



## Primeras experiencias en anestesia para transplante hepático 1965-1980

### Early experiences of anesthesia for liver transplantation 1965-1980

J. Antonio Aldrete\*, Jesús Ernesto Rojas\*\*

Recibido: diciembre 15/2009. Aceptado: diciembre 22/2009

Ongoing advances in anaesthesiology have kept the speciality young through implementing new technologies in managing patients, in the search for the safest anaesthetic technique and that which has the least secondary effects. Of course, this has been due to anaesthesia currently managing very narrow therapeutic ranges having a great probability of secondary effects occurring when using different anaesthetic techniques (1-3).

Sometimes opportunity knocks at our door and rarely, we just run into it. This was the case with my experience with transplantation. The first two human liver transplants were done in 1963 when I was surgical resident rotating through the VA Hospital in Denver, Colorado, since much of my time was spent applying the newly developed form of CPR, I decided to go into anesthesia. I joined the transplant team in 1965, after my return from Anesthesia training in Cleveland, not because of any special aptitude but mostly because at times other colleagues were reluctant to participate in such prolonged and complicated operation. My clinical assignment was at National Jewish Hospital where only one thoracic or cardiovascular procedure was performed daily, so with time on my hands, I enrolled in the Master's degree program in Anesthesia-Pharmacology and began to work in some of the transplant laboratory studies and some projects of my own.

This came about by pure serendipity, since by some obscure connections, I found out that Thomas E.

Algunas veces las oportunidades golpean nuestra puerta y raras veces pasamos por ellas. Esta fue mi experiencia con los transplantes. Los primeros dos transplantes de hígado en humanos se hicieron en 1963 cuando Yo era un residente de cirugía rotando por el Hospital de Veteranos de Denver, Colorado; ya que mucho de mi tiempo lo pasaba aplicando la nueva forma desarrollada de Reanimación Cardiopulmonar, decidí entrar a anestesia. Me uní al grupo de transplantes en 1965 al regresar de mi entrenamiento en Anestesia en Cleveland, no por alguna aptitud especial sino porque en ocasiones otros colegas eran renuentes a participar en cirugías tan prolongadas y complicadas. Fui designado al hospital National Jewish donde solamente se hacía un procedimiento torácico o cardiovascular diariamente, y así con el tiempo en mis manos, entré en un programa de Maestría en Farmacología Anestésica y comencé a trabajar en algunos estudios de transplantología en el laboratorio y algunos otros proyectos propios.

Por algunas extrañas conexiones, pero más por casualidad, conocí que Thomas E. Starzl (figura 1), director del programa de transplantes, estaba interesado en reclutar un anestesiólogo que trabajara con el grupo. Me ofrecí voluntariamente para ese trabajo. Mi rango académico cambió de fellow a instructor.

\* MD. Anestesiólogo. Profesor emérito del Departamento de Anestesiología. Universidad de Alabama, Birmingham. *Arachnoiditis Foundation, Inc.*, Birmingham, AL. E-mail: [aldrete@arachnoiditis.com](mailto:aldrete@arachnoiditis.com)

\*\* MD. Anestesiólogo. Colombia

Starzl (figure 1), director of transplant program was interested in recruiting an anesthesiologist that would work with the transplant team. I volunteered for that job. My academic rank was changed from fellow to instructor.

The first two hepatic orthotopic (OTT) transplants had been performed in 1963(1), in toddlers affected with terminal biliary atresia, both died in the OR from uncontrolled hemorrhage, even when a femoral vein-axillary vein bypass was used (figure 2). The team returned to the lab and in 1965 began working again in patients.

The many hemodynamic, metabolic and immunological alterations that may occur during these interventions were only partially known to us, from experience in the laboratory. Up to then, in humans, the simultaneous interruption of the portal vein and the inferior vena cava had been considered lethal. The extent and severity of the coagulopathy in these patients had been predicted, but was not clearly understood, the mechanisms by which sudden changes of plasma electrolytes and causes of the metabolic acidosis were not fully appreciated. More so, the impact that the anesthetic agents, muscle relaxants and massive blood transfusions would have in the general condition of patients, with a badly diseased liver, that for a short while will be without a liver and finally the functional changes occurring in the recently transplanted organ were unknown. Little did I know that my prior experience with portal-cava shunts, open heart surgery and multiple trauma patients, although helpful, would not be comparable to liver transplantation, which main indications, at the time, are shown in table 1.

**Table 1.** Indications for liver transplant

|                            |
|----------------------------|
| Congenital biliary atresia |
| Post hepatitis cirrhosis   |
| Laennec's liver cirrhosis  |
| ¿Neoplasm?                 |
| Other (galactosemia)       |

Los dos primeros transplantes ortotópicos (TOT) se llevaron a cabo en 1963(1), eran dos niños afectados de atresia biliar terminal quienes murieron en la sala de cirugía por hemorragia incontrolable, a pesar del puente venoso fémoro-axilar (figura 2). El grupo regresó al laboratorio y en 1965 se reinició el trabajo con los pacientes.

La experiencia en el laboratorio nos dio solamente una visión parcial de las tantas alteraciones hemodinámicas, metabólicas e inmunológicas que ocurren en estas intervenciones. Hasta entonces en los humanos la interrupción simultánea del flujo sanguíneo en la vena porta y de la vena cava inferior se consideraba letal. La extensión y la severidad de la coagulopatía se había predicho, pero no estaba claramente entendida; tampoco no se apreciaban completamente los mecanismos de los cambios súbitos en los electrolitos plasmáticos y las causas de la acidosis metabólica. Pero más que eso, era desconocido el impacto de los agentes anestésicos, los relajantes musculares y las transfusiones masivas de sangre en la condición general de los pacientes con un hígado muy enfermo, que por un corto tiempo estaría sin él y finalmente los cambios funcionales que ocurrirían en el órgano recientemente transplantado. Poco conocía que mi anterior experiencia con los puentes porto-cava, la cirugía de corazón abierto y los pacientes con trauma múltiple, aunque útiles, no podrían compararse con el trasplante hepático, cuyas indicaciones para esa época se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1.** Indicaciones para el trasplante hepático

|                          |
|--------------------------|
| Atresia biliar congénita |
| Cirrosis post hepatitis  |
| Cirrosis de Laennec      |
| ¿Neoplasias?             |
| Otros (Galactosemia)     |

## CHANGES IN BLOOD GLUCOSE

OT # 3 survived nearly 24 hours after the operation and OTT #4, lived several days after the transplant. In OTT #5, while transferring the patient from the OR suite to the Pediatric ICU, we noticed in the elevator that a responsive patient, suddenly became unresponsive and hypotensive; blood samples taken upon arrival to the unit revealed a blood sugar level of 38 mg%; he awakened after receiving 4 ml of 10% dextrose<sup>2</sup>. From there on, we monitored blood sugar at least every two hours during and after the operation

## CLINICAL MONITORING

When we started, we monitored with an esophageal scope, a blood pressure cuff and a three lead EKG monitor(3). Initially we had a resident and some reluctant attending; frequently I came to help and relieve them; sometimes I had to do the cases by myself; as the other anesthesiologists were busy with emergencies. Gradually residents and fellows became more curious and later other faculty and fellows were specifically recruited for transplant anesthesia. Many of them came from other countries to learn our management to these cases.

## ARTERIAL HYPOTENSION

In the early stages of the operation, drops of blood pressure occurred from either excessive bleeding as the surgeons were opening the abdomen, cutting through abundant collateral vessels. Once in the peritoneal cavity, dislocation of the liver (figure 3), in order to dissect around the vena cava, reduced venous return eventually producing severe drops of blood pressure(2). Since we did not use bypass, during the anhepatic period, while the vena cava and the portal vein were clamped, marked hypotension developed, at this time. The main measure at hand was to replenish blood and fluids, as fast as we could. Soon we realized that in the absence of liver, citrate, the anticoagulant contained in bank blood, decreased myocardial contractility, which we learn to counteract it with calcium chloride<sup>4</sup> (figures 3 and 4).

## CAMBIOS EN LA GLICEMIA

El TOT # 3 sobrevivió cerca de 24 horas después de la operación y el TOT # 4, vivió varios días después del trasplante. En el TOT # 5, mientras se transfería el paciente de las salas de cirugía a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, apreciamos en el ascensor que un paciente que respondía, súbitamente se convirtió en un paciente que no respondía e hipotenso; las muestras sanguíneas tomadas al arribo de la unidad revelaron un nivel de glicemia de 38 mg%; despertó cuando recibió 4 c. c. de dextrosa al 10%<sup>2</sup>. A partir de este momento, monitorizábamos la glicemia por lo menos cada dos horas durante y después de la cirugía.

## MONITORÍA CLÍNICA

Cuando empezamos, monitorizábamos con un fonendoscopio esofágico, un tensiómetro aneroide y un monitor electrocardiográfico de tres derivaciones<sup>1</sup>. Inicialmente teníamos un residente y algunos profesores renuentes. Cuando los demás anestesiólogos estaban ocupados en las urgencias frecuentemente venía y los reemplazaba, en algunas ocasiones tenía que hacer los casos por mi mismo. Gradualmente residentes y fellows se fueron interesando y luego otros miembros del grupo docente y fellows fueron específicamente designados para la anestesia de trasplantes. Muchos de ellos vinieron de otros países y aprendieron el manejo de estos casos.

## HIPOTENSIÓN ARTERIAL

Al comienzo de la operación, las caídas de la presión arterial ocurrían por el sangrado excesivo cuando los cirujanos abrían el abdomen e iban a través de los abundantes vasos colaterales. Ya en la cavidad peritoneal ante la exposición del hígado (figura 3), con el fin de disecar alrededor de la vena cava, la reducción del retorno venoso eventualmente producía caídas severas de la presión arterial<sup>2</sup>. Como no usábamos puente durante el período anhepático, y mientras la vena cava y la vena porta estaban clampeadas, una marcada hipotensión se desarrollaba. La principal manera de manejar la hipotensión era infundir sangre y líquidos tan rápido como fuera posible. Muy pronto aprendimos que

Eventually in late 1967, after several attempts, with survivals of days and then weeks, in OT #8 (figure 3), we were able to cannulate the radial artery in an extremely ill, 2 year old patient with biliary cirrhosis and hepatoma; she had a short anhepatic period during which we were able to monitor arterial blood gases and to correct the metabolic acidosis. Also, by monitoring the arterial pressure continuously using an aneroid manometer, we were able to replenish blood loss and fluid deficit with a more objective guideline<sup>2</sup> (figure 4).

### **METABOLIC AND PLASMA ELECTROLYTE CHANGES**

In the lab and in the OR, we were able to establish the severity and the time of most likely occurrence of metabolic acidosis before, during and after the anhepatic period and attempted to correct it with  $\text{NaHCO}_3$  (4, 5). Occasionally hypernatremia occurred; in those cases, Tham was employed in its place<sup>2, 3</sup>. With the help of Jerry Aikawa, director of the laboratory, another metabolic alteration was found, when in some patients, immediately after opening of the clamps at the end of the anhepatic phase, ventricular arrhythmias were noted, along with hypokalemia (figure 5). Again we went back to the lab

la ausencia del hígado, el citrato y el anticoagulante contenido en la sangre del banco, disminuían la contractilidad miocárdica, la contrarrestamos con cloruro de calcio<sup>4</sup> (figuras 3 y 4).

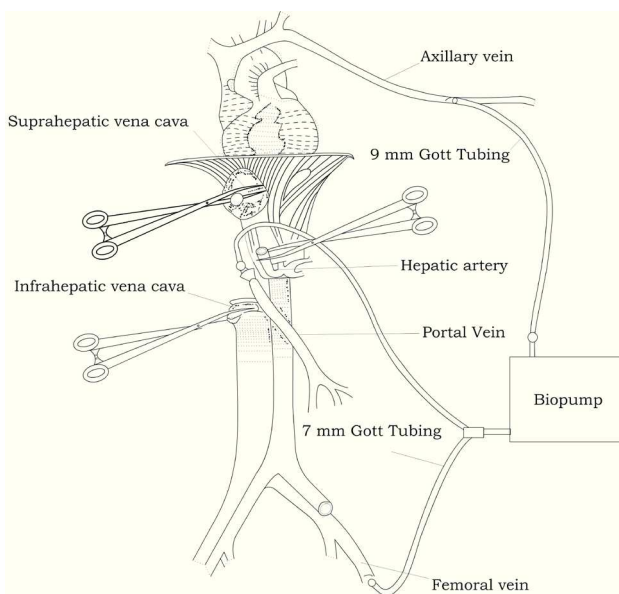
Eventualmente a finales de 1967 y después de varios intentos, con los sobrevivientes de días y luego semanas, en el TOT # 8 (figura 3), pudimos canular la arteria radial en un paciente de 2 años extremadamente enfermo con cirrosis biliar y hepatoma; ella tuvo un período anhepático muy corto en que fuimos capaces de monitorear los gases arteriales y corregir la acidosis metabólica. También monitorizando la presión arterial continuamente usando un manómetro aneroid, fuimos capaces de compensar la pérdida de líquidos y sangre con una guía más objetiva<sup>2</sup> (figura 4).

### **CAMBIOS METABOLICOS Y DE ELECTROLITOS PLASMATICOS**

En el laboratorio y la sala de cirugía, pudimos establecer la severidad y el momento en que ocurría la acidosis metabólica antes, durante y después del período anhepático y la intención de corregirlo con  $\text{NaHCO}_3$  (4, 5). Ocasionalmente ocurría hipernatremia y en estos casos se utilizó Tham para su corrección<sup>2, 3</sup>. Con el director del laboratorio Jerry Aikawa se encontró otra alteración metabólica; en algunos pacientes, inmediatamente después de soltar los



**Figure 1.** Thomas E. Starzl, M.D., Ph.D.



**Figura 2.** Puente veno-venoso usado en los primeros tres trasplantes

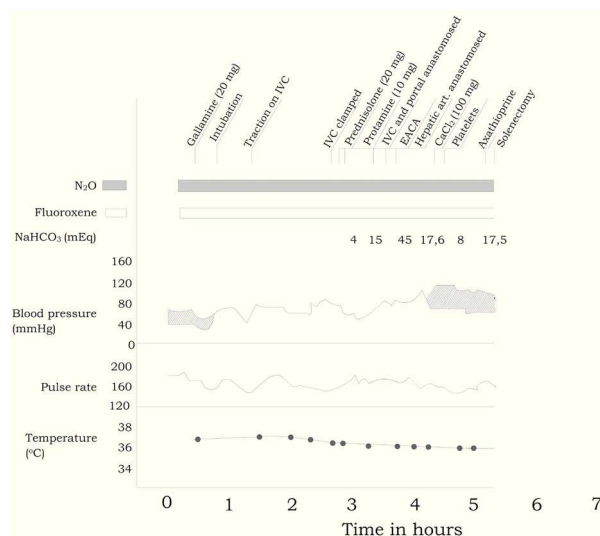
**Figure 2.** Venous ~ venous bypass used in the first three transplants..

and with the help of George Abouna, in pigs we found out that it was due to the low concentration of potassium in the perfusate used during the removal of the graft(5).

Having the opportunity to use an extraordinary and unique preparation (the anhepatic state), we measured in the recipient's diseased liver's the ability to metabolize lidocaine and then again when the newly transplanted organ had been revascularized having found that a well preserved organ, began to have at least some of its capabilities to metabolize some drugs, soon after its blood supply had been restored(6).

### CHOICE OF ANESTHETIC

We frequently debated the choice of the anesthetic, at the time explosiveness and toxicity were matters of concern. Of the available halogenated agents, we selected fluorexene, as the consensus was that inhalation agents were not metabolized in the body. Late in the decade we found out that methoxyflurane, fluorexene and enflurane underwent metabolism in the body. These surprising findings coincided with the initial popularity of large doses of morphine as anesthetic for cardiac surgery; by this time fentanyl, droperidol and butorphanol became gradually more popular and so we began to use them<sup>3</sup>. At times,



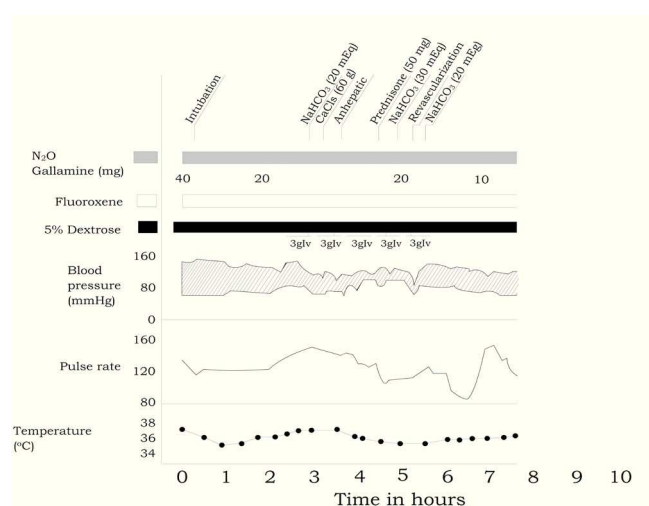
**Figura 3.** Trasplante hepático ortóptico # 8. Se dibujan las dosis de NaHCO<sub>3</sub>, CaCl<sub>2</sub>, EACA, Prednisolona y Protamina. También se muestran los signos vitales.  
**Figure 3.** Orthotopic liver transplant #8. dosages of NaHCO<sub>3</sub>, CaCl<sub>2</sub> EACA, Prednisolone and Protamine are depicted. Vital signs are also shown.

clamps al final de la fase anhepática, presentaron arritmias junto a hipokalemia (figura 5). De nuevo regresamos al laboratorio y con la ayuda de George Abouna, encontramos que en los cerdos esto era debido a la baja concentración de potasio en los líquidos que se usaban para perfundir al remover el órgano(5).

Teniendo la oportunidad de usar una preparación extraordinaria y única (en el período anhepático), medimos en el hígado enfermo del recipiente la habilidad de metabolizar lidocaína y de nuevo cuando el órgano nuevo transplantado se vascularizó habiendo encontrado que un órgano bien preservado, comienza a tener por lo menos algunas de sus capacidades para metabolizar algunas drogas, muy rápidamente inmediatamente después que la irrigación se ha restaurado(6).

### ESCOGENCIA DEL ANESTÉSICO

Frecuentemente debatimos la búsqueda del anestésico, la explosividad y la toxicidad fue algo que nos preocupaba. De los agentes halogenados con que contábamos, seleccionamos el flurexeno, ya que el consenso fue que este agente anestésico no se metabolizaba en organismo. Al final de esta década encontramos que el metoxiflurano, el flurexeno, y el enflurano se metabolizaban. Estos hallazgos sorprendentes coincidieron con la popularidad inicial



**Figura 4.** Trasplante hepático ortóptico # 19. Se muestra la administración de Dextrosa 5%, CaCl<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub> y Prednisona.  
**Figure 4.** Orthotopic liver transplant #19. Administration of 5% Dextrose, CaCl<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub> and Prednisone are depicted.



during the anhepatic phase, when the arterial pressure was barely palpable, the inhalation anesthetic was turned off. Since our monitoring devices were limited, few minutes later we asked the patient to open the eyes; most of time they were able to do so; that reassured us that the patient was neurologically responsive. Fortunately, none of them had recall, but some one began to insinuate that I “could keep a stone alive”. That reputation, right or wrong, has followed me through my carrier(7).

As we went along laboratory experience helped to solve the problems encountered in the operating room. This first long-term success rekindled the program and soon we were in OT #17, by then measuring and correcting changes of plasma electrolytes(8) (figure 6). Also we had a visiting coagulation expert Kurt Van Kaulla, from Germany who found out that if well preserved, the implanted graft soon began to produce clotting factors (figure 7). Moreover, he diagnosed fibrinolysis post multiple transfusions and advised how to treat it with aminocaproic acid and fresh plasma. Platelet infusions were also administered when the platelet count was found to be below 100,000.

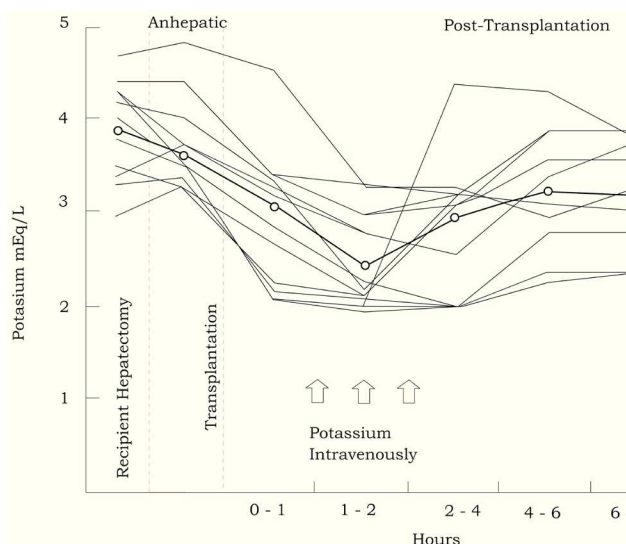
### PRESERVATION OF THE DONATED LIVER

A number of experiments were being done in the lab trying a variety of perfusing solutions attempting to find out the optimal perfusate. Mild and deep hypothermia were also tried. With the help from a brilliant navy surgeon, Larry Brettschneider who had experience in hyperbaric medicine, it was attempted to preserve and transport the donated liver in a hyperbaric chamber; needless to say the whole preservation set up was bulky and complicated. There were some inconsistent successes with the chamber; eventually in an ironic twist, the hard working lab assistant Paul Taylor, figured out that he could transport a donor's liver, from Denver General Hospital where most donors were located, to the University Hospital, in a picnic cooler. This simple approach is still used today.

Shortly after one year of the operation, we were saddened to find out that Julie Rodriguez' hepatoma had recurred and metastasized. We mourned that brave child from Pueblo, Colorado.

de las grandes dosis de morfina como anestésico en la cirugía de corazón; por esta época el fentanilo, el droperidol y el butorfanol se hicieron gradualmente más populares y así de esta forma se inició su uso<sup>3</sup>. En ocasiones, durante la fase anhepática, cuando la presión arterial se hacia casi imperceptible, el agente anestésico se cerraba. Ya que nuestros equipos de monitoría eran muy limitados, pocos minutos posteriormente les pedíamos a los pacientes que abrieran los ojos; la mayoría del tiempo estaban con capacidad de hacerlo; eso nos confirmaba que el paciente estaba neurológicamente íntegro. Afortunadamente ninguno de ellos tuvieron recuerdos, pero alguien llegó a insinuar que Yo “podría mantener viva una piedra”. Esa reputación errada o no, la he continuado a través de mi carrera(7).

En la medida que trabajábamos en el laboratorio este ayudó a resolver los problemas encontrados en las salas de cirugía. Este primer suceso de largo plazo inicial, reavivó el programa y muy pronto estábamos en el TOT #17, para ese entonces medíamos y corregíamos los cambios en los electrolitos plasmáticos(8) (figura 6). También tuvimos un visitante experto en coagulación, Kurt Van Kulla de Alemania, quien encontró que un injerto implantado bien preservado, rápidamente comenzaba a producir factores de coagulación (figura 7).



**Figura 5.** Cambios en el potasio en 10 cerdos con transplante hepático mostrando hipokalemia inmediatamente después del transplante corregido con infusión de KCl. La línea gruesa muestra los valores medios de cada toma.

**Figure 5.** Changes of serum K in ten pigs undergoing liver transplant showing hypokalemia soon after transplantation corrected by the intravenous infusion of KCl. The thick line shows the mean values at each sample period.

## OTHER ORGAN TRANSPLANTS

Today, there are different subspecialties for cardiac, liver, kidney, pancreas, lung and bone marrow transplants. At the time, the same group also performed all other organ transplants; by 1970, the team of the University of Colorado had performed 1000 kidney transplants(9); of which about half were from related donors in whom no serious anesthesia complication occurred<sup>10</sup>. Studies conducted on them determined what anesthetic agents were acceptable and determine that those muscle relaxants dependent of renal clearance for their elimination were to be avoided. We found out that hyperkalemia and hypermagnesemia, typical in patients of renal insufficiency, could be avoided if kidney dialysis could be performed the day before the operation(11).

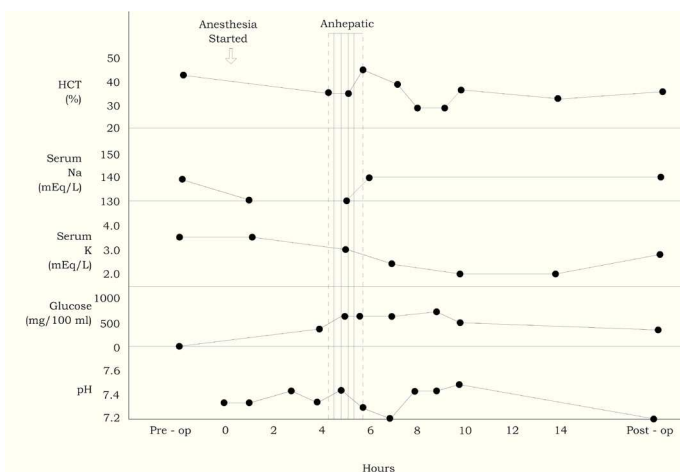
We also performed about 8 auxiliary liver transplants, implying that a new liver had to be implanted, leaving in place the diseased liver. These operations were not only technically difficult, but also attempts to close the peritoneal cavity containing two livers were, at times, insurmountable in spite of substantial dosages of muscle relaxants.

"Those were the days" when one transplant team selected the recipient and donor patients, did the

Además diagnosticó la fibrinólisis después de muchas transfusiones y aconsejó como tratarlas con ácido aminocapróico y plasma fresco. Las transfusiones de plaquetas también se administraron cuando el conteo era inferior a 100.000.

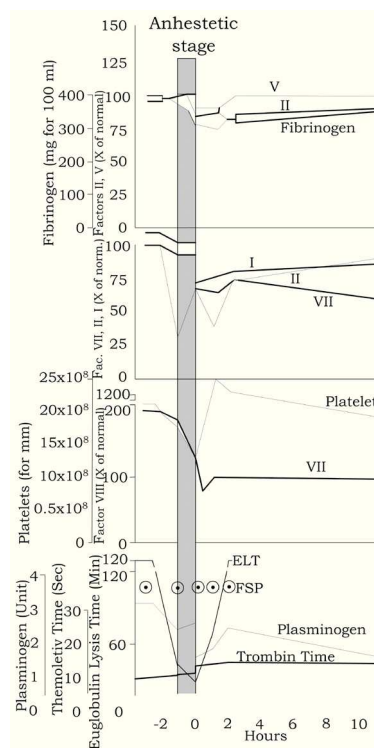
## PRESERVACIÓN DEL HÍGADO DONADO

Con el fin de encontrar la óptima, un gran número de experimentos se hicieron en el laboratorio buscando la solución de perfusión. También se trató la hipotermia media y la profunda. Con la ayuda de un brillante cirujano naval, Larry Brettschneider, quien tenía experiencia con la medicina hiperbárica, se intentó preservar y transportar el hígado donado en una cámara hiperbárica, no es necesario decir que toda la preservación era de tamaño exagerado y complicada. Hubo éxitos inconsistentes con esta cámara; en un cambio irónico el asistente de laboratorio Paul Taylor, se imaginó que podría transportar el hígado del donador, del hospital General de Denver donde la mayoría de los donadores se localizaban al Hospital Universitario en una nevera de picnic. Esta manera simple es usada actualmente. In mediatamente después de un año de la cirugía, encontramos tristemente que el hepatoma de Julie Rodríguez recurrió e hizo



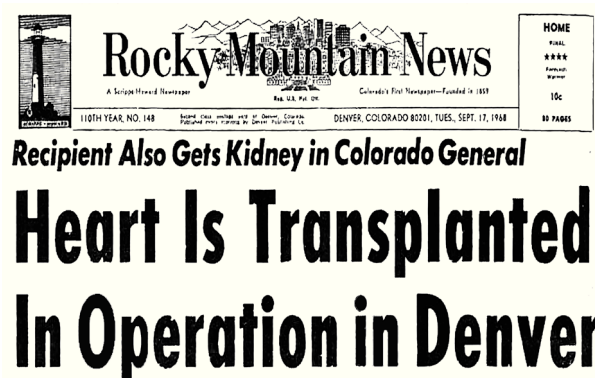
**Figura 6.** Cambios en los electrolitos séricos en el trasplante ortóptico # 17 antes, durante y después del estado anhepático.

**Figure 6.** Changes in serum electrolytes in OT Tx #17 before, during and after the anhepatic stage.



**Figura 7.** Cambios en los factores de coagulación y las plaquetas en el TOT # 9 demostrando una pronta recuperación después de la revascularización de un hígado bien preservado.

**Figure 7.** Changes in coagulation factors and platelets in Ot Tx #9 demonstrating prompt recovery after revascularization of a well preserved liver.



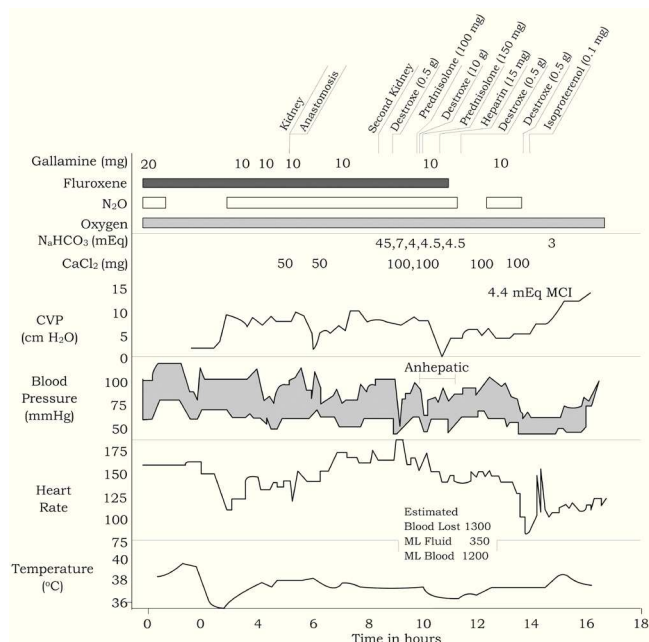
**Figura 8.** La historia en las noticias del día siguiente del primer trasplante corazón-riñón.

**Figure 8.** News story the next day after the first heart-kidney transplant.

tissue typing, measured all chemistries and blood work, determine the signs of rejection and accordingly prescribed the immunosuppressant agents available then (mostly corticosteroids and aziothiopine). We also watched, minute by minute, the patients recovery in whatever ICU they were placed.

#### OTHER ORGANS SIMULTANEOUS TRANSPLANTATION

We found peculiar that after spending six months with Norm Shumway in Stanford, Christian Barnard spent two months in Denver learning immunosuppression and from there on, went back to South Africa. Within months, in 1968, Chris performed the first heart transplant in the world. Needless to say that was “shocking” how a relatively unknown young surgeon had accomplished what others have prepared for years but not dare to do it in men. Like hundreds of other teams, we began preparing for our own cardiac transplant(12); when the potential recipient was identified, it was also noticed that he had some degree of renal failure. We performed first the heart transplant followed, in the same session, by the kidney transplant (figure 8); the patient survived several weeks. Few months later we performed a kidney and a liver transplant (figure 9) and later on, it was followed with the



**Figura 9.** Primer trasplante riñón-hígado.

**Figure 9.** First kidney-liver transplant.

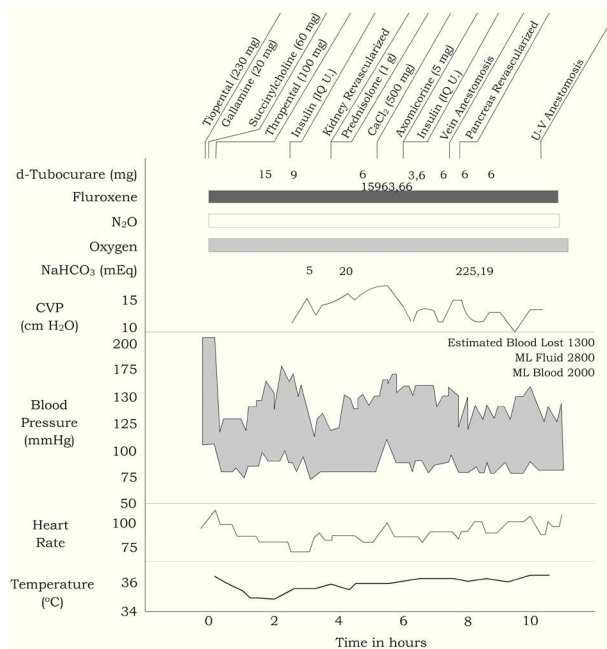
metástasis. Sentimos grandemente la muerte de esta valiente niña de Pueblo, Colorado.

#### OTROS TRANSPLANTES DE ÓRGANOS

Hoy hay diferentes especialidades para los trasplantes de corazón, hígado, riñón, páncreas, pulmón y médula ósea. En su tiempo, el mismo grupo también llevaba a cabo todos los otros trasplantes de órganos; alrededor de 1970, el grupo de la Universidad de Colorado llevó a cabo 1.000 trasplantes de riñón(9); de los cuales cerca de la mitad eran de parientes en quienes no ocurrían complicaciones anestésicas serias(10). Los estudios llevados a cabo determinaron que los agentes anestésicos eran aceptables y que los relajantes musculares que dependían de la eliminación renal se debían evitar. Encontramos que la hiperkalemia y la hipermagnesemia típicas de los pacientes con insuficiencia renal, se podían evitar si la diálisis se llevaba a cabo el día antes de la operación(11).

También llevamos a cabo 11 trasplantes hepáticos auxiliares, implicando que un nuevo hígado debería ser implantado dejando un lugar en el hígado enfermo. Estas operaciones no fueron solamente difíciles técnicamente, si no también los intentos de cerrar la cavidad peritoneal que contenía





**Figura 10.** Primer trasplante riñón-páncreas.  
**Figure 10.** First kidney-pancreas transplant.

transplantation of a kidney and a pancreas in a patient with advanced diabetes mellitus and renal insufficiency (figure 10). The patients lived several weeks; although it was obvious that the operations could be done simultaneously; however, rejection remained a problem.

### ORGAN PROCUREMENT AND PROTECTION OF THE DONOR

At one point in 1967, it became evident that we had to define when and how brain death should and could be declared in cadaver donors; together with surgeons and neurologists a simplified criteria was delineated(13) and from there on, it was used as a guideline until the Harvard criteria came out in print one year later. Interestingly enough, both were similar, though with emphasis on different end points. It was logical that to improve end results, the homeostatic preservation of the cadaveric donors was essential for kidneys, but even more so for livers. It became obvious that within the guidelines, the organs, while still in the donor, had to be protected and properly preserved during extraction, just before and during the avascular period. In most donors the brain injury produced some spasticity and nearly all had certain degree of hypother-

dos hígados, era en ocasiones insuperable a pesar de las grandes cantidades de relajante muscular.

“Aquellos eran los días” cuando el grupo de transplantes seleccionaba el paciente receptor y donados, hacía la tipificación de los tejidos, desarrollaba todo el trabajo químico y sanguíneo, determinaba los signos de rechazo y prescribía de acuerdo a lo que había, los agentes inmunosupresores (especialmente corticosteroides y aziotropina). También mirábamos minuto a minuto los pacientes que se recuperaban en cualquier UCI que se colocaran.

### TRANSPLANTE SIMULTÁNEO DE OTROS ORGANOS

Encontramos muy peculiar que después de pasar 6 meses con Norm Shumway en Stanford, Christian Barnard pasó dos meses en Denver aprendiendo inmunosupresión y de ahí regresó a Surafrica. En meses, en 1988, Chris llevó a cabo el primer trasplante de corazón en el mundo. No es necesario decirlo lo “impactante” que fue que un cirujano joven y desconocido haya llevado a cabo lo que otros habían preparado durante años y que no se habían atrevido a hacer en humanos. Como cientos de otros grupos, comenzamos a preparar nuestro propio trasplante cardíaco(12); cuando el potencial recipiente se identificó, también se avisó que tenía algún grado de falla renal. Llevamos a cabo el trasplante cardíaco seguido en la misma sesión del trasplante de riñón (figura8); el paciente sobrevivió algunas semanas. Algunas semanas después llevamos a cabo un trasplante de hígado y riñón (figura 9) y después, se siguió con un trasplante de riñón y uno de páncreas en un paciente con una diabetes mellitas avanzada y en insuficiencia renal (figura10). Los pacientes vivieron algunas semanas; aunque era obvio que las operaciones se podían hacer simultáneamente; sin embargo los rechazos permanecían como un problema.

### RESCATE DEL ORGANO Y PROTECCIÓN DEL DONADOR

En algún momento en 1967, llegó a ser evidente que teníamos que definir cuando y como debía

mia which made them shiver, frequently resulting in muscle rigidity; at times, this problem made it impossible for the surgical team to enter the abdominal cavity. We agonized about it, but decided to give muscle relaxants to facilitate removal of the organ. Similarly administration of vasoconstrictors to maintain the blood pressure could have been hazardous because of possible ischemia (dopamine was not available then); the decision was made to administer abundant volumes of crystalloids, overcome bradycardia with repeated doses of atropine and to improve myocardial contractility with judicious doses of calcium chloride intravenously.

The criteria for the declaration of brain death was employed in September of 1968, in an anesthesiology resident Dr. Andres Zahler, who had participated in several kidney and liver transplants and was fatally injured in an automobile accident. After several days, when it became evident that he was not salvageable, his parents proposed him as a possible donor. Few events could be as dramatic as the generous and moving gesture of the family of this young doctor who only few days before had cared for some of the patients himself(14). In the midst of this tragedy, the transplant operations that followed were dramatic.

### THE CHOICE OF ANESTHETIC

We were always debating what anesthetic agents were best for these operations; at the beginning we favored inhalation anesthesia, specifically with fluoroene<sup>2,3</sup>, because it was supposedly not metabolized; but as we learned about the liberation of fluoride from the hepatic metabolism of methoxyflurane, fluoroene and enflurane; this indication changed. At the end of the 1960's decade, these findings coincided with the enthusiasm for morphine anesthesia in cardiovascular surgery, as well as, the appearance of fentanyl, droperidol, butorphanol and other hypnotic agents such as diazepam and gamma-aminobutyric acid gave us some choices. Gradually we began to use them, first combined with inhalation agents, then mostly all intravenous. However, the consensus was that the inhalation anes-

ser declarada la muerte cerebral en los donantes cadavéricos; junto con los cirujanos y los neurólogos se delineó un criterio simplificado<sup>13</sup> y de allí en adelante, se usó como una guía hasta que apareció impreso, un año después, el criterio de Harvard. Es muy interesante ver que ambos eran similares, aunque con énfasis en diferentes puntos. Es lógico que para mejorar los resultados finales, la preservación homeostática de los donantes cadavéricos fue esencial para los riñones, pero aún más para los hígados. Era obvio que dentro de las guías, los órganos, mientras estaban en el donador, tenían que ser protegidos y preservados apropiadamente durante la extracción, exactamente antes y durante el período avascular. En la mayoría de los donantes la lesión cerebral producía alguna espasticidad y casi todos tenían cierto grado de hipotermia con la cual presentaban escalofrío, frecuentemente resultando en rigidez muscular; a veces, este problema hacía que a los cirujanos les fuera imposible entrar a la cavidad abdominal. Aunque nos preocupaba decidimos dar relajantes musculares para facilitar la remoción del órgano. De la misma forma la administración de vasoconstrictores para mantener la presión arterial podría ser peligrosa por la posible isquemia (no había dopamina en ese entonces); se tomó la decisión de administrar abundantes volúmenes de cristaloides, se controlaba la bradicardia con dosis repetidas de atropina y para mejorar la contractilidad se administraban dosis cuidadosas de cloruro de calcio intravenoso.

El criterio para declaración de muerte cerebral se empleó en el Dr. Andrés Zahler en septiembre de 1968, un residente de anestesiología quien participó en varios trasplantes de riñón e hígado y fue fatalmente herido en un accidente automovilístico. Después de varios días, cuando llegó a ser evidente que no era recuperable, sus padres lo propusieron como un posible donante. Pocos eventos pueden ser tan dramáticos y generosos como el gesto de la familia de este joven Doctor, quien solamente pocos días antes cuidaba por alguno de estos pacientes(14). En medio de la tragedia, las operaciones de trasplante que siguieron fueron dramáticas.

thetics did not have any more deleterious effect on the diseased liver to be removed. Usually due to hemodynamic instability, the concentration of the inhaled agents was considerably reduced in the post-revascularization period.

### IMMUNOSUPPRESSION

Since immunosuppressive agents were limited to corticosteroids and azathioprine other avenues were also explored; antilymphocytic globulin (ALG) was extensively used in kidney and liver recipients; as a matter of fact since it was injected just before surgery, and in some cases it was repeated three hours later, we found that in more than one occasion the esophageal temperature rose<sup>(15)</sup> during surgery (figure 11); this was at the time when malignant hyperthermia was being studied<sup>(16)</sup>; so we feared that it was in process in several cases, only to find out that was easily treated when we stopped warming the intravenous fluids. Cyclosporine was not available then.

Another method was lymphatic duct drainage that had to be done at the time of the transplant, frequently prolonging the operation for one or two hours more. Eventually the plasma proteins had to be replaced using large volumes of albumin, indeed an expensive modality.

### END POINT AND PROTAGONISTS

In 1969, the first in the world treatise on "Experience on Hepatic Transplantation" (17) was published. The chapter related to anesthesia and intraoperative care, in such treatise<sup>(3)</sup> and other publications (2, 5, 6, 8) became guidelines for other colleagues starting similar endeavors. I was promoted to Associate Professor at the University of Colorado.

Almost simultaneously, an experienced transplant surgeon, R.Y. Calne, began a liver transplantation program at Cambridge University, in the UK. They had similar results; J.V. Farman was the anesthesiologist involved with this team; he reported his experience later<sup>(18)</sup>.

Among the many surgical transplant surgeons with whom I had the pleasure to work in the lab and in the OR included Carl Groth (Sweden), John Homatas (Greece), George Abouna (Egypt), George

### LA ESCOGENCIA DEL ANESTÉSICO

Siempre estuvimos debatiendo cuales eran los mejores anestésicos para estas operaciones; al comienzo nos inclinábamos por la anestesia inhalatoria específicamente con flurexeno<sup>(2,3)</sup>, porque se suponía no tenía metabolismo; pero en la medida que supimos de la liberación de fluoruros a partir del metabolismo hepático del metoxiflurano, del flurexeno y del enflurano, esta indicación cambió. Al final de la década de los años sesenta, estos hallazgos coincidieron con el entusiasmo de la anestesia con morfina para la cirugía cardiovascular, así como la aparición del fentanilo, el droperidol, el butorfanol y otros agentes hipnóticos tales como el diazepam y el ácido gamma-aminobutírico, lo cual nos dio más alternativas. Gradualmente comenzamos a usarlos, primero combinado con los agentes inhalatorios, y posteriormente la mayoría con anestesia intravenosa total. Sin embargo, el consenso fue que los anestésicos inhalatorios no tenían más efecto deletéreo en el hígado enfermo que se iba a remover. Usualmente debido a la inestabilidad hemodinámica, la concentración del agente inhalado se redujo considerablemente en el período post-revascularización.

### INMUNOSUPRESIÓN

Aunque los métodos inmunosupresores se limitaban a los corticosteroides y la aziotropina otros fueron explorados; la globulina antilinfocítica (GAL) se usó extensivamente en los receptores de riñón e hígado; como en efecto sucedía se inyectaba antes de la cirugía, y en algunos casos se repetía tres horas después. Vimos que en más de una ocasión la temperatura esofágica se elevaba<sup>15</sup> durante la cirugía (figura 11); por esta época se iniciaba el estudio de la hipertermia maligna, así que se temió fuera el caso en varios pacientes, sin embargo con solo parar los líquidos calientes que se administraban se controló la subida de la temperatura. No se tenía la ciclosporina en ese tiempo.

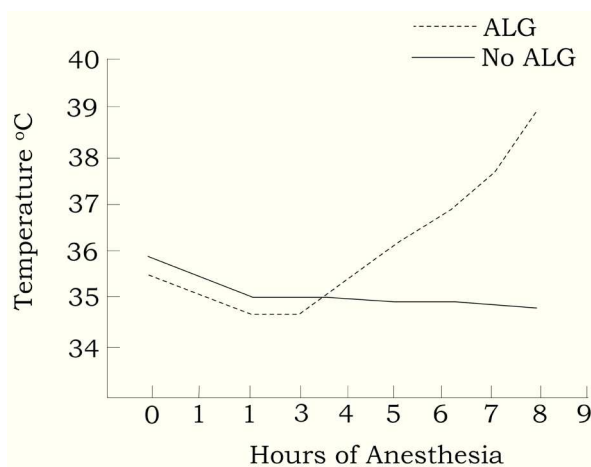
Otro método fue el drenaje del conducto linfático que debía ser hecho al tiempo del trasplante, frecuentemente prolongando la operación en una o dos horas más. Eventualmente las pro-

Pappas (USA), Tom Marchioro (USA), Bernard Serrou (France), Al Couburg (Germany), Charlie Putnam (USA), Charlie Halgrimson, and others, Most of them, if not all, went into other universities to develop their own transplant program. A senior anesthesia registrar, Jack O'Higgins from Bristol, U.K. spent two years working actively and productively with us, all of a sudden, from not having any one to even give me a break during some cases, anesthesiologists came from various universities and from different countries to work with our group.

In critical moments, Paul Taylor was there to help us, we could not have done it without him. He stayed with the team, became a faculty member in the 70's and a Transplant Coordinator later on; he is the typical example that in the USA, hard work, a good disposition and street wisdom can take special individuals to high places. He deserved it.

### COROLLARY

The tenacity of Tom Starzl, his extraordinary surgical technique, brilliant mind and untiring efforts made this achievement possible; his contributions to transplantation, hepatic surgery,



**Figura 11.** Cambios promedio de la temperatura esofágica en un grupo de pacientes que recibió globulina antilinfocítica exactamente antes y durante el trasplante (línea cortada) versus otro grupo que no recibió GAL (línea continua).  
**Figure 11.** Mean changes in esophageal temperature in a group of patients that received antilymphocytic globulin just before and during transplantation (interrupted line) versus another group that did not receive alg (continuous line).

teínas plasmáticas tenían que ser reemplazadas usando grandes volúmenes de albúmina, indudablemente una modalidad muy costosa.

### CONCLUSIONES Y PROTAGONISTAS

En 1969 se publicó el primer tratado en "La Experiencia en Trasplante Hepático"<sup>17</sup>. El capítulo relacionado con la anestesia y el cuidado intraoperatorio en dicho tratado<sup>3</sup> y otras publicaciones (2, 5, 6, 8) llegaron a ser las guías para otros colegas comenzando empresas similares. Fui promovido a Profesor Asociado en la Universidad de Colorado. Casi simultáneamente un cirujano experimentado, R. Y. Calne, comenzó un programa de trasplante hepático en la Universidad de Cambridge, en el Reino Unido. Tuvieron resultados similares; el anestesiólogo de este grupo era J. V. Farman; reportó su experiencia posteriormente (18).

Respecto a muchos cirujanos de trasplantes con quienes tuve el placer de trabajar en el laboratorio y en las salas de cirugía se incluyen a Carl Groth (Suiza), John Homatas (Grecia), George Abuna (Egipto), George Pappas (USA), Tom Marchioro (USA), Bernard Serrou (Francia), Al Couburg (Alemania), Charlie Putman (USA), Charlie Halgrimson y otros. La mayoría de ellos, si no todos, fueron a otras universidades a desarrollar su propio programa de trasplante. Un docente senior de Bristol, Reino Unido, Jack O'Higgins permaneció dos años trabajando activa y productivamente con nosotros, repentinamente de no tener alguien quien me releva



**Figura 12.** Vista del trasplante # 27.

**Figure 12.** Overseeing liver transplant #27.



and immunosuppression have been numerous and of great importance. More than four decades after the first liver transplantation in man, the operation is routine in many hospitals all over the world. Every single step has been improved and the survival rate of these patients gets higher every year. As a matter of fact it has replaced some palliative operations like hepatectomy, hepatic artery ligation, segmentectomies and porta-caval shunts, among others.

My participation within the transplant team (figure 12), allowed us to solve jointly, some of the intricacies of this complex operations, usually performed in dying patients. There are many more anecdotes about this epic that also need to be told. The question is why now? Like in many other surgical advances, anesthesia played an important role in the success of liver transplantation; without doubt, the main protagonist was Tom Starzl, a major personality in the medical world of the second half of the 20<sup>th</sup> Century. Like many other innovations, in Medicine, the development of liver transplantation was not easy; in addition to the technical, tissue typing, metabolic and rejection problems, there were many other colleagues who opposed it vehemently, for various reasons. Some claimed it was unethical, others felt that it was too expensive, that the cases were too long and that the resources allocated to this project were taken away from other

para un descanso durante los casos, vinieron anestesiólogos de varias universidades y de diferentes países a trabajar con nuestro grupo.

En momentos críticos Paul Taylor estuvo para ayudarnos, no lo hubiéramos podido hacer sin él. Permaneció con el grupo, llegó a ser un miembro en los setentas y un Coordinador de Trasplantes posteriormente; él es el típico ejemplo de que en los Estados Unidos de Norteamérica, el trabajo duro, una buena disposición y la sabiduría común hace llegar a los individuos a lugares altos. El lo merecía.

### COROLARIO

La tenacidad de Tom Starzl, su técnica quirúrgica extraordinaria, su mente brillante y su incansable capacidad de trabajo hicieron que este logro fuera posible, sus contribuciones a los trasplantes, la cirugía hepática, y la inmunosupresión han sido numerosas y de gran importancia. Después de más de 4 décadas del primer trasplante hepático en el hombre, la operación es rutina en muchos hospitales en todo el mundo. Cada paso individual ha sido mejorado y la sobrevivencia de estos pacientes es más grande cada día. Ha reemplazado otras cirugías paliativas como la hepatectomía, la ligadura de la arteria hepática, las segmentectomías y los puentes porto-cava, entre otros.

Mi participación dentro del grupo de trasplante (figura 12), nos permitió resolver en conjunto, algunas de las complejidades de estas operaciones, usualmente llevadas a cabo en pacientes moribundos. Hay muchas más anécdotas acerca de lo épico que se deben decir. El asunto es ¿por qué ahora? Como muchos otros avances quirúrgicos, la anestesia jugó un papel importante en el éxito del trasplante hepático; sin duda, el mayor protagonista fue Tom Starzl, una personalidad importante en el mundo médico de la segunda mitad del siglo 20. Como muchas otras innovaciones en medicina, el desarrollo del trasplante hepático no fue fácil; agregado a lo técnico, la tipificación de los tejidos, los problemas metabólicos y el rechazo, hubo muchos colegas que se oponían con vehemencia por varias razones. Algunos alegaban que era antiético, otros sentían que era demasiado costoso, o que los casos eran demasiado largos y que los recursos que se empleaban eran tomados de otros proyectos. Otros lo que te-



**Figura 13.** Recorte de periódico mostrando el primer sobreviviente de trasplante hepático.  
**Figure 13.** Newspaper clipping showing the first survivors of liver transplantation.

projects. In others, it was plain envy, as they watched us fail and succeed. And by succeeding more, Starzl not only showed that it could be done, but that perseverance and high quality standards almost always lead to good deeds and triumphs. My participation in this wonderful scientific saga was a fortunate journey(19, 20) that gave me a once in a life time opportunity. Just recently, I found copies of the anesthetic records of most of these procedures; indeed an invaluable resource and treasure that had been kept in my archives for over three decades. An early newspaper clipping implied that the operation would eventually succeed (figure 13). Included is how we entered a path never walked before and together learned what happens when a new life-saving operation is introduced. This is how, in the 1960's we dealt with this challenge.

nían era completa envidia al ver nuestras fallas y sucesos. Y teniendo mayor éxito, Tom Starzl no solamente mostró que se podía hacer, sino que la perseverancia y los estándares de alta calidad casi siempre llevan a buenos hechos y triunfos. Mi participación en este maravillosa saga fue un evento afortunado(19, 20) que me dio una oportunidad en la vida. Hace poco encontré copias de los informes de anestesia de la mayoría de estos procedimientos; indudablemente una fuente invaluable y un tesoro que lo he mantenido en mis archivos por más de tres décadas. Un recorte de periódico de la época decía que la operación sería eventualmente un suceso (figura 13). Hemos mostrado como entramos en un camino que nunca se había transitado antes y juntos aprendimos que pasa cuando una nueva cirugía se introduce para salvar vidas. Así fue como en los años sesentas enfrentamos este reto.

## REFERENCIAS

1. Starzl TE: The puzzle people: Memoirs of a transplant surgeon. University of Pittsburgh Press. Pittsburgh and London. 1987, PP. 172, 187, 218.
2. Aldrete JA, Levine DS, and Gingrich TF: Experiences in anesthesia for liver transplantation. *Anesth Analg* 48: 802-814, 1969.
3. Aldrete JA: Anesthesia and Intraoperative Care. In: Experience in Hepatic Transplantation. Ed.: Starzl TE. WB Saunders Co., Philadelphia, 1969, Chapter VII, pp. 83-111.
4. Serrou B, Coburg AJ, Abouna GM, Aldrete JA: Hemodynamic and metabolic stability after total hepatectomy in the dog. *Int Surg* 55: 235-242, 1971.
5. Abouna GM, Aldrete JA, Starzl TE: Changes in serum potassium and pH during clinical and experimental liver transplantation. *Surgery* 69: 418-426, 1971.
6. Aldrete JA, Homatas J, Boyes RN, et al: Effects of hepatectomy on the disappearance of lidocaine from the blood of dog and man. *Anesth Analg* 49:687-690, 1970.
7. MacMartin-Klobuchar C; Pioneering anesthesiologist continues to shape his field. *Anesthesiology News* Jan 2005:25.
8. Aldrete JA, O'Higgins JW, Pearson JR et al: Serum magnesium changes during organ transplantation. In 1st Int Symposium on magnesium Deficits in Human Pathology. Soc Gen Des Eaux Minerales de Vitel. 1973:431-433.
9. Aldrete JA, Daniel W, O'Higgins JW, et al.: Analysis of anesthetic-related morbidity in human recipients of renal homografts. *Anesth Analg* 50: 321-329, 1971.
10. Aldrete JA, Swanson JT, Penn I, et al.: Anesthesia experience with living renal transplant donors. *Anesth Analg* 50: 169-174, 1971.
11. Aldrete JA, O'Higgins JW, Starzl TE: Changes of serum potassium during renal homotransplantation. *Arch Surg* 101 82-84, 1970.
12. Aldrete JA, Pappas G: Anesthetic implications for simultaneous cardiorenal transplant. *Anesth Analg* 48: 928-932, 1969.
13. Aldrete JA, Swanson JT, Penn I et al: Anesthesia experience with living renal transplant donors. *Anesth Analg* 50:169-174, 1971. 13. Available upon request, JAA
14. Aldrete JA, Zahler A, Aikawa JK: Prevention of succinylcholine-induced hyperkalemia by magnesium sulfate. *Canad Anawesth Soc J* 1970:17:477-484.
15. Aldrete JA, Clapp HW, Starzl TE: Body temperature changes during organ transplantation. *Anesth Analg* 49: 384-388, 1970.
16. Aldrete JA, Padfield A, Solomons CC et al: Possible predictive tests for malignant hyperthermia during anesthesia. *JAMA* 215: 1465-1469. 1971.
17. Starzl TE: Experience in hepatic transplantation. W.B. Saunders Co. Philadelphia 1969.
18. Farman JV, Mason SA, Samule JR: Anaesthetic and metabolic problems of liver transplantation. Communication. Annual meeting of the Association of Anaesthetists of GB and Ireland, London, 1970.
19. Aldrete JA: Those patients in the transplant Unit. In *The Human Factor*. J. A. Aldrete (ed). Edit. Alfíl, Mexico. 2004:pp. 121-124.
20. Aldrete JA: Walking unknown paths toward a milestone. In *The Human Factor*, J A. Aldrete (ed) Edit. Alfíl, Mexico. 2004:pp. 131-134.