

## TRASPLANTE RENOPANCRATICO

## EXPERIENCIA INICIAL EN UN CENTRO DE TRASPLANTE EN ARGENTINA

SUNG HO HYON, ROSANA GROPPA, JUAN PEKOLJ, CARLOS GIUDICE, ALBERTO DOMENECH, LEON LITWAK,  
LAURA BARCAN, LUIS GROSEMBACHER, SALOMON ALGRANATI, PABLO ARGIBAY

*Programa de Trasplante Renopancreático, Hospital Italiano de Buenos Aires*

**Resumen** Luego de más de 10 000 casos comunicados en todo el mundo hasta 1998, el trasplante simultáneo de páncreas y riñón se ha establecido como una práctica clínica segura y probablemente constituya el mejor tratamiento existente para la diabetes mellitus con nefropatía terminal. Presentamos nuestros resultados de 12 trasplantes pancreáticos (8 vascularizados y 4 de islotes), realizados en pacientes diabéticos insulino-dependientes. Once de ellos recibieron simultáneamente un riñón. Uno requirió un retrasplante renal. Todos los páncreas vascularizados se implantaron en forma intraperitoneal, con anastomosis a los vasos ilíacos y drenaje exócrino a la vejiga. La sobrevida a un año para paciente, páncreas vascularizado y riñón fue de 86%, 86% y 71% respectivamente. Todo están libres de insulina y diálisis; el receptor de mayor sobrevida lleva 37 meses. Los islotes se obtuvieron de donantes cadavéricos únicos y se trasplantaron en el peritoneo, por vía laparoscópica, sin procesos previos de cultivo ni purificación (islotes equivalentes por paciente:  $3 \times 10^5$ ,  $4 \times 10^5$ ,  $1 \times 10^6$  y  $5 \times 10^5$ ). Ninguno de los receptores de islotes quedó libre de insulina pero redujeron sus requerimientos en aproximadamente 40%, con mejor control metabólico (promedio HbA1c pretrasplante  $9.4 \pm 1.8$  vs  $7.9 \pm 1.6$  postrasplante). Un injerto renal se perdió en este grupo por trombosis venosa. El trasplante renopancreático ofrece al paciente diabético en insuficiencia renal terminal la doble posibilidad de independizarse de la diálisis y del uso de insulina exógena. Los resultados funcionales con el páncreas entero son mejores que con islotes. Sin embargo, para aquellos pacientes diabéticos que no son aptos para recibir un páncreas vascularizado, el trasplante celular puede mejorar el metabolismo de los carbohidratos exponiendo al paciente a riesgos quirúrgicos mínimos.

**Abstract** *Kidney and pancreas transplantation. Initial experience at a single transplant center in Argentina.* After more than 10,000 cases reported all over the world until 1998, simultaneous kidney and pancreas transplantation has become a safe clinical practice, and it may probably represent the best treatment available for diabetic patients in end-stage renal disease. Here we present our results after 12 cadaveric pancreas transplants (8 whole organ, and 4 islet transplants), performed on insulin-dependent diabetic patients. Eleven of these patients received a kidney simultaneously, and one of them required a kidney retransplantation. All vascularised pancreatic grafts were positioned intraperitoneally, anastomosed to the iliac vessels, and bladder drained. One year patient, whole pancreas, and kidney survival rates were 86%, 86% and 71%, respectively. All of these patients remain insulin and dialysis-free, the longest for 37 months. Islets for transplantation were obtained from single cadaveric donors. Fresh, unpurified cells were transplanted intraperitoneally by laparoscopy (equivalent islet yields:  $3 \times 10^5$ ,  $4 \times 10^5$ ,  $1 \times 10^6$  and  $5 \times 10^5$ ). None of the islet recipients resulted insulin-independent but they all reduced daily requirements in about 40%, with better metabolic control (mean HbA1c pretransplant  $9.4 \pm 1.8$ , vs  $7.9 \pm 1.6$  posttransplant). One kidney graft was lost due to venous thrombosis. Simultaneous kidney and pancreas transplantation offers the diabetic patient in end-stage renal disease a chance of independence both from dialysis and exogenous insulin. Whole pancreas transplantation has better functional outcome than islet transplantation. Nevertheless, for those diabetic patients who do not meet the criteria to receive a vascularised graft, pancreatic cells may still improve carbohydrate metabolism with minor surgical risk.

**Key words:** diabetes mellitus, insulin-dependent, diabetic nephropathies, kidney transplantation, pancreas transplantation

La diabetes mellitus afecta en la Argentina entre el 6 y el 7% de la población. Cerca de una cuarta parte de

los 2.3 millones de diabéticos que existirían en nuestro país, utiliza insulina exógena como parte de su tratamiento, y aproximadamente un 10% de ellos, los diabéticos insulino-dependientes, no pueden sobrevivir sin el aporte de esta hormona. Si bien el descubrimiento de la insulina por Banting y Best en 1921-1922<sup>1</sup> ayudó a salvar millones de vidas, no se ha podido evitar hasta el momento la aparición de las complicaciones alejadas de

Recibido: 10-V-1999

Aceptado: 28-IX-1999

**Dirección postal:** Dr. Pablo F. Argibay. Servicio de Cirugía General, Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450, 1181 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11)4958-2200

E-mail: pargiba@hitalba.edu.ar

la diabetes. Estas incluyen la retinopatía, causante de ceguera, la neuropatía y la vasculopatía, que llevan a la amputación de miembros y aumentan el riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares, y la nefropatía terminal, que invariablemente conduce a los pacientes a diálisis<sup>2</sup>. Esta última complicación es particularmente grave, ya que la diabetes es la patología que más muertes causa en diálisis, comparada con cualquier otra enfermedad<sup>3,4</sup>. La supervivencia estimada a 5 años de un diabético que dializa es inferior al 50%.

Pese a los esfuerzos científicos puestos en el tema, no existe hasta el momento ningún método artificial que haya logrado emular la respuesta fisiológica de secreción de insulina de acuerdo a las variaciones de la glucosa en plasma. Por otro lado, las terapias insulínicas intensificadas demandan del enfermo un estricto control de la glucemia, con varias determinaciones en el día, y correcciones oportunas con insulina exógena. De esta manera se logró reducir la incidencia de episodios de hiperglucemia y la aparición de complicaciones alejadas de la diabetes<sup>5,6</sup>. Sin embargo, estas terapias se asocian a una pobre calidad de vida y a un incremento de los episodios de hipoglucemia, especialmente peligrosos para los pacientes que carecen de la capacidad de advertir los prodromos que anticipan estas crisis.

Sólo el trasplante de páncreas ha sido capaz de restituir la regulación fisiológica del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes diabéticos. El páncreas puede ser trasplantado de acuerdo a dos modalidades: como órgano entero y como islotes de Langerhans. De estas dos formas, el trasplante de páncreas entero tiene mayores probabilidades de lograr insulino-independencia (86

vs 11% a un año)<sup>7,8</sup>. Sin embargo, por tratarse de un trasplante vascularizado, es necesario que el receptor cuente con vasos adecuados para la confección de las anastomosis. Debido a que muchos diabéticos en etapas avanzadas de su enfermedad presentan aterosclerosis de los grandes vasos, el trasplante de páncreas entero presenta limitaciones en su indicación. Por otro lado, el trasplante de islotes pancreáticos no requiere anastomosis vasculares y puede ser practicado aun en pacientes con alto riesgo operatorio, porque de ser necesario, puede realizarse bajo anestesia local.

El objetivo de este trabajo es presentar la experiencia clínica del Hospital Italiano de Buenos Aires en trasplante renopancreático, tanto en la modalidad de órgano entero, como en la de islotes de Langerhans, indicado como terapéutica para pacientes diabéticos insulino-dependientes con nefropatía terminal.

## Material y métodos

### Receptores

Los criterios de inclusión utilizados para considerar un paciente como candidato a trasplante simultáneo de páncreas y riñón fueron. a) edad entre 25 y 45 años, y b) diabetes mellitus tipo 1 (insulino-dependiente, ratificado por ausencia de secreción de péptido-C).

Se excluyeron los pacientes con función renal conservada (clearance de creatinina > 30 ml/min) y/o falta de aceptación o comprensión de la complejidad del procedimiento y de los cuidados necesarios durante el período posterior al trasplante.

Los pacientes incluidos como candidatos se seleccionaron de acuerdo a un algoritmo (Fig. 1), con el fin de determinar la

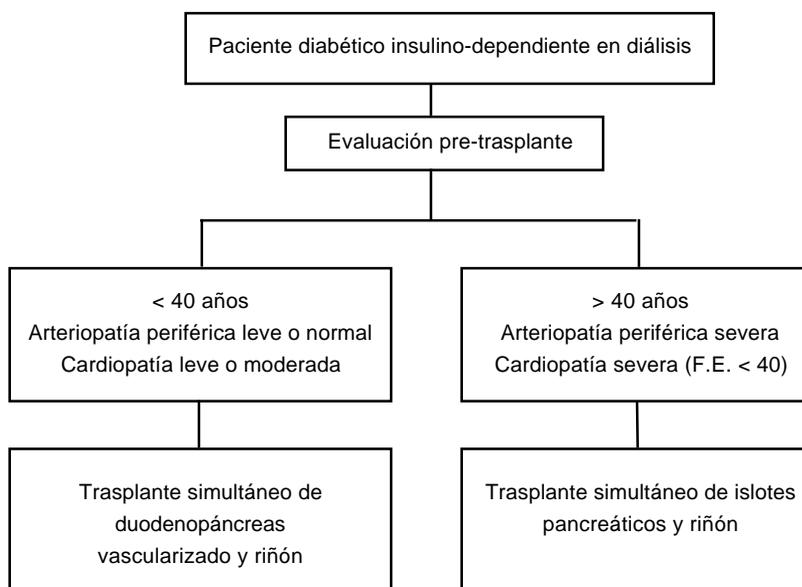


Fig. 1.— Algoritmo de selección de pacientes para trasplante de páncreas vascularizado o islotes de Langerhans. F.E., fracción de eyección

modalidad de trasplante de páncreas más adecuado para cada caso (vascularizado o celular).

Desde octubre de 1994 hasta noviembre de 1998 fueron trasplantados en el Hospital Italiano de Buenos Aires 12 pacientes (5 mujeres y 7 hombres). Once de ellos, quienes se encontraban en diálisis, recibieron simultáneamente un injerto renal. El paciente restante era portador de un trasplante renal previo. En 8 de los 12 casos se utilizó páncreas entero y en 4 casos se trasplantaron islotes. La edad promedio de los receptores fue de  $35.4 \pm 5.2$  años para páncreas entero, y de  $44 \pm 3.2$  años para islotes. El tiempo promedio en diálisis antes del trasplante fue de  $27.4 \pm 14.8$  meses para los receptores de páncreas entero y de  $11 \pm 8$  meses para islotes.

#### *Donantes*

El promedio de edad de los donantes para páncreas vascularizado fue de  $28 \pm 10.6$  y de  $39.8 \pm 6.6$  años para islotes. El mismatch entre el HLA (Antígeno Leucocitario Humano), del donante y el receptor fue de  $4.7 \pm 0.8$  para páncreas entero, mientras que para islotes fue de  $4.5 \pm 1.0$  sobre un máximo posible de 6. En todos los casos, el crossmatch de anticuerpos del receptor contra el donante fue negativo.

Todos los operativos de trasplante fueron coordinados por los distintos organismos oficiales de distribución: INCUCAI, CUCAIBA, Crai-Norte y Crai-Sur. Tanto el páncreas como el riñón se obtuvieron del mismo donante cadavérico, en procedimientos de ablación multiorgánica que incluyeron además el hígado y el corazón, y en algunos casos también los pulmones. Se aceptaron solamente donantes en condiciones óptimas de mantenimiento hemodinámico, infectológicamente aptos, y de quienes se descartaron específicamente antecedentes de diabetes, pancreatitis, cirugías de la región pancreática y traumatismo pancreático<sup>9</sup>.

#### *Cirugía en el donante*

Se utilizó la técnica de ablación multiorgánica, que coordina los requerimientos de diferentes equipos de trasplante (cardíaco, pulmonar, hepático, pancreático, renal, intestinal, etc)<sup>10</sup>. Por laparotomía mediana xifopubiana se ingresó en la cavidad abdominal y luego de una inspección minuciosa para descartar patologías que hubiesen contraindicado la ablación (tumores, traumatismos, malformaciones, etc), se disecaron y repararon la aorta abdominal en el tramo comprendido entre las arterias renales y la bifurcación de los vasos ilíacos por un lado, y la vena mesentérica inferior o la vena porta por el otro. Este paso tuvo como objetivo la preparación de los grandes vasos para colocar las cánulas de infusión para las soluciones de preservación. A continuación se disecó y se dejó reparada la arteria aorta a nivel de su ingreso abdominal, justo por detrás del esófago. Luego se disecaron prolijamente las estructuras del hilio hepático identificando la arteria hepática, la vena porta, el conducto biliar y la arteria esplénica. En todos los casos se descartó la presencia de variantes anatómicas vasculares, especialmente la existencia de una arteria hepática derecha naciendo de la mesentérica superior, o de una arteria hepática izquierda emergiendo de la coronaria estomacal. El tiempo pancreático propiamente dicho consistió en acceder a la trascavidad de los epiplones a través del epiplón mayor, disecar el duodenopáncreas por maniobra de Vautrin-Kocher, y separar el páncreas de las estructuras vecinas seccionando y ligando cuidadosamente para evitar futuras fistulas linfáticas, fistulas pancreáticas y hemorragias. El páncreas se ablacionó en unidad con el duodeno, ya que el drenaje de la secreción exocrina del páncreas en el receptor sería a través de una anastomosis entre la segunda porción duodenal y la vejiga.

Durante toda la cirugía se evitó la manipulación directa del páncreas para no causar lesiones del parénquima. Una ayuda importante fue la utilización del bazo como "manija" para movilizar el páncreas en diferentes direcciones, de acuerdo a las necesidades de la operación.

La perfusión de los órganos in situ se realizó con soluciones de preservación enfriadas a 4°C. Se utilizó Solución de Belzer (solución UW), por la cánula aórtica y solución de Ringer lactato por la cánula portal. Luego de pasar 1 litro de estas soluciones se ocluyó la arteria esplénica para evitar el lavado excesivo y la edematización del páncreas<sup>11</sup>. Con el fin de prevenir la congestión del órgano se verificó que el drenaje venoso se encontrara perfectamente permeable.

Una vez lavados y enfriados los órganos, se completó la disección del hilio hepato-pancreático y se separaron las estructuras que acompañarían al hígado por un lado y al duodenopáncreas por el otro. De esta manera se ablacionó el páncreas preservando la porción proximal de la arteria mesentérica superior y la arteria esplénica seccionada quedando dos pedículos arteriales para la revascularización. La vena porta se seccionó a nivel del borde superior del páncreas, tratando de preservar por lo menos 1 cm desde la unión esplenomesaraica.

La operación se completó con la nefrectomía bilateral y la obtención de los segmentos de arteria y vena ilíacas, necesarias para la reconstrucción vascular del páncreas.

#### *Cirugía de banco (back-table surgery)*

Esta fase del trasplante se practicó fuera de la cavidad abdominal del donante, sobre una mesa quirúrgica auxiliar. Tuvo 3 objetivos: a) liberar el páncreas de todo el tejido fibro-adiposo circundante, preservando en todo momento la integridad de la cápsula para evitar futuras fistulas; b) preparar el segmento de duodeno para la anastomosis con la vejiga; y c) reconstruir los pedículos arterial y venoso. Para reconstruir la arteria se utilizó el segmento en "Y" obtenido del donante (la aorta en su bifurcación ilíaca), y se realizó un anastomosis término-terminal entre uno de los brazos y la arteria mesentérica superior, y otra entre el segundo brazo y la arteria esplénica del injerto pancreático. De esta manera, quedó una "Y" invertida con un pedículo único libre para la anastomosis con la arteria del receptor. Con respecto a la vena porta, en ningún caso fue necesario prolongarla con el segmento de vena cava inferior que se había traído del mismo donante<sup>12</sup>.

#### *Cirugía en el receptor*

Ambos órganos fueron implantados en forma intraperitoneal a través de una incisión mediana supra-infra umbilical. Mientras se realizaba la cirugía de banco del páncreas, se colocó el riñón en la fosa ilíaca izquierda suturando la vena y la arteria renales del injerto a la vena ilíaca externa y a la arteria ilíaca primitiva del receptor, respectivamente. El uréter se abocó a la vejiga.

El páncreas se colocó en la fosa ilíaca derecha, suturando la vena porta del injerto a la vena ilíaca externa, y la arteria pancreática reconstruida a la arteria ilíaca primitiva del receptor. Finalmente, el duodeno se abocó a la vejiga para permitir el drenaje de la secreción exocrina del páncreas<sup>13</sup>.

#### *Aislamiento de islotes*

Los islotes fueron obtenidos por digestión enzimática con colagenasa P (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, EE.UU.), o Liberase (Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana, EE.UU.), utilizando el método semiautomático descrito por Ricordi y cols.<sup>14</sup> Todo el procedimiento se llevó a cabo en condiciones de esterilidad, dentro de una campana de flujo laminar.

La colagenasa preparada en HBSS (Solución salina de Hanks, 1.5 mg/ml), se inyectó en el páncreas a través del conducto de Wirsung (2 ml/g de tejido) para provocar la distensión del órgano y favorecer un óptimo contacto de la enzima con el tejido acinar, que es el sector por donde comenzaría la digestión. A continuación se colocó el páncreas dentro de la cámara de Ricordi, se ajustó la temperatura de todo el circuito a 37°C y se dio comienzo a la digestión haciendo recircular la enzima. Cada 5 minutos al principio, y cada 2 minutos después, se tomaron sucesivas muestras de la suspensión de células a la salida de la cámara con el objeto de evaluar la progresión de la actividad enzimática. Estas muestras se tiñeron en fresco con ditizona y se observaron bajo microscopía óptica (250x), con fondo negro y luz lateral. De esta manera fue posible distinguir los islotes de los acinos, gracias a que la ditizona tiene la propiedad de teñir el zinc de la insulina. Cuando aproximadamente el 50% de los islotes se observaron "libres" del tejido acinar, se frenó la recirculación y se comenzó la desactivación de la enzima mediante el enfriado del circuito y la dilución de la enzima por agregado de HBSS sin colagenasa. Todo el material digerido se centrifugó y recolectó hasta obtener una suspensión final de islotes, de la cual se tomaron alícuotas para la cuantificación de los mismos.

#### Cuantificación de los islotes

Se utilizó un sistema computarizado de análisis celular<sup>15</sup>. Este sistema permitió visualizar los islotes en un monitor para calcular primero la cantidad total de los mismos (método dilucional), realizar luego mediciones de diámetros, y finalmente determinar el número de los mismos, equivalentes a islotes de 150 µm de diámetro (número IE).

#### Trasplante de islotes

La suspensión final de islotes preparados en el laboratorio de aislamiento se transportó al quirófano bajo normas estrictas de asepsia. Los mismos fueron trasplantados dentro de la cavidad abdominal de acuerdo a tres técnicas diferentes. En los primeros 3 casos se inyectaron por vía laparoscópica: el primer paciente recibió el implante celular en el ligamento suspensorio del hígado, y los 2 siguientes en un bolsillo labrado en el epiplón mayor. En el cuarto paciente, bajo anestesia local, los islotes fueron esparcidos libremente dentro de la cavidad abdominal.

El número de islotes equivalentes trasplantados en cada caso fue de:  $3 \times 10^5$  IE,  $4 \times 10^5$  IE,  $1 \times 10^6$  IE y  $5 \times 10^5$  IE.

#### Medicación perioperatoria e inmunosupresión

Todos los pacientes recibieron dosis profilácticas de Vancomicina y Ceftriaxona, además de Gancyclovir por 15 días. En el postoperatorio se administró Trimetoprima-sulfametoxazol, 2 veces a la semana durante 6 meses, como profilaxis para *Pneumocystis carinii*. El tratamiento inmunosupresor de mantenimiento estuvo basado en el triple esquema de corticoides, azatioprina y ciclosporina A. En los casos de páncreas vascularizado (n = 8) se hizo inducción con gammaglobulina antilinfocitaria (ATGam, Upjohn Labs, Kalamazoo, Michigan, EE.UU) y anticuerpos anti-CD3 (IORT3, Laboratorios Elea, Argentina), en forma alternativa, mientras que en los casos de islotes (n = 4), tres pacientes recibieron ATGam y uno IORT3.

#### Estudios por imágenes post-trasplante

Dentro de las 48 horas posteriores al trasplante se indicó una centellografía con Tc 99-DPTA y una Ecografía doppler color, con el fin de valorar la permeabilidad y las características de

resistencias vasculares en los sistemas arteriales y venosos. Las ecografías doppler se repitieron durante el primer mes post-trasplante con una frecuencia semanal. En los receptores de páncreas entero se efectuó además una cistografía retrógrada el día 21. La sonda vesical se retiró únicamente luego de confirmada la ausencia de fistulas a nivel de la anastomosis duodeno-vesical.

Como control alejado (a partir del primer mes), se realizó en todos los pacientes una tomografía axial computada de abdomen y pelvis<sup>16</sup>.

#### Evaluación de las funciones pancreática y renal

Para evaluar la función del páncreas vascularizado se consideró la presencia o ausencia de requerimiento de insulina. Se determinaron tanto el nivel de glucemia basal como los incrementos de los niveles de péptido-C, considerándose como función adecuada a la presencia de niveles basales mayores a 0.80 µg/dl.

En el caso de los islotes se tomó en cuenta el descenso de los requerimientos de insulina exógena, el incremento de los niveles de péptido-C por encima de 0.20 µg/dl y el control del metabolismo de los hidratos de carbono [determinación de los niveles de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c), y de fructosamina]. Se consideró *función total* a la ausencia de requerimientos de insulina, *función parcial* al aumento de los niveles de péptido-C con descenso de las necesidades de insulina exógena, y *función nula* a los niveles indetectables de péptido-C con requerimientos de insulina similares al pretrasplante.

La función renal se evaluó tomando en cuenta la capacidad de mantener valores de creatinina plasmática por debajo de 2 mg/dl en ausencia de diálisis.

#### Estadística

Los datos se expresaron como media ± DS. Se consideró significativa una  $P < 0.05$ , la cual fue determinada con la prueba t de Student para muestras apareadas en los casos indicados.

## Resultados

#### Trasplante de páncreas vascularizado (n = 8)

En la Tabla 1 se comparan los requerimientos de insulina exógena y los niveles de HbA1c, de creatinina plasmática y de péptido-C antes y después del trasplante. Todos los pacientes tuvieron función plena del injerto pancreático y quedaron libres de insulina a partir de las 48 hs, mostrando niveles plasmáticos basales de péptido-C de  $10.7 \pm 5.9$  ng/ml. Todos los pacientes, excepto uno, tuvieron función completa del injerto renal, no requiriendo diálisis desde el postoperatorio inmediato. El paciente exceptuado perdió el riñón por trombosis arterial a las 36 hs del trasplante. Posteriormente se retrasplantó con un riñón proveniente de un donante vivo relacionado y mantiene buena función hasta el momento.

Las complicaciones observadas con mayor frecuencia fueron las urológicas. Entre ellas, las infecciones urinarias bacterianas, un caso de litiasis vesical que se trató con litotricia extracorpórea, y un caso de fístula de la unión duodeno-vesical, que requirió reintervención quirúrgica. Dos pacientes fallecieron. El primero de ellos

TABLA 1.— *Requerimientos de insulina, niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), de péptido-C, y de creatinina antes y después del trasplante simultáneo de páncreas vascularizado y riñón, en pacientes diabéticos insulino-dependientes*

	Pre-trasplante media ± DS	Post-trasplante media ± DS	p
Requerimiento insulina (UI/día)	42	0	< 0.0001
HbA1c (%)	9.0 ± 3.1	5.0 ± 0.3	< 0.05
Creatinina plasmática (mg/dl)	11.7 ± 10.6	1.2 ± 0.2	< 0.0001
Péptido-C (ng/ml)	0.15 ± 0.05	10.7 ± 5.9	< 0.001

TABLA 2.— *Requerimientos de insulina, y determinaciones de glucemia, hemoglobina glicosilada (HbA1c), fructosamina y creatininemia antes (Pre-Tx) y después (Post-Tx) del trasplante de islotes de Langerhans y riñón (pacientes 1, 2 y 3; el paciente 4 tenía un trasplante renal previo), en pacientes diabéticos insulino-dependientes, N/d, dato no disponible*

Paciente	Requerimiento de insulina (UI/día)		Glucemia (mg/dl)		HbA1c(%)		Fructosamina (mg/dl)		Creatininemia (mg/dl)	
	Pre-Tx	Post-Tx	Pre-Tx	Post-Tx	Pre-Tx	Post-Tx	Pre-Tx	Post-Tx	Pre-Tx	Post-Tx
1	56	36	300	195	9.1	8.2	410	258	10.5	1.1
2	70	25	250	164	9.5	8.0	n/d	n/d	9.6	8.9
3	70	55	150	140	11.6	9.7	336	300	10.0	0.9
4	37	22	250	160	7.2	5.7	335	299	1.4	1.4

fue el mismo que presentó la fístula de la anastomosis del duodeno a la vejiga. Tuvo luego una pancreatitis del injerto, falleciendo por una sepsis a CMV (citomegalovirus), con ambos órganos trasplantados funcionantes. El segundo paciente fallecido tuvo un cuadro de abdomen vascular agudo (por isquemia colónica) a los pocos días del trasplante, por lo que debió ser reoperado y se le efectuó una colectomía transversa con una colostomía de descarga. El tránsito intestinal fue reconstruido en un segundo tiempo, 3 meses después. Falleció por muerte súbita durante una reinternación por una colección intraabdominal a los 14 meses del trasplante, con ambos órganos funcionantes.

En este grupo de pacientes (receptores de páncreas vascularizado), la sobrevida actuarial a un año fue de 86% para los pacientes, de 86% para los páncreas, y de 71% para los riñones.

*Trasplante de islotes pancreáticos (n = 4)*

Tres de los pacientes recibieron simultáneamente un injerto renal. El cuarto paciente, portador de un trasplante renal previo funcionante, recibió sólo los islotes en la cavidad abdominal, bajo anestesia local.

Ningún paciente quedó libre de insulina. Se consideró que las funciones fueron entre nulas y parciales ya que se observó una reducción de los requerimientos diarios de insulina de un 40% en promedio. Los pacientes que eran diabéticos lábiles (con episodios de hiper e hipoglucemia reiterados y de difícil control), lograron estabilización metabólica. Los controles glucémicos mejoraron en todos los casos, evidenciándose por niveles de HbA1c y fructosamina previos y posteriores al trasplante (Tabla 2).

Un paciente perdió el riñón trasplantado por trombosis de la vena renal una semana después del trasplante. Sin embargo, tuvo evidencia de función parcial de los islotes durante todo el primer año, con niveles de péptido-C de 0.30 ng/ml, y disminución de los requerimientos de insulina en un 50%. Este paciente se encuentra nuevamente en lista de espera para un trasplante simultáneo de islotes y riñón.

Los restantes 3 pacientes (incluyendo al portador del trasplante renal previo), no requirieron más diálisis desde el trasplante, manteniendo niveles plasmáticos de creatinina por debajo de 2 mg/dl.

Excepto por el paciente que perdió el injerto renal, no hubo complicaciones relacionadas con el trasplante en

este grupo de pacientes. Todos están vivos y el más antiguo lleva 37 meses.

## Discusión

Los resultados obtenidos en nuestra serie permiten observar una mejor evolución del trasplante de páncreas vascularizado en términos de índices de insulino independencia. Evidentemente, se trata de un procedimiento no exento de morbi-mortalidad, pero que asegura en un alto porcentaje de casos la posibilidad de prescindir de inyecciones repetidas de insulina exógena.

La derivación del páncreas a la vejiga presenta algunas desventajas con respecto a la otra alternativa, que sería la derivación de la secreción exocrina al intestino delgado mediante una anastomosis duodeno-yeyunal. Una de esas desventajas es la acidosis metabólica que se asocia a la pérdida de bicarbonato por la orina. Esta misma situación altera el pH urinario, aumentando la incidencia de infecciones a este nivel. De todas maneras, la reposición adecuada con sellos de bicarbonato por vía oral y la extracción precoz de la sonda vesical permiten controlar adecuadamente estas dos complicaciones. Como ventajas, cabe mencionar la posibilidad de realizar cistoscopias para visualizar la mucosa duodenal y, con la asistencia de la ecografía, es factible tomar biopsias del páncreas a través de esta misma vía.

Por otro lado, los niveles de amilasa presentes en la orina de estos pacientes permiten vigilar la función pancreática. Así, una caída de la amilaturia junto a un aumento de la amilasa plasmática puede indicar la existencia de un rechazo<sup>17</sup>.

La derivación a intestino delgado crearía una condición más fisiológica pero requeriría de una anastomosis entre el páncreas y el yeyuno. La complicación más temida de este tipo de procedimientos es la aparición de una fístula intestinal, que podría resultar fatal en estos pacientes, especialmente considerando que están bajo regímenes de inmunosupresión importantes. Ambas modalidades continúan siendo motivo de evaluación permanente<sup>18</sup>. Hasta el momento, la experiencia mundial es mayor con derivación a la vejiga y los resultados son mejores con este procedimiento<sup>7</sup>.

El trasplante simultáneo de páncreas y riñón mejora la sobrevida tanto del paciente como del injerto pancreático, si se compara con el trasplante de páncreas solitario<sup>19</sup>. Esto se explicaría porque la presencia del riñón permite detectar con mayor precocidad cualquier episodio de rechazo que, la mayoría de las veces, involucra a ambos órganos. De esta manera, toda vez que un paciente con trasplante doble reúne criterios de rechazo del injerto renal, debe ser tratado sin la necesidad de certificar que el rechazo lo sea también del páncreas.

En nuestra serie el índice de rechazo (primer episodio), fue de 36%. Todos estos episodios fueron sensibles al tratamiento con ciclos de corticoides (3-5 pulsos de 500 mg de metilprednisolona) y no hubo necesidad de recurrir a drogas de segunda línea. Este índice relativamente bajo de rechazo se debió, seguramente, a que todos nuestros pacientes fueron receptores de trasplantes por primera vez, y que además estaban poco sensibilizados. El crossmatch contra panel fue < 10% en todos los casos.

Las complicaciones más frecuentemente observadas fueron urológicas. De éstas, la infección urinaria resultó la más común. Los gérmenes predominantes fueron bacilos Gram negativos no fermentadores (entre ellos *Pseudomonas* y *Acinetobacter*). Todos los pacientes afectados respondieron satisfactoriamente al tratamiento con antibióticos por vía oral (ciprofloxacina), y recolocación transitoria de una sonda vesical.

Un paciente presentó un cálculo en la vejiga, que se resolvió exitosamente por litotricia extracorpórea.

Dos pacientes fallecieron en esta serie, ambos del grupo de trasplantados con páncreas vascularizado. El primero de ellos, que fue además el primer paciente trasplantado de nuestra serie, fue el único que presentó una fístula de la unión duodeno-pancreática. Las enzimas pancreáticas extravasadas, altamente proteolíticas, fueron la causa de una severa celulitis. Tuvo además una pancreatitis del injerto, siendo el evento final una sepsis por CMV.

De acuerdo a cifras del Registro Internacional de Trasplantes de Páncreas, la sobrevida a un año del paciente, para trasplante simultáneo de páncreas y riñón, es de 92%<sup>7</sup>. En nuestra serie la sobrevida global a un año fue de 91%. En forma desglosada, fue de 86% para el grupo de páncreas entero, y de 100% para los receptores de islotes.

El trasplante de islotes pancreáticos goza del atractivo de ser un procedimiento relativamente sencillo y exento de las complicaciones asociadas con las anastomosis vasculares y la derivación de la secreción exocrina del páncreas. Se ha sostenido que cualquier paciente diabético puede ser candidato a trasplante de islotes, incluyendo a diabéticos tipo 2<sup>20</sup>. Es la alternativa existente para quienes se beneficiarían de un injerto pancreático, pero que no reúnen los criterios de aptitud para un trasplante vascularizado. Lamentablemente, esta modalidad no ha alcanzado, hasta el momento, cifras de éxito terapéutico comparables con el trasplante de páncreas entero, ya que sólo el 11% de los receptores de islotes logra mantenerse libre de insulina al año del trasplante. La causa de estos pobres resultados es seguramente multifactorial, pero se cree que la falla primaria del injerto jugaría un papel preponderante<sup>21, 22</sup>. En este sentido, se observó que en la mayoría de los casos en los que fracasan los islotes, la disfunción ocurre dentro de las 2 semanas posteriores al trasplante<sup>23</sup>. Este es un período

en el cual el rol de los linfocitos T (principales efectores del rechazo clásico), es poco significativo. Se cree entonces, que la causa principal de esta disfunción estaría dada por monocitos activados, los que liberarían mediadores de inflamación (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , etc.)<sup>24, 25</sup>.

A la luz de estos conocimientos, un protocolo puesto en marcha en la Universidad de Giessen, Alemania, incorporó estrategias antiinflamatorias y antioxidantes en el tratamiento posterior al trasplante, con resultados promisorios hasta el momento<sup>26</sup>.

En nuestra serie, los implantes de islotes se realizaron en el ligamento suspensorio del hígado, el epiplón mayor, o libres en la cavidad abdominal. Si bien los mejores resultados publicados se han logrado con inyección intraportal, nosotros preferimos evitar las complicaciones asociadas con este procedimiento (trombosis e hipertensión portal, coagulación intravascular diseminada, etc.)<sup>27, 28, 29</sup>, y utilizamos sitios equivalentes a los que habíamos demostrado, experimentalmente, que eran aptos para mantener la vitalidad de un implante de islotes pancreáticos<sup>30</sup>.

Estos implantes se realizaron por vía laparoscópica, técnica conocida por su mínima invasividad y rápida recuperación postoperatoria. Uno de los receptores, portador de litiasis biliar sintomática, se benefició de una colecistectomía en el mismo acto quirúrgico<sup>31, 32, 33</sup>. En ninguno de los casos se requirió mantener al paciente bajo anestesia general por más de 45 minutos. De los 3 pacientes que recibieron un injerto renal simultáneo, uno perdió el riñón a la semana del trasplante por trombosis de la arteria renal. Este mismo paciente presentó posteriormente reiterados episodios de trombosis en las fístulas arteriovenosas para diálisis.

Ninguno de nuestros receptores de islotes pancreáticos quedó libre de insulina. Aunque es difícil probar que la causa de estos resultados haya sido la falla primaria, hemos observado características propias de esta entidad, tales como la disfunción celular dentro de los primeros días post-trasplante, ausencia de indicadores de rechazo clásico, etc. Los pacientes redujeron los requerimientos de insulina en un 40% con respecto a antes del trasplante y mejoraron sus controles glucémicos, de acuerdo a las determinaciones de HbA1c y de fructosamina. Por los bajos niveles de péptido-C observados en controles alejados, es difícil atribuir la mejoría de los pacientes exclusivamente a la actividad del injerto celular. Seguramente los controles más estrictos y la adopción de nuevos hábitos ha redundado en estos resultados.

En conclusión, nuestras observaciones sugieren que el trasplante de páncreas vascularizado tiene mejor resultado funcional con respecto al trasplante de islotes. Sin embargo, aquellos pacientes que no reúnen los requisitos para trasplante de páncreas entero, podrían aún beneficiarse del implante celular, que a pesar de ser

menos exitoso, logra mejorar el metabolismo hidrocarbonado con una mínima morbilidad asociada.

**Agradecimientos:** Los autores desean agradecer a los siguientes profesionales por su valiosa participación en el Programa de Trasplante Renopancreático: Lic. Mariana Barbich, Lic. Susana Bayardo, Lic. Patricia Giacomelli, Lic. Mercedes Vieiro y Dres. Adriana Alvarez, Enrico Bertolozzi, Daniel Bracco, Vicente Cesáreo, Silvia Christiansen, Liliana Dalurzo, Guillermo Gallo, Fernando Guzzo, Nora Imperiali, Juan Mattera y Oscar Mazza.

## Bibliografía

1. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922; 7: 255-66.
2. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328: 1676-84.
3. Mallick NP, Jones E, Selwood N. The European (European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association) Registry. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 176-87.
4. Secchi A, Di Carlo V, Martinenghi S, et al. Effect of pancreas transplantation on life expectancy, kidney function and quality of life in uremic type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34 (Suppl. 1): S141-4.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 29: 977-86.
6. Hellman R, Regan J, Rosen H. Effect of intensive treatment of diabetes on the risk of death or renal failure in NIDDM and IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 258-64.
7. Sutherland DER. International Pancreas Transplant Registry Vol. 9, University of Minnesota, Minneapolis, USA, 1997, p. 1-12.
8. Hering BJ, Geier C, Schultz AO, Bretzel RG, Federlin K. International Islet Transplant Registry, Vol. 5, Dept. of Medicine, Justus-Liebig-University of Giessen, Giessen, Germany, 1995, p. 1-28.
9. Van Buren CT, Barakat O. Organ donation and retrieval. *Surg Clin NA* 1994; 74: 1055-81.
10. Kneteman NM, Lakey JRT, Kizilisik TA, et al. Cadaver pancreas recovery technique. Impact on islet recovery and in vitro function. *Transplantation* 1994; 58: 1114-9.
11. D'alessandro AM, Stratta RJ, Sollinger HW, et al. Use of UW solution in pancreas transplantation. *Diabetes* 1989; 38 (Suppl. 1): 7-9.
12. Mizrahi SS, Jones JW, Bentley FR. Preparing for pancreas transplantation: Donor selection, retrieval technique, preservation, and back-table preparation. *Transplant Rev* 1996; 10: 1-12.
13. Boudjema K, Wolf P, Jaecq D, Cinqualbre J. Techniques de transplantation du pancréas. *Encycl Med Chir (Paris-France), Techniques chirurgicales-Appareil digestif*. 1994.
14. Ricordi C, Lacy PE, Finke EH, Olack BJ, Scharp DW. Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes* 1988; 37: 413-20.
15. Argibay P, Dalurzo M, Dorn V, Barbich M, Mongini C. Fully integrated optical microscope system and computer workstation system for standardized islet cell measurements and analyses. *Transplant Proc* 1995; 27: 3347-8.
16. Hyon SH, Torres D, Groppa R, et al. Trasplante simultáneo de páncreas y riñón. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 93.

17. Prieto M, Sutherland DER, Fernandez-Cruz L, Heil JE, Najarian JS. Experimental and clinical experience with urine amylase monitoring for early diagnosis of rejection in pancreas transplantation. *Transplantation* 1987; 43: 71-9.
18. Groth CG, Tyden G, Ostman J. Fifteen years' experience with pancreas transplantation with pancreaticoenterostomy. *Diabetes* 1989; 38 (Suppl. 1) 19: 13-5.
19. Stratta RJ, Weide LG, Sindhi R, et al. Solitary pancreas transplantation. Experience with 62 consecutive cases. *Diabetes Care* 1997; 20: 362-8
20. Alejandro R, Ricordi C, Angelico MC, et al. Donor bone marrow infusions in conjunction with liver-islet allotransplantation in patients with type 2 diabetes. *Transplant Proc* 1997; 29: 745
21. Kaufman DB, Gores PF, Field MJ, et al. Effect of 15-deoxyspergualin on immediate function and long-term survival of transplanted islets in murine recipients of a marginal islet mass. *Diabetes* 1994; 43: 778-83.
22. Gores PF, Najarian JS, Stephanian E, et al. Insulin independence in type I diabetes after transplantation of unpurified islets from single donor with 15-deoxyspergualin. *Lancet* 1993; 341: 19-21.
23. Ricordi C. Human islet cell transplantation: new perspectives for an old challenge. *Diabetes Rev* 1996, 4: 356-69.
24. Kaufman DB, Platt JL, Rabe FL, et al. Differential roles of Mac-1+ cells, and CD4+ and CD8+ lymphocytes in primary nonfunction and classic rejection of islet allografts. *J Exp Med* 1990; 172: 291-302.
25. Hyon SH, Tracey KJ, Kaufman DB. Specific inhibition of macrophage-derived proinflammatory cytokine synthesis with a tetravalent guanylylhydrazone CNI-1493 accelerates early islet graft function posttransplant. *Transplant Proc* 1998; 30: 409-10.
26. Bretzel RG, Hering BJ, Eckhard M, et al. Simultaneous and after kidney transplantation of islets of Langerhans at Giessen University in patients with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM)- A one year follow up study. *Acta Diabetol* 1997; 34: 121.
27. Walsh TJ, Eggleston JC, Cameron JL. Portal hypertension, hepatic infarction, and liver failure complicating pancreatic islet autotransplantation. *Surgery* 1982; 91: 485-7.
28. Toledo-Pereyra LH, Rowlett AL, Cain W. Hepatic infarction following intraportal islet cell autotransplantation after near-total pancreatectomy. *Transplantation* 1984; 38: 88-9.
29. Shapiro JAM, Lakey JRT, Rajotte RV, et al. Portal vein thrombosis after transplantation of partially purified pancreatic islets in a combined human liver/islet allograft. *Transplantation* 1995; 59: 1060-2.
30. Barbich M, Hyon SH, Dalurzo M. The prerenal peritoneum as an alternative site for pancreatic islet transplantation. *Transplant Proc* 1997, 29: 2055-6.
31. Hyon SH, Pekolj J, Barbich M, et al. Laparoscopic cholecystectomy and islet cell transplantation in a type I diabetic patient. *Transplant Proc* 1997; 29: 2089-90.
32. Delorio T, Thompson A, Larson GM. Laparoscopic cholecystectomy in transplant patients. *Surg Endosc* 1993; 7: 404-7.
33. Graham SM, Flowers JL, Schweitzer E, et al. The utility of prophylactic laparoscopic cholecystectomy in transplant candidates. *Am J Surg* 1995; 169: 44-9.

-----

*Si los requisitos de utilidad, confiabilidad, beneficio y bajo costo se superponen a la verdad, obtenemos la tecnología moderna. Quienquiera que no comparta un desprecio aristocrático por el trabajo y los artefactos debe admitir que la invención tecnológica no es en sentido alguno inferior a la creación científica y que implica un empleo equivalente de fantasía y también una inversión equivalente de conocimientos.*

Mario Bunge

*Intuición y razón.* Buenos Aires: Sudamericana, 1996, p 164