TRASPLANTE CARDIACO: El primer trasplante de corazón fue realizado por Carrel y Guthrie, en perros, en 1905, aunque el animal receptor solo sobrevivió dos horas²⁷³. El primer trasplante en humanos se trató de un xenotrasplante, con el corazón proveniente de un chimpancé, y fue realizado por Hardy en 1964. El paciente murió una hora después de la intervención por la imposibilidad del corazón trasplantado, debido a su pequeño tamaño, de mantener el retorno venoso²⁷⁴. El primer alotrasplante fue realizado por Barnard en 1967; su paciente murió a los 18 días a consecuencia de una neumonía por gérmenes Gram(-), originada posiblemente como consecuencia de la medicación inmunosupresora.

TRASPLANTE DE PULMON: Hardy en 1963 realizó el primer trasplante pulmonar en humanos²⁶³. En contraste

con otros órganos, el trasplante de pulmón es de mayor dificultad técnica²⁷⁵ siendo esta la principal causa de que hasta 1978 solo se hubieran realizado 38 trasplantes²⁷⁶. Con el descubrimiento de la ciclosporina y la introducción en 1982 del trasplante combinado de pulmón y corazón²⁷⁷ parecen haber mejorado las posibilidades de aplicación de esta técnica.

TRASPLANTE DE PANCREAS: El primer trasplante de páncreas fue realizado por Kelly y Lillehei en 1966²⁷⁸, sin embargo hasta Julio de 1977 solo se habían realizado 60 trasplantes pancreáticos; de estos órganos solo el 3% funcionaban al cabo del año y solo el 39% de los pacientes habían sobrevivido durante ese tiempo¹⁹⁸. Los principales problemas eran la poca efectividad de la azatioprina para prevenir el rechazo y el problema técnico de la secreción exocrina del páncreas trasplantado, capaz de la autodigestión de la glándula. En la actualidad, con la utilización de la ciclosporina, se han mejorado de manera notable los resultados²⁷⁹, pero aun quedan por resolver problemas como el del diagnóstico de la reacción de rechazo y su tratamiento y el del drenaje de la secreción enzimática exocrina.

TRASPLANTE DE INTESTINO DELGADO: Lillehei, en 1959, fue el primero en trasplantar este órgano²⁸⁰. Sin embargo, el trasplante de intestino ha demostrado ser una empresa más formidable de lo que supusieron Lillehei y sus colaboradores. Este órgano es muy voluminoso, con gran capacidad inmunocompetente, colonizado por microorganismos y cuyo riego sanguíneo es suministrado por gran cantidad de pequeños vasos. Estos problemas, unidos al desarrollo de la nutrición parenteral total, que ha permitido sobrevivir a muchos pacientes, han hecho que el trasplante de intestino delgado siga en fase experimental hasta que sean controlables tanto la reacción de rechazo como la enfermedad del injerto contra el huésped.

5.-TRASPLANTE DE ORGANOS GENITALES

La historia del trasplante de órganos genitales es tan antigua como la historia del trasplante de órganos no genitales, datando los primeros trabajos publicados de la segunda mitad del siglo XIX²⁸¹.

En este apartado presentamos una revisión de la bibliografía relacionada con el tema.

1)Trasplante genital en animales.

El ovario fue el primer órgano genital trasplantado, siendo Bert²⁸¹, en 1863, el primero en realizar, en ratas, tal intervención. Tres años más tarde, en 1866, Knauer realizó autotrasplantes de ovario en coneja,

llevándolos a un repliegue peritoneal cercano a la zona uterina. En uno de los cuatro casos estudiados el ovario funcionaba normalmente a los seis meses de la intervención²⁸¹. Posteriormente, diversos autores realizaron diversos intentos de trasplante ovárico experimental, aunque ninguno de ellos obtuvo éxitos funcionales bien documentados²⁸¹.

En 1918, Hesselberg²⁸², realizó los primeros intentos de homo y autotrasplante uterino, demostrando que los homotrasplantes de este órgano eran destruidos de manera similar a como lo eran los de otros órganos.

En 1927, Bykow²⁸³ autotrasplantó úteros en perras. La revascularización, no intentada por Hesselberg, se realizó con epiplón. Bykow comunicó casos de supervivencia del órgano trasplantado de hasta ocho meses.

No se volvieron a publicar trabajos sobre trasplante genital hasta muchos años después. En 1962, Butcher²⁸⁴ practicó autotrasplantes de útero en cerdas, aunque comunicó una tasa de éxitos muy baja. Zhordania²⁸⁵, también en 1962, realizó trasplantes en bloque del

aparato genital en diversas especies animales (perras, ovejas, conejas). La revascularización se intentó con epiplón pediculado y se informó de trasplantes viables durante todo el tiempo que duró el estudio (hasta dos años), aunque ninguno de los animales quedó gestante.

En 1965, Duby²⁸⁶, trabajando con hámsteres, realizó trasplantes de pequeños segmentos uterinos en el espesor del epiplón, consiguiendo la viabilidad de los mismos en todos los casos practicados.

Eraslan^{287,288}, en 1966, llevó a cabo los primeros casos con vascularización directa, al realizar autotrasplante de útero en perras. La anastomosis vascular se realizó a nivel de los vasos hipogástricos. Truta²⁸⁹⁻²⁹¹, en el mismo año, publicó el primero de sus trabajos sobre autotrasplante uterino vascularizado, aunque a diferencia del anterior autor, realizaba las anastomosis vasculares indistintamente sobre el paquete hipogástrico o sobre el uterino. Ambos autores fueron los primeros en obtener resultados positivos en forma de gestaciones (16% en los trabajos de Eraslan^{287,288} y 7% en los de Truta²⁸⁹⁻²⁹¹).

Ravina^{292,293}, en 1968, realizó autotrasplantes parciales de útero en perras. La revascularización se conseguía, al igual que en los trabajos de Truta²⁸⁹⁻²⁹¹, anastomosando los vasos hipogástricos o los uterinos. Este autor no consiguió ningún embarazo.

En 1969, Schaffer y Hulka²⁹⁴ realizaron la primera aproximación al estudio del rechazo en el trasplante de órganos genitales. Para ello trasplantaron tejido ovárico incluido en unas cápsulas especiales de tejido corneal. No administraron fármacos inmunosupresores y, a pesar de ello, observaron viabilidad en el 50% de los casos practicados, posiblemente por inducción de tolerancia.

Yonemoto²⁹⁵, en 1969, realizó autotrasplantes del aparato genital en bloque en perras, realizando las anastomosis vasculares a nivel de los vasos hipogástricos. Como Ravina, no obtuvo gestaciones.

En el mismo año, 1969, un autor argentino, Blanco²⁹⁶, realizó autotrasplantes de trompa y ovario en perras, obteniendo un 40% de gestaciones. La corriente vascular fue restablecida mediante anastomosis de la arteria uterina.

En 1969 también se publicó el primer trabajo del grupo de Paldi y Barzilai^{297,298}. Estos autores realizaron trasplantes de útero en perras, obteniendo un 3% de gestaciones.

En 1970, Bird²⁹⁹, trasplantó fragmentos de útero en situación heterotópica, en ratas de diferentes edades con el objeto de averiguar si existían diferencias en la aceptación de los mismo según la edad del donante o del receptor. No se restableció la corriente sanguínea. No se encontraron diferencias en los resultados observados en las diferentes series.

Wingate³⁰⁰, en 1970, realizó trasplantes de útero y anejos en perras. Este autor tiene el mérito de haber sido el primero en administrar fármacos inmunosupresores (azatioprina y suero antilinfocítico) para evitar el rechazo del injerto. Con el objeto de evitar las trombosis vasculares observadas por otros autores realizó las anastomosis vasculares a nivel de la arteria aorta y la vena cava. Pese a todo ello, ninguno de los animales trasplantados por él quedó gestante.

También en 1970, Mattingly³⁰¹ realizó homotrasplantes de útero y anejos en perras. El tratamiento

inmunosupresor se realizó con azatioprina y la corriente sanguínea se restableció mediante anastomosis del paquete arterio-venoso hipogástrico. Este autor obtuvo solo un 3,5% de gestaciones, pero su trabajo fue el primero en que se valoró la viabilidad del órgano trasplantado mediante el estudio de la secreción hormonal del animal receptor, determinando los niveles urinarios de gonadotrofinas.

En 1970, Scott³⁰², uno de los autores que más ha trabajado sobre el tema del trasplante genital, publicó el primero de sus artículos. En él se presentaba una técnica de trasplante uterino en la que se restablecía la circulación mediante epiplón pediculado.

En este año, Betteridge³⁰³ demostró la posibilidad de controlar el funcionamiento de los ovarios trasplantados mediante el estudio de la respuesta de los mismos (valorando el número de cuerpos lúteos formados) a la inyección de HCG exógena para inducir la ovulación.

Entre 1971 y 1972, Scott^{304,305} publicó dos series de trasplantes de útero y anejos, realizadas respectivamente en primates y ratas. En ambos casos la

revascularización se practicó con epiplón pediculado, aunque solo se consiguieron gestaciones en la segunda serie (únicamente un 3% de embarazos).

Chiapponi³⁰⁶, también durante el año 1971, comunicó un 265 de gestaciones tras autotrasplante de útero en perras; el aporte sanguíneo se restableció mediante anastomosis de los vasos uterinos o de los hipogástricos.

En 1971, Jaszczak³⁰⁷ realizó trasplante ovárico, tanto ortotópico como heterotópico, en conejas. Fue el primer autor en valorar el funcionalismo y viabilidad del órgano trasplantado mediante la secreción de progesterona en el animal donante. Obtuvo un 26% de embarazos en los animales trasplantados.

En 1974, Winston³⁰⁸ presentó el primer trabajo de autotrasplante conjunto de trompa y ovario en conejas, aplicando técnicas microquirúrgicas. En este trabajo, Winston, realizó autotrasplante de dichos órganos en cuatro conejas. Dos de ellas quedaron gestantes; en la tercera no se obtuvo el embarazo pero se demostraron signos de estro, que sugerían que el ovario funcionaba

de manera normal; el cuarto animal falleció a las 26 horas de la intervención como consecuencia de un accidente anestésico.

En 1976, Camilleri³⁰⁹ realizó, en hámsteres, varios trasplantes ováricos. Este autor fijaba los ovarios en el ligamento ancho, cerca de la zona fímbrica de la trompa, cubriéndolos finalmente con omento. No realizaba anastomosis vasculares y tampoco se administraba ninguna medicación inmunosupresora. En ninguno de los casos presentados (uno de los cuales fue sacrificado 30 semanas después de la intervención) se evidenciaban fenómenos de rechazo. Este autor fue de los primeros en defender la idea de que el ovario es un órgano poco inmunogénico, necesitándose, por tanto, tras su trasplante poca o ninguna medicación inmunosupresora.

En este año se publicó el primero de los trabajos de Cohen³¹⁰, otro prolífico autor sobre el tema que nos ocupa. En ese trabajo se presentaba un caso de autotrasplante tubárico, realizado en una oveja, en que se consiguió un embarazo normal. Dos años antes, Cohen³¹¹ había completado su tesis doctoral; en ella se presentaban los resultados de una serie de trasplantes

de oviducto realizados en cerdas, en los que no se obtuvieron gestaciones.

En 1978 se completó la tesis de Watrelot³¹² y se publicaron los primeros trabajos de esta autor sobre trasplante tubárico³¹³. En su trabajo de tesis, Watrelot realizó autotrasplantes microquirúrgicos de trompa y ovario obteniendo un 10% de gestaciones.

En 1981, Stangel³¹⁴ propuso una técnica de trasplante tubárico basada en la utilización de pequeños fragmentos, no vascularizados, de trompa; en este trabajo se obtuvo un 20% de gestaciones y se demostraba que estos pequeños fragmentos tubáricos pueden revascularizarse a partir de los adyacentes.

Denjean³¹⁵, que el año anterior había publicado su tesis doctoral sobre este tema³¹⁶, publicaba una completa revisión sobre las técnicas de microcirugía vascular aplicadas al campo de la ginecología, haciendo especial referencia a sus posibles aplicaciones en el trasplante de órganos genitales.

En 1982 se publicaron los primeros trabajos de trasplante genital en los que el fármaco inmunosupresor

administrado fue la ciclosporina A^{317,318}. En estos primeros trabajos uno de los animales a los que se había trasplantado únicamente el ovario quedó gestante, mientras que dos de aquellos a los que se había trasplantado el anejo completo se embarazaron.

En 1985, Cornier³¹⁹, realizó trasplante de ovario y trompa en ratas. La anastomosis vascular se realizaba a nivel de los vasos iliacos y se administraba ciclosporina como inmunosupresor. Obtuvo un 12% de gestaciones.

Scheidel³²⁰, administrando también ciclosporina como inmunosupresor, comparaba tres técnicas quirúrgicas de trasplante de trompa y ovario y pequeñas porciones del cuerno uterino en ratas; a pesar de que casi el 50% de trasplantes resultaron viables, no se consiguió ningún embarazo.

En 1986, el grupo del Hospital Clínico de Barcelona, encabezado por el Profesor González-Merlo³²¹ comunica sus primeras experiencias sobre el tema del trasplante genital. En ellas se obtienen un 33% de gestaciones

realizando autotrasplante de trompa y ovario. La anastomosis venosa se realiza a nivel de la vena cava.

También en 1986, Green³²² publica una completa revisión sobre las nuevas posibilidades de trasplante de órganos aparecidas tras el uso clínico de la ciclosporina. En el capítulo dedicado al trasplante genital se comunican resultados de hasta el 50% de gestaciones.

Confino³²³, en 1986, realizó autotrasplantes de útero en conejas. No consiguió ningún caso de embarazo, pero en los casos en que utilizó ciclosporina observó un 50% de abscesos pélvicos, posiblemente debido a los efectos de la ciclosporina cuando se administra a animales en los que se practica una intervención contaminada.

Pérez-Peña³²⁴, también en 1986, consigue un 30% de gestaciones realizando autotrasplantes de segmentos uterinos en ratas.

En 1987, Scott³²⁵, consigue hasta un 33% de gestaciones en ratas en las que se habían trasplantado trompa y ovario y que, posteriormente, habían sido inmunosuprimidas con ciclosporina.

2.-Trasplante tubárico en humanos.

Se han descrito dos técnicas fundamentales de trasplante tubárico en humanos: 1) el trasplante sin anastomosis vasculares, en el que no se tiene en cuenta la vascularización de la trompa y cuya única dificultad estriba en unir adecuadamente los dos extremos tubáricos y 2) el trasplante vascularizado, en el que son necesarias las anastomosis vasculares, las cuales se llevan a cabo mediante microcirugía. Es necesario un conocimiento adecuado de la anatomía, no solo del aparato genital, sino de toda la región.

Pese a las muchas y diversas experiencias que se han llevado a cabo en animales, son pocos los casos publicados de trasplante en la especie humana. Los primeros casos realizados son trasplantes no vascularizados y fueron publicados en 1946 por Ritala³²⁶. Este autor realizó cinco trasplantes no vascularizados y en todas las pacientes observó permeabilidad tubárica, demostrada por histerosalpingografía, pero no consiguió

gestaciones. Sillo-Seidl, en 1975, en su primera intervención³²⁷ obtuvo las trompas de una pieza de histerectomía practicada por mioma. Una de ellas la implantó en sustitución de la trompa izquierda de una paciente con patología tubárica. Para evitar el rechazo usó el método de Theurer y no administró medicación inmunosupresora por los peligros potenciales de cáncer y de anomalías en el producto de una posible gestación. No observó ninguna reacción a los cuatro meses. Repitió la intervención en cuatro ocasiones³²⁸, pero ninguna de las cinco mujeres quedó gestante.

Al no existir vascularización el riesgo de rechazo inmunológico es pequeño, pero la trompa sufre una progresiva necrosis por falta de riego. De esta forma, aunque la permeabilidad esté conservada, la función está alterada y el trasplante resulta inútil.

Los trabajos pioneros en lo referente al trasplante tubárico vascularizado fueron publicados por Cohen³²⁹⁻³³¹. Más tarde han descrito su técnica Wood³³², Barbot³³³⁻³³⁵, Watrelot³³⁶⁻³³⁷ y González-Merlo³³⁸. De manera esquemática se expondrán las distintas técnicas utilizadas por cada uno de los diferentes autores:

Técnica de Cohen³²⁹⁻³³¹: Tras seccionar el peritoneo en las proximidades de la vena ovárica se obtienen la trompa y los pedículos vasculares de la donante tras movilizarlos y liberarlos de las estructuras vecinas. A continuación se liga la arteria ovárica y se secciona el peritoneo posterior hasta la unión del ligamento útero-sacro con el útero y se prolonga dicha incisión por la cara posterior del útero hasta el cuerno uterino. En ese momento se secciona el ligamento ancho y se completa la liberación tubárica, seccionando completamente la hoja anterior del peritoneo del ligamento ancho.

A continuación se identifican los vasos uterinos y se pinzan las venas uterinas, se libera la arteria en una extensión de tres a cinco centímetros y se reseca una cuña de tejido uterino, siguiendo la incisión previamente realizada en el peritoneo. Se obtiene de este modo la denominada "unidad tubocornual", que incluye la trompa, un pequeño cono del cuerno uterino, que incluye la inserción tubárica, y pequeños fragmentos de la vena ovárica y la arteria uterina.

Este injerto es mantenido en una solución oxigenada de un medio de cultivo que contiene 5000 UI de heparina,

cloranfenicol y penicilina, refrigerada a 20 °C. Una solución de liprocaína es perfundida a través de la arteria uterina.

En la receptora se abre el peritoneo posterior hasta encontrar los vasos ováricos y seccionar la vena. A continuación se extirpa el cuerno uterino y se disecciona la arteria uterina unos centímetros, tras lo cual se realizan las anastomosis vasculares. La venosa es de tipo termino-terminal y la arterial de tipo latero-lateral. Por último, se reimplanta el cuerno de la donante.

Las pacientes de Cohen no reciben medicación inmunosupresora por temor a los efectos teratogénicos.

Cohen ha realizado dos intervenciones de este tipo. En la primera, la histerosalpingografía a los tres meses demostró permeabilidad, pero con estenosis, por lo que se practicó una laparotomía. El injerto estaba adherido a epiplón e intestino delgado y tenía aspecto fibroso por lo que se extirpó. El examen histológico demostró necrosis severa con signos de rechazo. En la segunda intervención, el postoperatorio se complicó con una

reacción de rechazo con fiebre persistente, que en principio fue atribuída a problemas infecciosos. Tras la extirpación del injerto se evidenció que este presentaba hemorragia y edema, con infiltración mononuclear de los vasos y necrosis de las paredes.

Técnica de Wood³³²: Este autor rechazó la arteria uterina como fuente de aporte sanguíneo del injerto por ser excesivamente tortuosa y dar demasiadas ramas hacia el miometrio, lo que aumenta las posibilidades de sangrado. Recomienda prestar especial atención a que los vasos a anastomosar sean del mismo calibre y que este no sea inferior a un milímetro, pues de lo contrario aumentan las posibilidades de trombosis.

La pieza extirpada por Wood en la donante comprende la trompa y los vasos ováricos, que han sido previamente disecados en una extensión de cinco o seis centímetros. Utiliza dos quirófanos simultáneamente, por lo que la trompa no es mantenida en solución conservante alguna. En la receptora se realiza la anastomosis cornual de la trompa y la anastomosis vascular, aunque en un principio se pensó en utilizar los vasos epigástricos inferiores, por dificultades técnicas con la vena epigástrica, se

realizó con la arteria epigástrica y la vena safena interna.

Esta técnica requiere la disección de la arteria epigástrica desde el ombligo hasta su origen y el realizar un túnel en la pared abdominal para poder movilizarla. La anastomosis con la arteria ovárica de la donante es de tipo termino-terminal. La vena safena también precisa de la realización de un túnel femoral para poder introducirla en la pelvis. La anastomosis venosa es, también, de tipo termino-terminal.

Se administró terapia inmunosupresora con azatioprina y prednisona. En una laparoscopia realizada a las seis semanas de la intervención se evidenció que la mitad proximal de la trompa era normal, pero que la mitad externa estaba cubierta por adherencias del omento. Se practicó una laparotomía, con intención de practicar una salpingoplastia distal, que no fue posible por las densas adherencias del injerto al epiplón. En el estudio histológico del injerto, que fue extirpado, se apreció la existencia de una necrosis completa del mesosalpinx y la trompa, semejando la imagen observada

más a la de una necrosis isquémica que a una reacción de rechazo.

Técnica de Barbot³³³⁻³³⁵: Estos autores sugieren que la clave del éxito está en la utilización de la arteria tubárica media. Esta arteria nace, en el 60% de casos, a nivel del plano arterial del ligamento útero-ovárico; en el 30% de los casos nace de la arteria uterina y en el 20% lo hace de una trifurcación. Para el retorno venoso, dado que el plexo venoso del lado uterino es excesivamente complejo, se utiliza la vena ovárica, que debe ser disecada a una distancia suficiente del polo del ovario para conseguir un tronco único de calibre adecuado.

La anastomosis tubárica se realiza mediante microcirugía, a nivel cornual o ístmico, dependiendo de la porción de trompa sana de que disponga la receptora.

El aporte sanguíneo proviene de la arteria epigástrica y el drenaje venoso se realiza a través del plexo ovárico. Caso de que la vena ovárica de la receptora no fuese utilizable, proponen la anastomosis directa en la vena iliaca externa.

Barbot y cols. han realizado tres trasplantes. En el primero de ellos, en una biopsia perlaparoscópica a las seis semanas, se observó la existencia de bandas de esclerosis en la pared y zonas de necrosis del epitelio. Debido a la buena tolerancia clínica el injerto no fue extirpado. En los otros dos casos las trompas fueron, laparoscópicamente, normales, con buena vascularización, permeables y sin adherencias; sin embargo, no se consiguieron gestaciones.

Técnica de Watrelot^{336,337}: Estos autores utilizaron la técnica más simple de las propuestas hasta ahora ya que el aporte sanguíneo del injerto no era tomado de los vasos pélvicos, con lo que no son precisas grandes disecciones.

De la donante se toman la trompa, seccionada a un nivel más próximo al istmo, el pedículo tubárico medio, donde se disecan arteria y vena en una extensión de un centímetro, y el pedículo tubárico externo, como elemento de seguridad, por si la vascularización ofrecida por el anterior no fuera suficiente. El injerto es depositado en solución de Collins hasta su paso a la donante. En esta se buscan los vasos tubáricos medios y

se anastomosan, de manera termino-terminal, con los vasos homónimos de la donante con nylon del número 11/0. Para estas anastomosis, así como la realizada a nivel tubárico, se utiliza técnica microquirúrgica.

Solo se ha practicado esta intervención a una paciente, en la que se apreció la existencia de una reacción de rechazo, confirmada por histología, al cabo de un mes.

Este autor, al igual que Barbot y Wood, administró azatioprina y prednisona, como medicación inmunosupresora.

Técnica de Merlo³³⁸: Este autor utiliza una aproximación técnica similar a la de Cohen, excepto en lo referente a las anastomosis vasculares y en que González-Merlo realiza toda la intervención con técnicas microquirúrgicas, ayudado por el microscopio.

En la donante, en un primer tiempo, se seccionó el peritoneo en la proximidad de la vena ovárica y se movilizó y liberó esta de las estructuras vecinas. A continuación se ligó la vena ovárica y se seccionó el peritoneo pélvico posterior hasta el nivel de la unión

del ligamento útero-sacro con el útero. Esta incisión se prolongó por la cara posterior del útero hasta el cuerno. Se ligó y seccionó el ligamento redondo y se liberó la trompa, seccionando completamente la hoja anterior del peritoneo del ligamento ancho.

Posteriormente se identificaron los vasos uterinos y se pinzaron las venas, liberándose la arteria en una extensión de unos 3-5 cm. y se resecó una cuña de tejido uterino, siguiendo la incisión previamente realizada en el peritoneo. Para obtener el material para trasplante (la "unidad tubocornual" de Cohen, que comprende la trompa, la arteria tubárica, una pequeña porción de tejido uterino y fragmentos de la arteria uterina y de la vena ovárica) debió separarse la trompa del ovario, previa ligadura a nivel del íleo.

En la receptora el proceso de preparación del campo donde se realizará el injerto es similar.

La anastomosis arterial se realizó entre ambas arterias uterinas y, a diferencia de Cohen, fue de tipo termino-terminal. La anastomosis venosa, también de tipo termino-terminal, se realizó entre ambas venas ováricas.

La trompa se implantó en el útero con una pequeña cuña de este, que contenía la arteria uterina.

Tanto donante como receptora fueron tratadas, previamente a la intervención, con medicación profiláctica de la infección y el tromboembolismo. La paciente receptora recibió terapia inmunosupresora (azatioprina y prednisona) durante diez meses, momento en que, mediante laparoscopia, se evidenció la inviabilidad del trasplante. La paciente nunca ha mostrado signos sugestivos de rechazo del órgano trasplantado.

Por otra parte, aunque no constituyen, en términos estrictos, lo que el concepto trasplante significa, existen una serie de técnicas quirúrgicas utilizables en ciertos casos de esterilidad femenina que, por su interés, deben ser señaladas.

Así, existen mujeres con anomalías anatómicas, sean congénitas o adquiridas, en las que se combinan defectos parciales de ambos anejos, de manera que ninguno de ellos resulta normal, haciendo que la fecundación sea imposible o, cuando menos, muy difícil. En algunos casos estos defectos son de tal naturaleza que permiten que de

la unión quirúrgica de los dos anejos anómalos resulte uno normal.

Las técnicas quirúrgicas que se pueden utilizar en tales casos son (1)anastomosis simples de fragmentos tubáricos contralaterales, (2)transposición tubárica, ovárica o tuboovárica y (3)autotrasplante vascularizado.

1.-ANASTOMOSIS SIMPLE DE FRAGMENTOS TUBARICOS CONTRALATERALES: El primer caso publicado fue practicado por Saphiro en 1979³³⁹. Se trataba de una paciente que presentaba únicamente el segmento proximal de la trompa derecha y un pequeño fragmento de la porción distal de la trompa izquierda. Se disecó y movilizó dicho fragmento, conservando su vascularización, y se anastomosó a la porción tubárica contralateral, de manera que resultaba una única trompa central, por lo que se unieron ambos ligamentos útero-ováricos acercando ambas gónadas a la línea media, dejándolas al alcance de la nueva trompa.

Gomel³⁴⁰ describió un caso similar aunque su paciente, a diferencia de la de Saphiro³³⁹, no quedó gestante.

2.-TRANSPOSICION TUBARICA, OVARICA O TUBOOVARICA:

Como alternativa a la técnica anterior uno de los segmentos tubáricos, con o sin su correspondiente ovario, puede ser movilizado al lado contralateral conservando su pedículo vascular.

Falk³⁴¹ describió el primer caso en que se practicó dicho procedimiento. A una paciente de 28 años que presentaba una obstrucción distal de la trompa izquierda y una obstrucción proximal de la derecha se le realizó una incisión en la porción ístmica de ambas trompas y se le extirpó el fragmento obstruido de la trompa izquierda. La porción distal de la trompa derecha, junto con el ovario, fueron movilizados, respetando su vascularización, y anastomosados al fragmento proximal izquierdo.

Gomel³⁴² describió una original técnica de corrección en una paciente que presentaba un útero unicornne (izquierdo) y un anejo derecho prácticamente normal, aunque en posición anómala. El anejo izquierdo había sido extirpado a consecuencia de una gestación ectópica. Tras seccionar el ligamento redondo izquierdo, el único existente, se movilizó el hemiútero hacia la derecha, se

seccionó el peritoneo de la zona donde se encontraba el anejo derecho y se colocó este en situación eutópica. Finalmente se reimplantó la trompa derecha en el hemiútero.

Pitaway³⁴³ describió un caso de características parecidas. Su paciente presentaba un hemiútero derecho, adherencias firmes e inoperables en el anejo correspondiente y un anejo izquierdo normal. Tras seccionar los ligamentos uterinos y la trompa del lado derecho se movilizó el útero y los ligamentos y la trompa fueron unidos a los del lado izquierdo.

Bates³⁴⁴ describió un caso con útero bicorne, con el hemiútero derecho rudimentario, en una paciente a la que se había extirpado la trompa izquierda. Se practicó una excisión parcial del hemiútero derecho (conservando su pared lateral con el pedículo arterial) y el tabique. A continuación se suturó la pared conservada del hemiútero derecho a la cavidad izquierda, formándose así una cavidad única, donde se implantó la trompa derecha.

Nakamura³⁴⁵ ha descrito un caso en que se adoptó una estrategia diferente. En una paciente a la que se había

extirpado la porción distal de la trompa derecha y en la que el ovario izquierdo era totalmente atrófico, se disecó el ligamento infundíbulo-pélvico del lado derecho y se practicó una transposición ovario de dicho lado (totalmente normal) al lado izquierdo.

Recientemente un grupo turco ha publicado un caso de transposición tubárica completa en una paciente con un útero unicorne en la que el cuerno derecho era rudimentario y la trompa izquierda estaba obstruida por importantes adherencias de su porción distal al intestino. La trompa derecha, por el contrario, era normal. En este caso la paciente quedó gestante pero abortó espontáneamente a las seis semanas de embarazo⁴⁰⁷.

Finalmente, deben ser citados también los cuatro casos presentados por Gannerre³⁴⁶ (dos transposiciones ováricas y dos tubáricas).

3.-AUTOTRASPLANTE VASCULARIZADO: Una tercera aproximación a este problema ha sido descrita por De Cherney³⁴⁷. Tras disecar los vasos del oviducto izquierdo, donde solo existía la porción distal, se disecaron los vasos del oviducto derecho, donde

precisamente faltaba la porción ampular. A continuación se seccionaron y anastomosaron entre si los vasos de ambos fragmentos tubáricos, practicándose finalmente una anastomosis entre ambas porciones de trompa.

Por otra parte, la función ovárica puede resultar seriamente comprometida en mujeres sometidas a radioterapia pélvica. Algunos autores han descrito diversos métodos quirúrgicos que intentan evitar los efectos secundarios sobre el ovario de la irradiación de la pelvis. La mayoría de estas técnicas consisten en una transposición ovárica, en que se respeta la vascularización del órgano. Cantor³⁴⁸ ha descrito una variante en que, respetando los vasos ováricos, se movilizan juntos trompa y ovario. En una segunda intervención dichos órganos se colocan de nuevo en su posición original, mediante una anastomosis tubárica termino-terminal. Un grupo francés³⁴⁹⁻³⁵¹ ha practicado recientemente una intervención en que tras seccionar los vasos ováricos se coloca este órgano en una fosita labrada en la cara interna del brazo, donde se practican las anastomosis vasculares necesarias para mantener la irrigación del ovario. En esta nueva localización

resulta fácil tanto la exploración ecográfica del ovario como la punción-aspiración folicular para recuperación ovocitaria para FIV, no siendo necesario volver a colocar el ovario en su situación original para restaurar la fertilidad.

2.4. TRASPLANTE DE ORGANOS: BASE INMUNE DE LA REACCION DE RECHAZO

Desde que Landsteiner demostrara la existencia de los grupos sanguíneos¹⁴⁹, se ha comprobado la presencia de aloantígenos en prácticamente todos los órganos de la economía. Desgraciadamente, estos antígenos son de estructura y función más complejas que los de los hematíes.

Las últimas décadas han sido testigos de numerosos intentos encaminados a aclarar o controlar la respuesta del receptor a los antígenos de trasplante. Como resultado de estos trabajos se han conseguido varios premios Nobel (el último de ellos en 1990), se han

ensayado docenas de regímenes inmunosupresores y el trasplante se ha convertido en una modalidad terapéutica totalmente aceptada; sin embargo, se siguen perdiendo numerosos órganos trasplantados (e incluso pacientes) como consecuencia de la reacción de rechazo (o de los efectos secundarios de la medicación inmunosupresora).

El propósito de este capítulo es revisar someramente los factores inmunológicos implicados en la reacción de rechazo.

EL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD.- Los antígenos que, al ser reconocidos como extraños, inician el proceso de rechazo son los denominados antígenos de histocompatibilidad. Estos antígenos son estructuras de la superficie celular que representan la principal barrera inmunológica al trasplante. En todas las especies están codificados por una serie de genes, estrechamente relacionados entre sí, que forman el llamado complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)¹⁵⁰, que en la especie humana es denominado sistema HLA (del inglés Human Leukocyte Antigen)¹⁵¹ y se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 6¹⁵².

Los antígenos dependientes del CMH se clasifican en clases de acuerdo con sus propiedades bioquímicas y funcionales. Los antígenos de Clase I están formados por una cadena polipeptídica de 44,000 daltons de peso molecular, asociada de manera no covalente a una β_2 microglobulina. En las células humanas se pueden detectar tres antígenos de Clase I. Los codificados por los genes de las regiones HLA-A y HLA-B se encuentran en todos los tejidos, mientras que los codificados por la región HLA-C son de expresión más variable¹⁵³.

Los antígenos de clase II son dímeros polipeptídicos, formados por la unión no covalente de una cadena pesada, α (de 33,000 daltons de peso molecular) y una cadena ligera, β (de 27,000 daltons), responsable de la mayor parte de la aloantigenicidad¹⁵⁴. Están codificados por los genes de la región HLA-D y, a diferencia de los antígenos de clase I, tienen una expresión limitada, sobre todo, a las células del sistema linforreticular, las del endotelio vascular, las células epidérmicas y los espermatozoides. Los genes de clase III codifican la síntesis de los componentes del complemento C_2 , C_{4a} , C_{4b} , y B_f ¹⁵⁵. Este locus está mal

caracterizado y no ha sido demostrado que produzca aloantígenos.

Los antígenos de clase I sirven como diana de los anticuerpos y de la toxicidad mediada por células en las reacciones de rechazo, mientras que los antígenos de clase II son los principales responsables de la proliferación linfocitaria.

OTROS ANTIGENOS DE TRASPLANTE NO DEPENDIENTES DEL CMH.- Aunque la mayoría de antígenos eritrocitarios no parecen estar relacionados con la reacción de rechazo, los antígenos de grupo ABO pueden actuar como importantes antígenos de rechazo¹⁴⁹. También los antígenos Lewis han sido implicados en algunos casos de rechazo renal¹⁵⁶. Evidencias recientes sugieren que existe un antígeno en los monocitos no relacionado con el CMH y que puede tener alguna relación con la reacción de rechazo¹⁵⁷.

REACCION DE RECHAZO.- La compleja secuencia de hechos que ocurren tras el trasplante de un órgano es aun solo parcialmente conocida y existen diferentes mecanismos dependiendo de la naturaleza del antígeno y

del camino seguido para la estimulación^{158,159}. Vamos a pasar revista somera a los principales acontecimientos de los que se tiene conocimiento.

1.- Iniciación de la respuesta inmune: La primera fase de la respuesta inmune ha sido denominada brazo aferente e implica el reconocimiento como extraños de los antígenos de histocompatibilidad del injerto por parte de las células del receptor.

Las denominadas células dendríticas, ricas en antígenos de clase II son la principal fuente de estímulo antigénico¹⁶⁰ para el sistema inmune del receptor, sugiriendo la mayoría de evidencias que dichas células dendríticas interaccionan con unas células especializadas del huésped, las denominadas células presentadoras de antígenos (CPA) que pertenecen al sistema mononuclear fagocítico¹⁶¹. Las CPA se encargan de procesar el antígeno y de presentarlo en forma adecuada al linfocito correspondiente¹⁶¹.

Los linfocitos T colaboradores o "helper" (TH) son capaces de responder a los antígenos extraños al organismo, cuando les son presentados de manera adecuada

por las CPA, desencadenando la proliferación de los linfocitos citotóxicos (TC)¹⁶²; asimismo, son capaces de aumentar la actividad de los denominados linfocitos T supresores (TS), células con capacidad de suprimir la respuesta inmune cuando ha desaparecido el antígeno¹⁶³. La proliferación y diferenciación de los linfocitos B, responsables de la producción de anticuerpos, depende también en gran parte de los TH¹⁶⁴.

Las sustancias solubles producidas por estas células (linfocinas) juegan también un papel importante en el desarrollo de la respuesta inmune. La interleucina-1 (IL-1) es producida por las CPA y permite que los TH desarrollen normalmente su función. Los TH responden a la IL-1 con la producción de otra linfocina, la interleucina-2 (IL-2), que estimula la proliferación de los propios TH, de los TS y de los TC. Estos últimos, además, producen una serie de factores capaces de reemplazarlos en ciertos casos. Las células T proporcionan la "ayuda" necesaria para la transformación de los linfocitos B en células productoras de anticuerpos, en parte por la secreción de ciertas linfocinas, capaces de estimular el crecimiento y la

diferenciación de los linfocitos B¹⁶⁵, como son el Factor de Crecimiento de las Células B o el Factor de Diferenciación de las Células B.

2.-*El proceso de rechazo.*- Tras la estimulación de los TH se inicia la activación del llamado brazo efector de la respuesta inmune con la estimulación de los TC y la activación y diferenciación de los linfocitos B.

Los efectores primarios de la respuesta inmune son las células T sensibilizadas. Uno de los principales medios de que se valen para llevar a cabo su acción destructiva del injerto es la lisis directa de aquellas células para las que son específicas, reconociendo en general las células citotóxicas más a los antígenos de clase I que a los de clase II¹⁵⁴. Esta lisis se lleva a cabo mediante un complejo proceso. La fase inicial del dicho proceso es el reconocimiento de las antígenos de clase I de las células diana por parte de los linfocitos citotóxicos; en una segunda fase se produce la lesión de las células diana y, por último, tiene lugar la lisis celular completa¹⁶⁶.

Por otra parte, los anticuerpos pueden jugar un papel muy importante en el rechazo de los injertos, pero aunque es bien conocido el rechazo hiperagudo que se produce cuando en el receptor existen anticuerpos específicos previamente al trasplante, en general es de relevancia incierta¹⁶⁷. De esta manera, "ambos tipos" de respuesta inmune (celular y humoral) se imbrican en el proceso de rechazo de los trasplantes; el papel que cada una ha de jugar está determinado por el grado de histocompatibilidad y por el estado de inmunosupresión del receptor.

Al mismo tiempo que se produce un rápido incremento en los mecanismos efectores de la destrucción del injerto, se ponen en marcha mecanismos compensadores, representados sobre todo por los TS, que previenen una sobreestimulación de aquellos sistemas destructores. Gracias a estas células, cuando disminuye la cantidad de antígenos inmunogénicos (es decir, a medida que avanza la destrucción del órgano trasplantado) declina la actividad del sistema inmune.

Finalmente, el papel jugado por las células NK ("natural killer") es poco claro, aunque estas células

se encuentran en gran número en el escenario de la reacción de rechazo¹⁶⁸.

2.5. INMUNOSUPRESION

Desde que en 1943 Gibson y Medawar¹⁶⁹, tras una serie de sencillos experimentos, demostrasen que un segundo trasplante cutáneo proveniente del mismo donante era rechazado más rápidamente que el primero, se tiene la evidencia de que la reacción de rechazo es un fenómeno inmunológico, por aquel entonces difícilmente explicable. Aunque hoy en día la fisiopatología de la reacción de rechazo es mejor conocida, los problemas inmunológicos continúan representando, posiblemente, el principal problema en el campo del trasplante de órganos. Tras la presentación del antígeno extraño a las células inmunocompetentes se inicia una reacción en cascada que acabará por destruir, en un plazo más o

menos largo, el órgano trasplantado¹⁷⁰ y hace imprescindible el empleo de terapia inmunosupresora. Una técnica ideal de inmunosupresión debería ser específica, es decir actuar solo contra las células involucradas en la reacción de rechazo, respetando el resto del sistema inmune; por desgracia, aunque en la reacción de rechazo intervienen únicamente una pequeña fracción del "pool" total de linfocitos, la terapia inmunosupresora actual va dirigida, de manera más o menos indiscriminada, contra la población linfoide completa, estando aun lejos de conseguirse la sustancia inmunosupresora ideal.

Nos proponemos en este capítulo repasar los efectos de las principales drogas inmunosupresoras y analizar someramente el futuro de la terapia contra la reacción de rechazo.

AZATIOPRINA.- Probablemente es la droga más utilizada aun en la clínica diaria y, a pesar de que se ha sugerido que puede no ser necesaria en el trasplante^{171.172}, todos los grupos clínicos siguen considerandola esencial. Combinada con los corticoides, ha representado el recurso terapéutico básico hasta el descubrimiento y utilización de la ciclosporina¹⁷³. Se

trata de un análogo de la purina sintetizado por Hitchings y Elion en 1963¹⁷⁴. Tras su administración se incorpora al DNA celular inhibiendo la síntesis y el metabolismo de la purina, y alterando la síntesis y funcionalismo del RNA; es capaz de inhibir la respuesta inmune primaria, pero no la secundaria¹⁷⁵.

El principal efecto secundario de esta droga se ejerce sobre la médula ósea, causando leucopenia, aunque también se han observado anemia y trombopenia puras^{175,176}. Por otra parte, el efecto hepatotóxico de la azatioprina es controvertido¹⁷⁵, ya que aunque la colostasis franca, demostrada por biopsia, es causada por la droga, la mayoría de casos de alteración hepática durante el tratamiento con azatioprina muestran un patrón de citolisis¹⁷⁶ difícilmente explicable.

ESTEROIDES.- Aunque a dosis bajas los esteroides se utilizan en numerosos protocolos de mantenimiento de la terapia inmunosupresora junto con la azatioprina o la ciclosporina, resultan muy útiles, a dosis mayores, en el tratamiento de la reacción de rechazo. Actúan inhibiendo las reacciones inflamatorias, agudas o crónicas, tanto si el agente causal es infeccioso,

inmunológico, químico, mecánico o si la inflamación está causada por radiación¹⁷⁷. Tras su administración los recuentos de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos decrecen, mientras que aumenta el de neutrófilos, posiblemente por movilización del "pool" marginal. Al mismo tiempo, los corticoides disminuyen la respuesta de neutrófilos, eosinófilos y monocitos a los estímulos quimiotácticos. El principal resultado de estas acciones es que la respuesta inflamatoria resulta muy disminuida. Posiblemente la linfopenia observada con el uso de los corticoides no es resultado de lisis celular directa sino, por lo menos en gran parte, debida a una redistribución temporal de los linfocitos fuera del compartimento vascular hacia los órganos linfoides. También suprimen la síntesis o la respuesta a varias linfoquinas¹⁷⁸, tales como la interleucina-2¹⁷⁹, así como la síntesis de prostaglandinas¹⁸⁰. Además inhiben la producción por los macrófagos de interleucina-1¹⁸¹.

Las complicaciones de la corticoterapia son numerosas y pueden afectar a cualquier órgano o sistema. Entre sus efectos secundarios "agudos" se cuentan cambios en el Sistema Nervioso Central, retención de sal

y agua, hipertensión arterial e intolerancia a la glucosa. Generalmente estos efectos suelen desaparecer con la disminución de la dosis o la retirada del fármaco. Los efectos secundarios a largo plazo son de inicio más insidioso e incluyen la aparición de síndrome de Cushing yatrogénico, alteraciones cutáneas o alteraciones del crecimiento en niños. Favorecen la aparición de infecciones, sobre todo cuando son usados en combinación con otros inmunosupresores, cataratas y, a veces, producen una miopatía proximal que en algunas ocasiones resulta irreversible. También pueden favorecer el desarrollo de osteoporosis, tanto por inhibición directa de la formación de hueso, como por vía indirecta, al aumentar la resorción ósea al disminuir la absorción de Ca^{++} a nivel intestinal¹⁸².

SUERO ANTILINFOCITICO.- El suero heterólogo dirigido contra los linfocitos (SAL) o la inmunoglobulina activa de dicho suero (GAL) poseen potentes efectos inmunosupresores, posiblemente por disminuir drásticamente el número de linfocitos, tanto los circulantes como los de los órganos linfoides¹⁷⁵. Desde su primera utilización clínica¹⁸³ existe controversia

sobre su uso y así, mientras para algunos incrementan significativamente la tasa de éxitos del trasplante renal¹⁸⁴, para otros sus efectos secundarios son superiores a sus beneficios¹⁸⁵. Actúan básicamente disminuyendo el número de las células T circulantes¹⁸⁶.

Aunque son efectivos tanto en el tratamiento como en la profilaxis de la reacción de rechazo^{187.188}, existe bastante escepticismo en cuanto aceptarlo como una droga básica en el arsenal inmunosupresor¹⁷⁶ debido, sobre todo, a la falta de estandarización en la preparación y en la potencia de los diferentes preparados de SAL. Los principales efectos secundarios observados durante su uso incluyen fiebre, escalofríos, alergias, anafilaxia y enfermedad del suero

ANTICUERPOS MONOCLONALES.- Estas sustancias están producidas por hibridomas creados de la unión de linfocitos B segregantes de anticuerpos con células de una línea de células mielomatosas¹⁸⁹ y se utilizan en el campo del trasplante tanto para el estudio de la respuesta inmune como para el tratamiento de la reacción de rechazo¹⁹⁰. En la actualidad dos problemas, principalmente, limitan su uso clínico: 1) la capacidad

del receptor de producir anticuerpos dirigidos específicamente contra los anticuerpos monoclonales y 2) en presencia de OKT3, uno de los anticuerpos más usados en clínica, las células T, por un efecto de modulación antigénica, alteran su expresión, convirtiéndose en T3-8⁺ o T3-4⁺, escapando así de la acción del anticuerpo¹⁹¹.

Estas sustancias pueden ser una buena herramienta para inducir una falta de respuesta inmune selectiva, mediante la eliminación de clones de linfocitos activados¹⁹².

IRRADIACION LINFOIDE TOTAL.- Esta técnica, desarrollada por Slavin, Kaplan y Stroeber¹⁹³, consiste básicamente en irradiar los ganglios linfáticos del cuello, mediastino, retroperitoneo, paraórticos, ilíacos, femorales y el bazo. Como resultado, se causa un daño severo a todo el tejido linfoide, sin afectar la médula ósea o las vísceras, aunque el efecto inmunosupresor puede ser consecuencia no solo de la disminución de células T, sino que puede ser debido a la inducción de cierto grado de tolerancia^{194,195}.

Los principales beneficiarios de esta técnica son aquellos pacientes que se han de retrasplantar en los que existe una sensibilización previa^{196,197}. Por otra parte, las complicaciones de este método no deben ser minimizadas, pues con cierta frecuencia se producen síntomas gastrointestinales típicos de la enteritis actínica. En un estudio realizado en la Universidad de Minnesota sobre 16 pacientes, se observaron 7 casos de náuseas, vómitos y anorexia. Adicionalmente 6 pacientes presentaron leucopenia y en dos ocasiones se desarrollaron infecciones graves, un paciente presentó un linfoma y un cuarto presentó úlceras gástricas múltiples y precisó gastrectomía¹⁹⁷.

CICLOSPORINA.- A finales de la década de los 70 y principio de los 80 la tasa de supervivencia del injerto, hasta entonces estable, experimentó un incremento espectacular, de alrededor del 15 al 20%, gracias al descubrimiento por Borel de las propiedades inmunosupresoras de la ciclosporina A, iniciándose así una nueva forma de inmunosupresión química que ha permitido la realización con éxito de trasplantes de órganos como el hígado, corazón o pulmones¹⁹⁸. Esta droga

ha sido la utilizada por nosotros en el experimento que ahora presentamos y será analizada con mayor detalle.

La ciclosporina es un polipéptido cíclico de fórmula química $C_{62}H_{111}O_{12}$ (figura 1) y de 1.202,6 daltons de peso molecular¹⁹⁹. Es un producto natural aislado del hongo *Tolyocladium inflatum* (antes denominado *Trichoderma polysporum* o *Cilydrocarpon lucidum*) por Dreyffus en 1972²⁰⁰. Posee once aminoácidos, uno de los cuales era desconocido antes de su descubrimiento²⁰¹. Su actividad inmunológica fue descubierta por Borel²⁰² en 1977 y, desde entonces, ha demostrado su efectividad en la mayoría de especies estudiadas, incluyendo el conejo²⁰³⁻²⁰⁵. Es una sustancia altamente lipofílica y muy hidrofóbica, por lo que para su utilización debe disolverse en compuestos lipídicos²⁰⁶. Para su administración oral se utiliza el aceite de oliva y para la administración endovenosa se disuelve en aceite de castor polioxietilado, que resulta compatible con soluciones salinas o de dextrosa¹⁹⁹. En la mayoría de especies la absorción de la droga varía entre el 20 y el 50%, con un valor medio del 34%, de la dosis

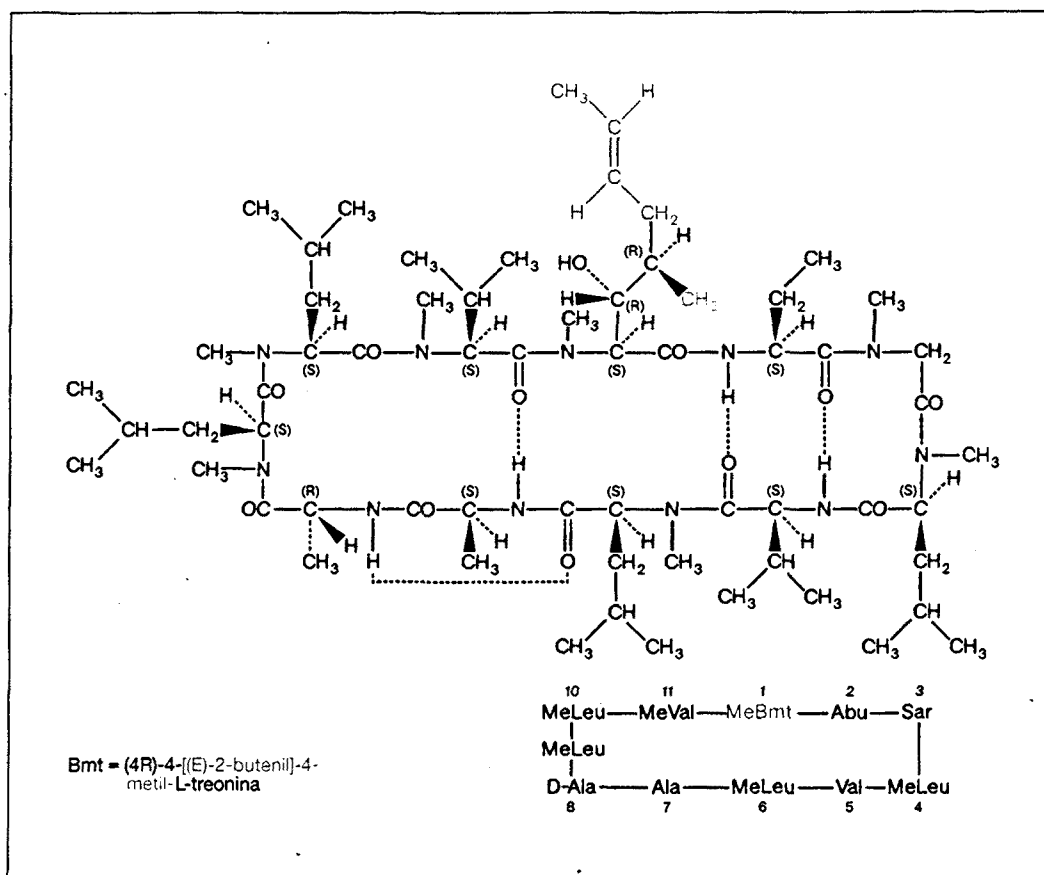


Figura 1. Estructura química de la ciclosporina.

administrada²⁰⁷. La concentración plasmática máxima se alcanza a las tres o cuatro horas de la administración oral, aunque este período varía entre una y ocho horas^{206,207}. Tras la administración endovenosa los valores máximos se alcanzan con rapidez. Se ha demostrado que la absorción por vía intramuscular es mínima y, por tanto, debe ser evitada en humanos y en animales de experimentación²⁰⁸. En la sangre, entre el 50 y el 60% de la dosis administrada se encuentra unida a los eritrocitos, el 10% a los granulocitos y el 30 o 40% restante se encuentra en plasma²⁰⁹, unida, en su mayor parte, a la fracción lipídica de las proteínas plasmáticas²¹⁰. Estas cifras pueden variar con la temperatura, de manera que la fracción plasmática aumenta cuando aumenta aquella²¹¹. Por su elevada apetencia por los lípidos difunde en todos los tejidos, encontrándose niveles altos en hígado, riñón, órganos linfoides y glándulas endocrinas^{210,212,213}.

La ciclosporina se metaboliza en el hígado y se excreta hacia las heces por vía biliar²¹⁴, habiéndose descrito circulación enterohepática, aunque no todos los autores creen en la existencia de dicha recirculación²¹⁵.

La insuficiencia hepática va a producir aumento de los niveles de ciclosporina, por lo que en estos pacientes su administración debe ser muy cuidadosa²⁰⁹. Contrariamente, al existir solo una mínima excreción urinaria (solo el 6% de la dosis oral administrada se recupera en orina), la insuficiencia renal no dificulta el manejo de la ciclosporina²⁰⁷.

Otros factores pueden, también, alterar el metabolismo de la droga. Así, cuando se administra poco después de la ingesta, su absorción se ve disminuida hasta en un 25%²⁰⁹. Igualmente, cualquier alteración gastrointestinal puede alterar de manera significativa la absorción digestiva del fármaco²¹⁶. Debido a que el metabolismo hepático de la ciclosporina está mediado por el sistema citocromo-oxidasa, las sustancias capaces de producir inducción enzimática alteraran el metabolismo de la ciclosporina. Así, fármacos como la fenitoína, la rifampicina, los barbitúricos y otros, capaces de inducir el citocromo P450 hacen disminuir rápidamente la ciclosporinemia²¹⁷⁻²¹⁹. Al contrario, la inhibición de esta enzima observada con ciertas drogas, como la

cimetidina o el ketoconazol, produce un marcado incremento en los niveles del inmunosupresor^{220,221}.

Todos los efectos de la ciclosporina dependen de la dosis administrada y son reversibles. Dichos efectos se ejercen básicamente sobre los linfocitos T, actuando en un estadio precoz de la diferenciación de los mismos¹⁷⁶. No es citotóxica y no produce alteraciones significativas en las series mieloide o eritroide²²²⁻²²⁴, siendo su principal acción la de inhibir la expansión de clones de linfocitos activados¹⁷⁶. La ciclosporina no inhibe la producción de interleucina-1 o de interferones α o β ²²⁵, aunque sí disminuye la liberación de interleucina-2 y de μ interferón²²⁵.

La ciclosporina no está exenta de efectos secundarios, aunque estos también suelen ser dependientes de la dosis administrada y reversibles. Los más importantes son:

Nefrotoxicidad: Sin duda alguna es el más importante de los observados. Aunque un fallo renal agudo, grave e irreversible, puede ocurrir en un pequeño porcentaje de enfermos inmediatamente después del inicio de la

terapia²⁰⁶, la forma más habitual consiste en una insuficiencia renal crónica, con elevaciones moderadas de los niveles de creatinina, no habiendo sido explicado con claridad el mecanismo responsable de la misma²²⁶⁻²²⁸. Afortunadamente esta alteración es reversible, de manera que la disminución de la dosis de ciclosporina, o la sustitución de la misma por otros fármacos, como la azatioprina, suelen producir una marcada mejoría de la función renal²²⁹.

Hepatotoxicidad: Un aumento transitorio de la tasa de bilirrubina se produce aproximadamente en el 20% de los pacientes²³⁰. Elevaciones moderadas en las transaminasas se producen en un porcentaje menor de ocasiones²³¹.

Producción de tumores: Aunque ciertos datos sugieren que entre los pacientes tratados con ciclosporina existe una mayor incidencia de linfomas y que estos, además, tienden a producirse más precozmente que en los pacientes sometidos a terapia inmunosupresora clásica²³²⁻²³⁴, otros datos no confirman esta observación. Así, entre los 5550 pacientes que hasta inicios de 1984 había sido tratados con ciclosporina solo se habían registrado

40 casos (0,72%) de linfomas o de otras enfermedades linfoproliferativas²³⁵. Algunos autores sugieren que el riesgo aumentado de neoplasias es concomitante a la terapia inmunosupresora y no se trata de un atributo exclusivo de la ciclosporina²⁰⁶. Asimismo se ha descrito la regresión espontánea de las lesiones neoplásicas tras la supresión de la terapia con ciclosporina²³⁶.

Miscelánea: se han descrito, además de los anteriores, hiperplasia gingival (sobre todo en niños)²³⁷, convulsiones²³⁸, parestesias y temblores²³⁹, hirsutismo leve²²⁶, alteraciones gastrointestinales transitorias²⁴⁰, alteraciones psiquiátricas²⁴¹ y algunos otros²⁴²⁻²⁴⁴.

Por otra parte, aunque existen ciertas evidencias experimentales que sugieren que la ciclosporina es embrio y fetotóxica en animales cuando se administra a dosis de dos a cinco veces superiores a las utilizadas en clínica humana²⁴⁵, son cada vez más numerosos los casos publicados de embarazo durante el tratamiento con esta sustancia en los que las complicaciones del embarazo o los resultados perinatales eran superponibles a los observados con inmunosupresión clásica^{246,393}.

OTROS METODOS DE INMUNOSUPRESION.- Se han utilizado, con más o menos éxito, muchos otros métodos para lograr vencer la reacción de rechazo. Entre los más importantes se cuentan:

Irradiación corporal total.- Este fue el primer método utilizado en clínica humana. Sus principales efectos se ejercen sobre los ácidos nucleicos, produciendo rupturas en las cadenas del DNA. Su efectividad depende de la fase del ciclo celular en que se aplique, siendo altamente sensibles las células en fases G₂ o M, mientras que las que se encuentran en fases G₁ o S son relativamente radiorresistentes. Su efectividad en clínica depende también del momento en que se aplique. Si la radiación se administra mucho tiempo antes del trasplante (dando tiempo a que las células inmunes se recuperen de sus efectos) o mucho tiempo después (cuando las células productoras de anticuerpos o las células T citotóxicas están completamente diferenciadas y ya no se dividen), ejerce mínimos efectos sobre la reacción de rechazo¹⁷⁶. Los principales efectos secundarios que produce son los derivados de la indefensión frente a las infecciones en que deja al paciente.

Canulación del conducto torácico.- Esta técnica fue introducida en clínica humana a raíz de los trabajos de McGregor y Gowans²⁴⁷. Básicamente consiste en el drenaje de la linfa desde el conducto torácico, donde ha de insertarse un catéter de doble luz, la separación celular por plasmaféresis y la reinfusión de la linfa, con el objeto de mantener un adecuado balance hidroelectrolítico. Se ha de mantener el drenaje durante un período mínimo de uno a tres meses, pues espacios de tiempo más cortos no producen efectos sobre el sistema inmune²⁴⁸. Richie²⁴⁹ y Starzl²⁵⁰ han publicado buenos resultados con la aplicación de esta técnica.

Ciclofosfamida.- Aunque se introdujo para trasplantes de médula ósea, resulta de valor particular en aquellos casos en los que existe hepatotoxicidad inducida por azatioprina. Puede causar leucopenia y trombocitopenia profundas.

FUTURO DE LA INMUNOSUPRESION.- Posiblemente, la reacción de rechazo y el control de la misma son en la actualidad los principales inconvenientes para una mayor utilización clínica del trasplante²⁵¹. Los métodos actuales distan mucho de la perfección y, aunque la tasa

de sobrevivida de los injertos son altas, los efectos secundarios de las drogas inmunosupresoras son frecuentes y, en ocasiones, graves.

En el futuro, métodos más específicos de modulación de la respuesta inmune del receptor han de representar la solución al problema del rechazo. En este sentido se pueden anticipar tres campos de investigación: 1) Modulación más precisa de los componentes de la respuesta inmune, 2) Tratamiento previo de los órganos trasplantados, con el objetivo de volverlos más tolerables para el receptor y 3) Inducción en el receptor de una "falta de respuesta específica" para los antígenos que le serán presentados en el trasplante.

1.-Por una modulación "más precisa" de la respuesta inmune se ha de entender que los nuevos métodos deben actuar solo sobre aquella parte del sistema inmune que nos interese, teniendo en cuenta la fase que estemos tratando de la reacción de rechazo. En este sentido nuevas drogas, tanto o más específicas que la ciclosporina, como el gangliósido GM₃²⁵² o el FK-506²⁵³ están siendo investigadas. Otra posibilidad sería el uso

de anticuerpos monoclonales alogénicos, menos inmunógenos que los xenogénicos actualmente utilizados.

2.-Este es un viejo objetivo al que recientemente se le vuelve a prestar interés, tras el descubrimiento del papel que en los trasplantes juegan los llamados "leucocitos pasajeros", especialmente el subgrupo de ellos denominado "células dendríticas" (de las que ya se ha hablado), que disponen de una intensa capacidad de estimular la reacción de rechazo²⁵⁴⁻²⁵⁵. El uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra ellas y no contra las células del sistema inmune puede hacer aumentar la tasa de éxitos del trasplante. En relación con el descubrimiento de las "células dendríticas" está el concepto actual del trasplante selectivo²⁵⁶, que consiste en trasplantar únicamente aquellas células que resultarán beneficiosas para el receptor y en evitar transferir aquellas otras que pueden disminuir la supervivencia del trasplante. En este sentido se han realizado experimentos de trasplante aislado de islotes de Langerhans, tras pretratamiento de los mismos con anticuerpos anticélulas dendríticas²⁵⁷ o tras ser irradiados con rayos ultravioleta²⁵⁸.

3.-En la actualidad no existen dudas sobre el hecho de que, en determinados casos, existe una falta de respuesta a ciertos antígenos y sobre el hecho de que este estado puede ser alcanzado por varios mecanismos²⁵⁹. El objetivo de cualquier método encaminado a conseguir un estado semejante ha de ser el de conseguir una aceptación definitiva del injerto sin que sea mermada la respuesta inmune a otros antígenos. Con las técnicas actuales de conservación de órganos parece difícil conseguirlo cuando el órgano a trasplantar procede de un cadáver y se dispone de un tiempo limitado, sin embargo, cuando el órgano procede de un donante vivo, el pretratamiento del receptor con células linfoides del donante, de las que se han eliminado los linfocitos T maduros, parece un camino prometedor y ya existen ciertos programas de investigación en este sentido²⁶⁰

3. MATERIAL Y METODOS

3.1. PROTOCOLO DE TRABAJO

Se establecieron un total de cuatro grupos de animales. Aleatoriamente cada animal incluido en el estudio era utilizado como receptor o como donante y, de manera aleatoria también, se incluía al animal considerado receptor en uno de los dos grupos siguientes

Grupo A): Animales trasplantados que recibieron tratamiento inmunosupresor. Grupo B): Animales trasplantados que no fueron inmunosuprimidos. Grupo C): Animales que habían sido anestesiados y sometidos a una laparotomía y a la extirpación de un anejo. Grupo D): Animales que fueron anestesiados y sometidos a una laparotomía y a la extirpación de ambos anejos. Estos dos últimos grupos (C y D) se utilizaron como controles,

para el estudio de la función ovárica de los dos primeros (A y B); los animales que los formaron fueron elegidos aleatoriamente entre los utilizados como donantes. En la tabla 9 se resume la composición de los diferentes grupos.

Tras el trasplante se sometió a todos los animales de los grupos A y B a los controles que más adelante se indican. A los treinta días de la intervención fueron puestos en contacto con el macho, repitiéndose estos contactos cada tres semanas si la coneja no quedaba gestante. Si tras la tercera cópula no había tenido lugar el embarazo, o tras el parto si aquel había ocurrido, se practicó una segunda laparotomía a todos los animales con el objeto de investigar el estado de los órganos trasplantados. Inmediatamente después, los animales eran sacrificados. Asimismo, si el animal moría durante el estudio, le era practicada una autopsia en el curso de la cual se extirpaban los genitales trasplantados.

1.- Control histológico.

Durante la segunda laparotomía se extirparon los órganos trasplantados y se estudiaron en ellos los siguientes parámetros.

1.1: Estudio macroscópico.

Incluyó la observación de la coloración, tamaño y peso de los ovarios y trompas y existencia de adherencias.

1.2.: Estudio microscópico.

Para llevarlo a cabo se incluyeron las piezas operatorias en dos bloques de parafina. En el primero de ellos se realizó la inclusión del ovario y en el segundo la de la trompa. Se estudiaron dos cortes correspondientes al ovario y tres de la trompa, tras tinción con Hematoxilina-Eosina.

En los cortes correspondientes al ovario, se estudiaron la presencia y aspecto de folículos, ovocitos, existencia y aspecto de cuerpos amarillos, el estudio de la vascularización ovárica y, por último, la existencia o no de infiltración inflamatoria.

En los cortes tubáricos se estudiaron el estado de las anastomosis (útero-tubárica y vascular), la permeabilidad tubárica y la existencia o no de infiltración inflamatoria.

2.- Control de la función ovárica.

En todos los casos se determinaron, de manera seriada, los valores de 17- β Estradiol y de Progesterona plasmática (a las 48 horas y a los siete y treinta días) de acuerdo con el siguiente esquema:

-Determinación basal.

-Administración de 100 UI de Hormona Gonadotrofina Coriónica

-Determinación a las 2 horas de la administración de dicha dosis de Hormona Gonadotrofina Coriónica.

-Valores tras 24 horas de la administración de dicha dosis de Hormona Gonadotrofina Coriónica.

Los mismos días se determinaron también los valores basales (previos a la estimulación con Gonadotrofina Coriónica) de la Hormona Folículo Estimulante.

En los animales de los grupos C y D (grupos control) estas determinaciones se realizaron solo en una ocasión, ya que, a diferencia de los grupos A y B, no resulta previsible que sus valores se modifiquen a lo largo del tiempo que dura el estudio.

3.- Control de la función tubárica.

El mejor control, sin duda, tanto de la función ovárica como de la función tubárica es la existencia de un embarazo. Cuando este no se produjo, se comprobó la permeabilidad de la trompa mediante la cromoperturbación con azul de metileno en el transcurso de la segunda laparotomía o de la autopsia.

Para agrupar y unificar los resultados hallados en los diferentes controles y para facilitar su posterior análisis, se han definido las siguientes variables.

Grupo; nº del animal; peso y longitud del ovario en la primera intervención (2 variables); longitud de la trompa en la primera intervención; duración del trasplante y del período de isquemia (2 variables); puntos aplicados a la arteria y a la trompa (2 variables); duración del efecto de la anestesia;

supervivencia de los animales (en días); nº de contactos con el macho; existencia o no de gestación; coloración y adherencias del órgano trasplantado en la segunda intervención (2 variables); peso y longitud del ovario en la segunda intervención (2 variables); longitud de la trompa y permeabilidad de la misma en la segunda intervención (2 variables); estado microscópico de la trompa y del ovario en la segunda intervención (2 variables); estado de las anastomosis vasculares; valores basales y postestimulación de estradiol, progesterona y FSH en las diferentes muestras obtenidas.

3.2. ANIMAL DE EXPERIMENTACION

1.- Justificación de la elección.

El animal elegido ha sido la coneja domestica (*oryctolagus cuniculus*). Esta elección esta basada en las numerosas ventajas que presenta este especie sobre otros animales de laboratorio. En primer lugar su ciclo sexual es continuo, caracterizándose porque la ovulación tiene lugar tras el apareamiento, existiendo siempre una cohorte de folículos que se encuentran en la fase previa a la ovulación; esta, además, puede ser provocada en cualquier momento del ciclo mediante la inyección de 25 a 100 UI de HCG^{366,367}, con las ventajas que ello comporta para el investigador.

Por otra parte, su período gestacional es corto, siendo animales relativamente fáciles de acoplar. Histológicamente sus trompas están estructuradas básicamente como las humanas, aunque son de tamaño muy inferior. Además de esto, es un animal pequeño, manejable, dócil, limpio, fácil de conseguir y mantener, no resultando onerosos ni su adquisición ni su mantenimiento.

Este animal cuenta también con la ventaja de haber sido utilizado por nosotros en trabajos anteriores, por lo que disponemos de un buen conocimiento de la anatomía de su aparato genital, tanto a nivel macroscópico como microscópico.

Se han descrito más de 30 razas diferentes (y más del doble en cuanto a variedades) que presentan diverso color y constitución, pudiendo oscilar los pesos entre uno y siete Kilogramos y la longitud de la oreja variar de 5 a 30 cm. Nosotros hemos utilizado conejas adultas, jóvenes, pertenecientes a la raza neozelandesa, blanca, de peso comprendido entre 2,5 y 3 Kg.

2.- Anatomía y fisiología del aparato genital de la coneja.(Fig.2).

El aparato genital de la coneja se puede considerar dividido en tres secciones: A)glandular: que comprende dos gónadas intraabdominales, los ovarios; B)tubular: formada por las trompas y los dos hemiúteros; C)copulatriz: conducto impar formado por vagina y vulva (seno urogenital) que recibirá el órgano masculino en el momento de la cópula. Realizaremos una revisión global del aparato genital, observándolo como un sustrato que hay que conocer especialmente bien para poder extraer provecho de nuestra experimentación. Nos basaremos, para ello, en el interesante estudio anatómico realizado por Watrelot para sus tesis doctoral³¹².

2.1: Anatomía macroscópica:

1. Ovario: Es de forma ovoidea, alargada. Está sostenido por su polo superior por el ligamento lumbo-ovárico que lo fija a la pared abdominal y, por su polo inferior, mediante el ligamento útero-ovárico, está unido al hemiútero correspondiente. Es de color blanquecino y está salpicado de folículos que hacen

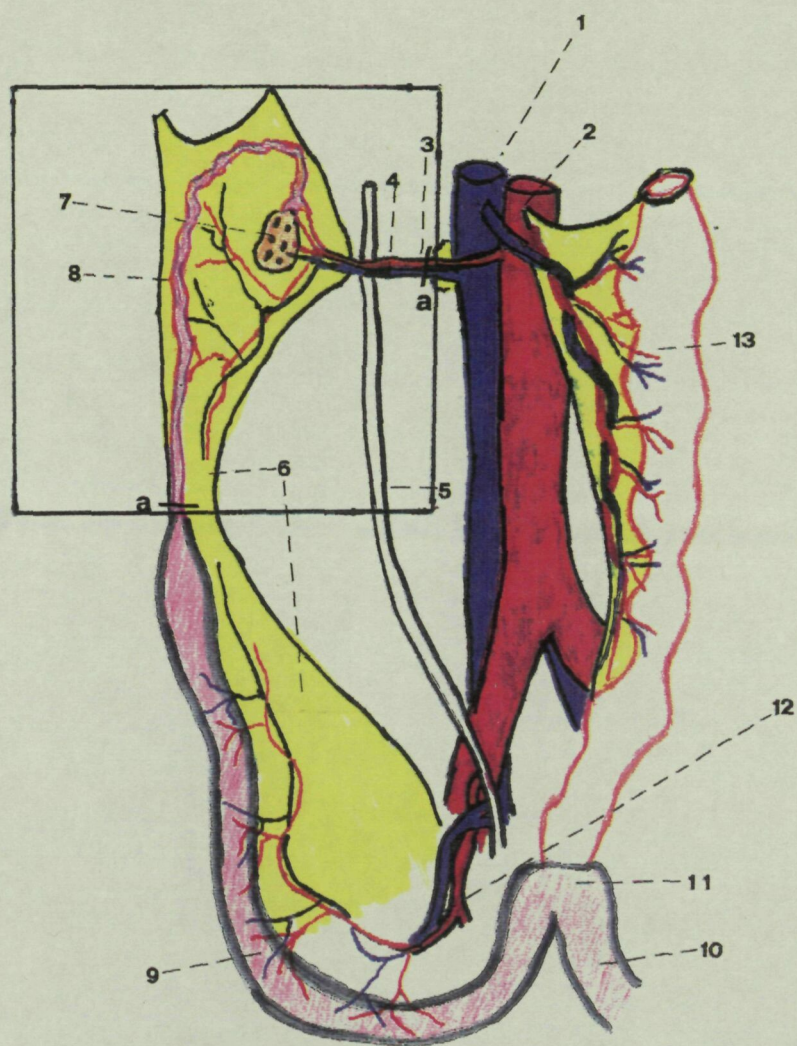


Figura 2. Esquema del aparato genital de la coneja. En el recuadro, órganos trasplantados. 1:Vena Cava; 2:Arteria Aorta; 3:Arteria ovárica; 4:Vena ovárica; 5:Úreter; 6:Meso tubo-uterino; 7:Ovario; 8:Trompa; 9:Hemiútero derecho; 10:Hemiútero izquierdo; 11:Cérvix; 12:Vasos uterinos; 13:Recto-sigma; a:Lugares de realización de las anastomosis.

relieve en su superficie. Su cara interna corresponde al hilio, a través del que recibe el pedículo vascular.

2. Útero: La coneja, como todos los mamíferos, con exclusión de los primates, presenta un aparato genital en que no se han fusionado los conductos de Muller, dando ello lugar a un útero doble. Existen dos cuellos, dispuestos en cañón de escopeta, que están seguidos por los dos hemiúteros, de forma cilíndrica y que se alejan el uno del otro en un ángulo de 150 grados, aproximadamente, antes de incurvarse y adoptar una trayectoria vertical, prácticamente paralela, a unos 2,5 centímetros de la línea media. La longitud de cada hemiútero es de aproximadamente seis centímetros, siendo su extremidad distal algo más afilada que el resto.

3. Trompa: Cada trompa sigue a su correspondiente hemiútero, siendo la unión útero-tubárica fácilmente visible. En cada una de las dos trompas se pueden distinguir con facilidad cuatro segmentos anatómicos: A) Pabellón: extremo distal, en forma de embudo, abierto al ovario; a su alrededor se disponen las fimbrias, una de las cuales, que podría corresponder a la de Richard en la mujer, es siempre adherente al ovario; B) Ampolla:

porción ligeramente dilatada que se encuentra a continuación del pabellón; C) Istmo: fragmento más estrecho y alargado donde tiene lugar la fecundación, D) Porción intramural: fragmento terminal por donde se abre la trompa a la cavidad uterina y que se encuentra en el espesor de la pared uterina.

Cada trompa mide de tres a cuatro centímetros y, a nivel ovárico, describe un semicírculo que determina que el pabellón se aplique al polo supero-interno del ovario, cerca del hilio.

4. Vagina: Es un canal aplanado que se ensancha progresivamente de adelante hacia atrás y que goza de gran distensibilidad, lo que hace que resulte difícil apreciar su longitud. En su extremo superior desembocan los dos cuellos.

2.2: Relaciones del aparato genital.

1. Cérvix uterino: Hacia adelante se relaciona con la vejiga, que se proyecta sobre su superficie. Hacia atrás lo hace con el recto y hacia los lados con el extremo distal de ambos uréteres, que desembocan, a ese nivel, en la cara posterior de la vejiga.

2. Cuerpo uterino: Hacia adelante, cada hemiútero se relaciona con las asas intestinales de la cavidad peritoneal. El ciego se suele encontrar delante del hemiútero derecho pero, en esta especie, el cuadro cólico es móvil y esta relación no es fija. Todo el tracto digestivo es móvil y fácil de rechazar hacia arriba sin producir desgarros. Hacia atrás, el útero se fija al peritoneo parietal posterior por el meso uterino. Hacia adentro, el meso del útero contiene, en su porción más baja, el tronco de la arteria uterina, rama terminal de la hipogástrica. Más hacia adentro se encuentran el uréter, de trayecto casi vertical, y, sobre la línea media, la aorta y la vena cava inferior.

3. Trompa: En un corte sagital son la prolongación del hemiútero correspondiente, siguiendo, al menos en principio, la dirección general del útero, sin separarse hacia afuera como sucede en la mujer. Se relacionan hacia delante con las asas intestinales y hacia atrás con el peritoneo parietal posterior que recubre el músculo psoas. Su borde interno está circunscrito por un verdadero meso tubo-ovárico, de forma triangular, con vértice inferior y centrado sobre el pedículo ovárico. En este meso, además de los vasos citados, se encuentra

el ovario y sus conexiones ligamentosas. Este es el fragmento del aparato genital que será trasplantado.

4. Ovario: Por su porción superior se relaciona, a través del ligamento lumbo-ovárico con la pared abdominal posterior. Está situado en el centro del semicírculo de concavidad inferior que, a este nivel, forma la trompa.

2.3: Vascularización del aparato genital.

1. Arterias: Existen dos corrientes circulatorias distintas, anastomosadas entre sí en un punto variable del tracto genital. La primera está formada por la arteria uterina y sus ramas; la segunda lo está por la arteria ovárica.

La arteria uterina es uno de los tres troncos terminales de la arteria hipogástrica. Nace aproximadamente a algo menos de un centímetro del origen de la arteria ilíaca interna y se divide en dos ramas terminales: la rama inferior que, siguiendo el hemiútero, va dando ramas colaterales que van a inervar el músculo uterino y que va a anastomosarse con la arteria cérvico-vaginal (otra rama de la arteria

hipogástrica) en la cara posterior del cuello; la otra rama terminal de la arteria uterina es la rama superior que sigue también al hemiútero correspondiente aunque separada de él unos milímetros. A lo largo de su trayecto va dando ramas perpendiculares, en dientes de peine, que vascularizan la porción superior del músculo uterino. La rama superior de la arteria uterina va a finalizar en la unión útero-tubárica anastomosándose con la arcada subtubárica. Esta anastomosis es, en general, poco funcional; en dos casos de cada tres, la ligadura de la arteria ovárica comporta isquemia tubárica, lo que demuestra la imposibilidad de la arteria uterina para irrigar correctamente la trompa.

La arteria ovárica nace directamente de la arteria aorta a nivel de L3-L4. Su trayecto es casi horizontal y para la arteria derecha es prevenoso (por delante de la vena cava) y su calibre es mínimo (de 0,5 a 0,6 mm. aproximadamente). A un centímetro de su origen cruza la cara anterior del uréter, al que se adhiere por medio de una lámina de tejido celular graso. Después de cruzar este órgano da una rama colateral que discurre hacia abajo y afuera para ir a alcanzar la porción media de la

trompa. La arteria ovárica acaba dando tres ramas terminales. La superior sigue un trayecto casi vertical y finaliza en el ligamento lumbo-ovárico. La rama media alcanza la trompa a nivel del pabellón, al cual nutre y la rama inferior, la más voluminosa, constituye la verdadera arteria del ovario al cual aborda a través de su hilio. A nivel de la trompa va a formarse, dependiendo de la colateral tubárica de la arteria ovárica y de la rama terminal media de dicha arteria la arcada arterial subtubárica. De esta arcada nacen unas arteriolas en dientes de peine que son las encargadas de la vascularización tubárica. Esta arcada se va a anastomosar con la rama superior de la arteria uterina, aunque, como ya hemos comentado, esta unión es poco funcional. Así pues, es la arteria ovárica la principal responsable de la irrigación tubárica.

2. Venas: En términos generales, se puede afirmar que las venas discurren de manera paralela a las arterias correspondientes, encontrándose en todos los niveles, salvo las excepciones que se citarán, dos venas por cada arteria.

Las venas uterinas tienen un trayecto idéntico al de la arteria uterina, siendo de mayor calibre que este último vaso (aproximadamente un tercio mayor).

La vena ovárica es siempre única, de curso paralelo al de la arteria homónima, y en situación inferior. Su calibre es aproximadamente el doble que el de la arteria.

2.4: Histología del aparato genital.

1. Ovario: Una sección de este órgano muestra que está integrado por dos partes: A) periférica o cortical, que engloba por una parte el epitelio germinal o de superficie, por otra una estructura conjuntiva y, finalmente, un estroma cortical donde se encuentran las estructuras foliculares; B) Interna o medular, de estructura conjuntiva, y que abarca los nervios, vasos linfáticos y sanguíneos. El aspecto macroscópico varía en función de la edad, período del ciclo sexual y de la existencia o no de un eventual embarazo.

2. Utero: La pared uterina, igual que en la especie humana, está constituida por tres capas distintas, que, de la luz a la periferia, son: A) Mucosa o endometrio:

presenta importantes variaciones según la porción de útero considerada y la época del ciclo sexual. Está integrado por un epitelio cilíndrico simple, con células ciliadas y células secretoras, y un corion de tejido conjuntivo que alberga las invaginaciones glandulares; B) Muscular o miometrio: formado, de manera esquemática, por dos capas de tejido muscular liso, separadas por un espacio conectivo ricamente vascularizado; C) Serosa: túnica fibrosa que envuelve la matriz y que puede ser considerada como la expansión de los ligamentos anchos que suspenden el útero en la cavidad abdominal.

3. Trompa: La pared tubárica comprende, también, tres capas dispuestas concéntricamente, y que de la luz a la periferia son: A) Mucosa: está compuesta por epitelio cilíndrico simple, integrado por células ciliadas y células secretoras, sin cilios, así como por células intercalares o indiferenciadas que reposan sobre un tejido conectivo ricamente vascularizado; B) Muscular: compuesta por dos capas de tejido muscular liso, la más interna longitudinal y la más externa circular; C) Serosa: recubre la trompa y contiene los vasos.

4. Vagina: Está compuesta por tres capas. La más interna está formada por epitelio pavimentoso estratificado, que descama dependiendo de las variaciones hormonales que tienen lugar a lo largo del ciclo ovárico, y por un corion conjuntivo caracterizado por la prácticamente total ausencia de glándulas; una segunda capa, igual que en el resto del aparato genital, está compuesta por fibras musculares lisas, circulares y longitudinales; la capa más externa es una capa adventicia, densa, provista de numerosas fibras elásticas.

2.5: Fisiología del aparato genital.

Comentaremos, de manera sucinta, los hechos fisiológicos más importantes del ciclo reproductor de este animal, haciendo especial hincapié en aquellos acontecimientos considerados importantes para nuestro protocolo experimental.

1.- Ovogénesis y ovulación: Es el conjunto de procesos que rigen la formación de los gametos femeninos. Comprende tres fases: Multiplicación, Crecimiento y Maduración.

Las primitivas células germinales se transforman en ovogonias al principio de la fase de diferenciación intrauterina de la gónada. La ovogénesis propiamente dicha comienza con el nacimiento, estando la práctica totalidad de las ovogonias convertidas en ovocitos al final de la segunda semana de vida extrauterina. Al final de la tercera semana, la gran mayoría de ovocitos han entrado en la fase estacionaria de diplotene dentro de la profase meiótica, en la que permanecen hasta que empieza la ovulación. La mayoría de ovocitos se encuentran en el interior de folículos primordiales, donde permanecen mucho tiempo quiescentes hasta que, la mayor parte de ellos, involucionan y degeneran. Los folículos que no degeneran entran en fase de crecimiento, primero, y de maduración, después, para liberar finalmente el óvulo en el momento de la ovulación³⁶⁸. Cuando el ovocito madura, el núcleo que estaba en la profase de la primera división meiótica completa esta división y las dos células hijas que nacen serán las responsables de la mitad de la dotación cromosómica del producto del embarazo. Una de estas dos células hijas adquiere casi todo el citoplasma y se llama ovocito secundario, la otra, de mucho menor

tamaño, corresponde al primer corpúsculo polar. Durante la segunda división de la meiosis (no reductora) el ovocito secundario se divide en una oótide y un segundo corpúsculo polar. Al mismo tiempo que tiene lugar el desarrollo del ovocito, el folículo también evoluciona hasta llegar, finalmente, al estado de folículo de De Graaf. El líquido contenido en el interior del folículo es una mezcla de productos secretados por las células foliculares y las células de la teca y es rico en hormonas esteroideas, proteínas, lípidos y mucopolisacáridos lo que explica su marcada viscosidad. Ha sido probado que los niveles de prostaglandinas aumentan varias veces su concentración durante el período ovulatorio en los folículos de las conejas³⁶⁹. Aún no existe un conocimiento exacto sobre el mecanismo de este último fenómeno en los mamíferos. Los hechos observados son los siguientes: el folículo crece, adquiriendo una forma ovalada y se aproxima al epitelio germinal (de superficie) del ovario. El líquido folicular sufre una serie de modificaciones físico-químicas, que lo hacen ser más o menos viscoso. En el momento de la ovulación, la pared folicular, el estroma situado entre el folículo y el epitelio (túnica

albugínea) y el epitelio germinal se adelgazan por disociación de la trama conjuntiva, apareciendo una zona avascular. La rotura de esta zona deja escapar el líquido folicular y permite la expulsión del ovocito con una parte de la corona radiata.

2.- Endocrinología del ciclo sexual de la coneja:

Aunque en la mayoría de especies de mamíferos el aparato genital femenino presenta modificaciones estructurales que se producen siempre en el mismo orden y a intervalos periódicos, conocidas como ciclo sexual, que se inician con la pubertad, se acaban con el fin de la vida reproductiva y se ven interrumpidas por la gestación, existen otras, como la coneja, que presentan el denominado ciclo continuo, es decir sin interrupciones a lo largo del año, presentando actividad sexual continua, solo interrumpida por la gestación.

La coneja alcanza la pubertad aproximadamente a los tres meses de edad, dependiendo de factores genéticos, el clima, factores nutricionales, etc. Tras alcanzar la etapa de madurez sexual la hipófisis segrega FSH de manera continua promoviendo la proliferación de las células de la granulosa y el crecimiento de los

folículos de De Graaf, de forma que siempre existe un "pool" de estos preparado para la ovulación. La vida activa de los folículos de De Graaf es de 12 a 16 días y cuando entran en período de regresión otros nuevos los reemplazan. En la coneja la ovulación es provocada por el coito y resulta de una descarga de LH. La relación sexual inicia un reflejo neuroendocrino que, a través del hipotálamo, desencadena la liberación de gonadotrofinas hipofisarias. La ovulación se produce entre 10 y 12 horas tras el coito³⁷⁰; sin embargo, si se dan condiciones de excitación sexual la ovulación puede tener lugar espontáneamente incluso estando las conejas en jaulas distintas a las del macho. Por otra parte, la ovulación también puede ser inducida por la estimulación mecánica de la vagina o, lo que resulta muy importante para nosotros, tras la administración de HCG exógena.

Tras la liberación del oocito el folículo de De Graaf se transforma en cuerpo amarillo, que será el encargado de la síntesis de progesterona (esta es la única fuente de esta hormona en la coneja) y del mantenimiento de la gestación.

3.- Comportamiento sexual, apareamiento y migración de los espermatozoides: Cuando la hembra está receptiva presenta una vulva congestiva y con secreciones, siendo este el momento más adecuado para el apareamiento. Tras el mismo los espermatozoides son depositados en la vagina y, gracias a su movilidad, franquean el cérvix. Este órgano actúa como reservorio de los mismos y, sobre todo, interviene en su capacitación. Este proceso, descrito por Chang^{371,372} precisamente en la coneja, resulta imprescindible para que los espermatozoides adquieran capacidad fecundante. Se puede dividir en dos fases, una primera, inespecífica, que puede ser realizada en las vías genitales de cualquier especie, y una segunda que se ha de realizar específicamente en el tracto genital de la propia especie. La capacitación está sometida a diversas influencias hormonales, actuando los estrógenos como favorecedores y la progesterona como agente que disminuye la actividad capacitante³⁷². Se trata de un proceso reversible, ya que espermatozoides capacitados pueden perder su actividad fecundante si se les pone de nuevo en contacto con el plasma seminal, suero homólogo u otros diferentes medios biológicos. Después de la capacitación, los

espermatozoides presentan una serie de modificaciones morfológicas y bioquímicas. Respecto a las primeras, la más evidente es la vesiculación y luego la desaparición de las membranas citoplasmáticas y acrosómicas externas. En referencia a las segundas existen toda una serie de mecanismos que concurren para retirar del espermatozoide sus protecciones exteriores de glicoproteínas, preparando a las enzimas acrosómicas para que puedan jugar su papel lítico sobre las membranas del oocito.

4.- Migración del óvulo y fecundación: En el momento de la ovulación el pabellón tubárico se aplica contra el ovario (el "pickup"^{40,41} de los anglosajones) y capta los ovocitos que son arrastrados hacia la entrada de la trompa. La travesía de la ampolla es muy rápida (aproximadamente dos horas), aunque los huevos se estacionan en la unión ampulo-istmica al menos 48 horas. En este lugar es donde, en la mayoría de especies de mamíferos, tiene lugar la fertilización. Cuando la tasa de progesterona se eleva, cesan las contracciones oscilantes (peristálticas y antiperistálticas) del istmo, pudiendo entonces los huevos, fecundados o no, atravesar rápidamente el oviducto y llegar al útero. La

fecundación es la resultante de una sucesión de dos acontecimientos: la adaptación de las dos células haploides, estableciendo un contacto específico entre las respectivas membranas, y la fusión de las mismas conduciendo a la formación de una célula diploide, restableciendo esta célula resultante la fórmula cromosómica normal de la especie.

5.- Progestación: Es la fase de vida libre de los huevos, antes de la implantación, durante la cual efectúan la migración a través de la trompa. Se caracteriza por la división mitótica de la célula primitiva, a una velocidad diferente para cada especie. En la coneja se alcanza la fase de blastocisto a los 3 o 4 días, coincidiendo con la entrada en el útero. En este período de migración el útero se prepara para albergar el huevo fecundado, sufriendo modificaciones morfológicas (proliferación epitelial del endometrio, hiperplasia del miometrio, alteraciones vasculares) y fisiológicas (transformación decidual del estroma), siendo imprescindible para que tengan lugar estos cambios la presencia de progesterona. Para acabar el desarrollo del blastocisto, este tiene necesidad,

aproximadamente el día noveno de la gestación, de la existencia de un glicoproteína, presente en el líquido endometrial, llamada blastoquina cuya síntesis es dependiente de la progesterona³⁷⁹.

6.- Implantación: Desde el punto de vista anatómico es la penetración activa del huevo en el útero preparado a tal efecto. Desde el punto de vista fisiológico es el comienzo de las privilegiadas relaciones entre la madre y el feto y responde a la necesidad absoluta de este de extraer del organismo materno los elementos indispensables para su desarrollo. En la coneja tiene lugar cuando el huevo se halla en fase de gástrula. Se trata de un fenómeno controlado que exige una regulación estricta de sus dos secuencias (fijación y orientación del huevo y la invasión trofoblástica). En la coneja la invasión trofoblástica llegará hasta los vasos endometriales.

7.- Gestación: Este período se inicia con la implantación y termina con el parto. Su duración aproximada es de 30-31 días y se manifiesta por un conjunto de modificaciones histofisiológicas:

*Ciclo ovárico interrumpido. No hay ovulaciones y los cuerpos amarillos se vuelven gestacionales.

*Modificaciones estructurales del útero.

*Desarrollo mamario.

*Hipertrofia de ciertas glándulas endocrinas como la suprarrenal y la tiroides.

El útero pasa a lo largo de la gestación por tres fases: a)preparación al crecimiento, que se inicia antes de la nidación; b)crecimiento propiamente dicho, que se inicia con la implantación. Se caracteriza por un aumento progresivo del peso del útero; c)fase de distensión uterina, en la que disminuye el crecimiento del útero pero aumenta el de su contenido.

En la coneja la placenta es de tipo discoide (es decir las vellosidades están agrupadas en forma de disco) y cumple tres misiones fundamentales: a)metabólica, asegurando la alimentación del feto; b)protectora, impidiendo el paso de gérmenes o sustancias tóxicas a la circulación fetal; c)endocrina, produciendo gonadotrofinas coriónicas y hormonas esteroideas.

Usando la técnica de la palpación abdominal, con experiencia, se puede diagnosticar el estado de gestación a los 9 ó 13 días de evolución de la misma, cuando los engrosamientos que la implantación de los diversos embriones determinan en el útero miden únicamente de 12 a 20 milímetros³¹².

3.- Cuidados requeridos.

3.1: Condiciones ambientales:

Los animales de experimentación han sido suministrados por el laboratorio Prolabor (Barcelona) y fueron mantenidos hasta la intervención en un local habilitado para tal fin, del que dispone el Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. Entre 8 y 10 días después de la intervención los animales fueron trasladados a un estabulario situado en el campus universitario de Bellaterra, que fue cedido para la realización de este estudio por el Departamento de Tecnología y Patología de la Reproducción de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona (Fig.3).



Figura 3. Vista exterior del estabulario donde se alojaron los animales

En este local los animales disfrutaban de una temperatura constante, que no oscilaba más de dos grados centígrados sobre el nivel óptimo, que para esta especie se sitúa entre los 18 y los 21 °C³⁷⁴. No existe información específica sobre la humedad relativa óptima, aunque la recomendación más común es que esta se sitúe alrededor del 50%³⁷⁵. El ruido era mínimo para evitar interferir en la conducta sexual o maternal. Los animales se alojaban en una jaula con múltiples compartimentos individuales, de 0,18 metros cuadrados de superficie cada uno de ellos, que fue suministrada por la casa comercial "Extrona" (Fig.4). Este espacio vital es el recomendado por la literatura veterinaria para este tipo de animales. El suelo de estas jaulas es de rejilla, siendo importantes las medidas del entramado y el grosor del alambre.

En el mismo local en que se alojaban los animales de experimentación, aunque sin acceso visual a los mismos, se mantuvo también un conejo macho de raza Californiana, que fue utilizado para realizar el apareamiento con las hembras. Este animal recibió el mismo tipo de alimentación que el resto y estaba alojado en una jaula



Figura 4. Jaula de múltiples compartimentos. Obsérvense el comedero, de tipo "tolva" y el bebedero de tipo "sifón".

especial, de mayor tamaño, donde tuvieron lugar los apareamientos.

3.2: Alimentación:

En este tipo de alojamiento el alimento era suministrado en un comedero del tipo tolva y el agua en un bebedero de tipo sifón. Excepto en las ocho horas previas al trasplante, espacio de tiempo en que fueron sometidos a dieta absoluta, los animales tuvieron libre acceso al alimento y al agua durante todo el tiempo que estuvieron incluidos en el estudio. Los requerimientos energéticos de estos animales oscilan sobre las 120 kilocalorías por kilogramo de peso y día. La alimentación consistió en un pienso granulado preparado especialmente para el mantenimiento del conejo por el laboratorio Panlab de Barcelona, que aportaba todos los principios necesarios, no necesitándose, por tanto, suplementos vitamínicos. Para evitar la posible alteración de los resultados de las determinaciones hormonales, este pienso estaba totalmente libre de hormonas esteroideas. Su composición se expone en la Tabla 7.

Tabla 7: Composición del alimento de los animales.

<i>Fórmula (%)</i>	
Cereales, azúcar	42,8
Salvados y leguminosas	49
Proteínas vegetales	4,2
Completo vitamínico-mineral	4
<i>Análisis medio (%)</i>	
Valor calorífico (Cal/Kg)	2200
Humedad	10
Prótidos	13
Lípidos	2,7
Glúcidos	49,3
Celulosa	17
Minerales	8

3.3: Manejo:

Debe ser a la vez firme y cuidadoso, ya que si los conejos perciben inseguridad muestran más tendencia a luchar. Un buen sistema para asirlos consiste en prenderlo por el pliegue cutáneo dorsal, sobre las patas anteriores, mientras que la otra mano sostiene las patas posteriores y las ancas y soporta todo el peso del animal. Para inspeccionar el vientre para realizar el diagnóstico de la gestación es bueno que todo el lomo de la coneja repose sobre el antebrazo, a la vez que con la mano se sostiene la cabeza, dejando la otra mano libre para poder palpar el abdomen con facilidad.

3.4: Apareamiento:

Se calcula que el macho puede efectuar una eyaculación diaria durante unos diez meses sin que se afecten la libido o la fertilidad³⁷⁵.

Se aconseja normalmente que se disponga de un macho para cada diez o quince hembras. Esta proporción no se sobrepasó en ningún momento del estudio. Para conseguir la cópula la hembra debe ser trasladada a la jaula del macho y no al revés, ya que sino el macho experimenta

más interés por lo que le rodea que por la hembra. El coito suele ocurrir en pocos minutos y se considera exitoso cuando el macho, después de montar a la hembra, efectúa varios movimientos rápidos de intromisión y cae sobre un costado emitiendo un grito agudo. Si el acoplamiento tarda en producirse es bueno renunciar a él en ese momento e intentarlo en otro diferente, aunque si el macho es joven e inexperto, se puede facilitar el coito sujetando a la coneja con una mano y elevando, con la otra, la cola y los cuartos traseros del animal, de manera que queden bien asequibles al macho los genitales externos.

Como una pequeña proporción de animales pueden no ovular por una deficiente producción de LH por la hipófisis, se administró a todos los animales una dosis de 100 Unidades Internacionales de Hormona Gonadotrofina Coriónica tras la cópula.

3.5: Identificación de los animales:

Una vez intervenidos, y aun bajo el efecto de la anestesia, se marcaba a los animales mediante la colocación de una pequeña chapa de latón (Fig. 5),



Figura 5. Sistema de identificación de los animales

numerada, en el borde externo de la oreja. Este tipo de sistema es muy utilizado en cunilicultura, quedando la chapa colocada de manera que es prácticamente imposible que se desprenda.

3.3. PROFILAXIS ANTIBIOTICA

Con la finalidad de intentar reducir al máximo las complicaciones infecciosas del acto quirúrgico hemos administrado 250 miligramos de cefotaxima, por vía intramuscular, unos treinta minutos antes del inicio de la intervención. Este fármaco es una cefalosporina de tercera generación que se caracteriza por presentar un amplio espectro de acción antibacteriana³⁷⁶. Rápidamente alcanza elevadas concentraciones plasmáticas, difundiendo con facilidad a los tejidos, habiéndose demostrado altas concentraciones del mismo en piezas de histerectomías y de anexectomías practicadas a mujeres en que se había utilizado dicho medicamento con

finalidad profiláctica^{377,381}. Su utilidad en la reducción de las infecciones postoperatorias está demostrada de manera incontrovertible en la literatura³⁷⁸⁻³⁸⁰.

Al finalizar la intervención, antes del cierre del abdomen, se dejan en la cavidad peritoneal 750 miligramos de este antibiótico, que también se absorbe bien a través de las serosas³⁸².

3.4. TECNICA ANESTESICA

Hemos practicado la anestesia combinando los efectos de tres fármacos: la ketamina, la xylazina y la clorpromazina. Con ello hemos logrado una anestesia profunda del animal, de unas tres o cuatro horas de duración, consiguiendo una buena relajación muscular y habiendo reducido la dosis que hubiéramos precisado si cada uno de los fármacos utilizados se hubiera administrado de manera individual, disminuyendo de esta manera los posibles efectos secundarios que cada uno de ellos posee y que, en algún caso, pueden llegar a ser de extrema gravedad (por ejemplo depresión respiratoria o bradicardia intensa). De manera muy esquemática, las

principales características de cada uno de estos fármacos son:

Ketamina: se trata de una sustancia análoga a la fenciclina, aunque de acción más rápida pero de menos duración que la de aquella³⁸³. Ejerce sus efectos interrumpiendo las vías de asociación cerebral, dejando intactos los sistemas reticular y límbico y deprimiendo el sistema tálamo-neocortical³⁸⁴. Es capaz de producir amnesia, catalepsia, analgesia somática profunda, y un importante aumento en el tono del músculo esquelético³⁸⁴. La dosis que hemos administrado fue de 30 mg./kg. de peso, por vía intramuscular, con lo que se produjo, en la mayoría de los casos, una posición de decúbito al cabo de tres a seis minutos de la administración del fármaco.

Xylazina: Es un sedante no narcótico, potente analgésico y un buen relajante muscular³⁸⁵. Sus efectos se empiezan a dejar sentir entre diez y quince minutos después de su administración. Es capaz de producir disminución de la frecuencia respiratoria, así como bradicardia intensa³⁸⁶ por lo que es imprescindible la administración previa de atropina para contrarrestar

dicho efecto³⁸³. Nosotros hemos utilizado una dosis de 1 mg./kg. de peso. Un cuarto de hora antes, administramos 0,05 mg./kg. de peso, por vía subcutánea, de atropina.

Clorpromazina: Aunque solo produce una analgesia suave su utilización previa al resto de fármacos administrados poco antes de la intervención (anestésicos, antibióticos, ciclosporina) disminuye la actividad motora y reduce la ansiedad de los animales produciendo un estado de indiferencia que nos ha resultado muy útil para el manejo prequirúrgico de aquellos³⁸³. La dosis que hemos administrado ha sido de 2 mg./kg. de peso por vía intramuscular, entre 30 y 45 minutos antes de la hora prevista para la intervención.

Finalmente, y tras el rasurado del animal y la desinfección de la zona abdominal, se ha completado la anestesia del animal mediante la formación de un habón cutáneo, en toda la zona donde se ha de practicar la incisión de la laparotomía, con unos cinco a diez mililitros de mepivacaína al 1% de concentración.