

## *Transplante parcial de páncreas*

### Valoración experimental

Dr. MIGUEL P. MATE, Br. GUSTAVO VENTURA,  
Br. JULIO SANGUINETTI y Dr. GUILLERMO MESA

#### INTRODUCCION

Como norma del equipo el estudio experimental exhaustivo precede a la aplicación clínica. Actualmente el transplante parcial de páncreas se está realizando a nivel clínico humano; sin embargo nos llamó la atención lo extenso de la bibliografía resaltando sus inconvenientes. Por esta razón creímos de interés la realización de esta investigación en relación al mismo constituyendo el primer trabajo en nuestro país con miras a la cirugía de la diabetes.

En el momento actual es conocida la falta de inocuidad del tratamiento insulínico (14); además, su esfera de acción excluye las alteraciones vasculares difusas y progresivas que pueden matar un diabético perfectamente normalizado del punto de vista metabólico.

Estos hechos, unidos a que el páncreas es el órgano menos antigénico de los hasta ahora transplantados, contribuyen a alentar los esfuerzos para la obtención de un homotransplante pancreático a nivel humano.

#### HISTORIA

En 1892, Minkowski (16) realiza el primer transplante de un lóbulo pancreático en la pared abdominal como parte de un experimento para establecer la relación entre diabetes mellitus y páncreas.

En 1902, Sobolow (25) sugiere el transplante de páncreas para el tratamiento de

la diabetes y luego de los estudios de Banting y Best (1), en 1927 se realiza el primer transplante por sutura vascular sobre tubo [Delezzene (5)]. Gayet y Guillaumie (8), Houssay (10), Bottin (2), y luego Lichtenstein y Barschak (13) se ocupan del tema, realizando estos últimos por sutura vascular directa en 1957.

Brooks y Gifford (3), en 1959, realizan un transplante heterotópico del segmento caudal de páncreas, con resultados estériles. No logran transplante funcionante. El fracaso surge de la alta incidencia de autólisis del tejido pancreático.

La jerarquía de este hecho lleva a De Jode y Howard (14), en 1962, a modificar la técnica utilizando para su fin todo el complejo duodenopancreático y transplantarlo en bloque.

Sin embargo recién en 1967 es que Largiadador (12) logra por primera vez sobrevividas de nueve días con este método. Este autor y posteriormente Idezuki (11) introducen modificaciones de índole técnica, con resultados variables.

En 1967 la escuela francesa de Weiss y Grenier (9) realiza un exhaustivo análisis de las técnicas experimentales y se inclina finalmente por la utilización del complejo duodenopancreático con duodenostomía al exterior. Con este método y sobrevividas de 15 días concluye que la función insulinosecretora se pierde luego de la desaparición funcional de los acinos y que la disminución de la secreción exógena del páncreas permite anticipar la próxima desaparición de aquel.

Idezuki (11), en 1968, como resultado de la aplicación de su técnica presenta una sobrevivida de 98 días en un animal y otra de 169 días con similar técnica más inmunopresores.

Trabajo del Laboratorio de Cirugía Experimental de la Cátedra de Cirugía (Prof. Luis M. Bosch del Marco).

Presentado al Forum del 21º Congreso Uruguayo de Cirugía, diciembre 1970.

Colaboró en la Anatomía Patológica la Br. Lady Bueno, de la Cátedra de Anatomía Patológica del Prof. L. Mateo.

## MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 43 perros entre 7 y 20 kgr. En todos se empleó anestesia general y asepsia quirúrgica. Todos los animales fueron controlados con glicemias pre y postoperatorias y curva de peso.

Excluimos del análisis el grupo de 9 animales en los que se realizó solamente una duodenopancreatectomía.

Los restantes 34 se dividen en tres series.

### Serie "A".

Preparación del receptor: 9 animales.

El objetivo perseguido fue lograr un animal en situación clínica similar a la de un diabético. Estos perros fueron sometidos a una pancreatectomía total según técnica de Markowitz (15).

La sobrevida de los animales osciló entre 24 y 96 horas.

Fueron estudiados con glicemias seriadas que en 3 animales mostraron valores entre 3,50 y 5,50 gr. %. En los demás la cifra promedio fue de 1,50 gr. %.

La causa de muerte fue de peritonitis y en un caso hemoperitoneo.

Solamente en un perro, con glicemia de 5,50 gr. % y una disminución ponderal de 35 % puede atribuirse la causa de muerte a la acidosis.

El animal que tuvo una glicemia de 4,50 gr. % en la necropsia presentaba una peritonitis purulenta. La investigación de amilasa en ese exudado mostró 1.200 U.I. Se interpretó como resultado de la persistencia de un páncreas secretante que valoraremos posteriormente.

### Serie "B".

Preparación del dador: 13 animales.

Estos perros fueron sometidos a una pancreatectomía parcial distal.

La técnica es como sigue: abordaje del páncreas por su cara anterior luego de la sección de la hoja anterior del epiplón gastrocólico; esplenectomía, dejando individualizado el pedículo esplénico próximo al hilio del bazo y en su sector proximal. Se secciona el páncreas a nivel de su tercio medio previa ligadura. La viabilidad del segmento se conserva a favor de los vasos esplénicos.

De los animales que integran esta serie, en 4 se completó una pancreatectomía casi total que no modificó su evolución postoperatoria en normoglicemia.

### Serie "C".

Autotransplante: 21 animales.

Todos los animales fueron sometidos en primera instancia a una pancreatectomía parcial distal. La perfusión del segmento obtenido se realizó en 13 casos con suero solo o con heparina. Ocho animales no se perfundieron.

La anastomosis vascular se realizó en un perro en puente. En los 20 restantes, ligando el cabo distal. El emplazamiento de la sutura también presentó variantes. En un primer grupo se utilizó el pedículo femoral alojando el trasplante en el canal inguinal, en tanto que en un pequeño número, se abordaron los vasos hipogástricos por vía transperitoneal. En estos últimos, el segmento transplantado quedaba en la cavidad peritoneal.

De los 21 animales de esta serie, en 12 se dejó sólo el autotransplante, completándose con la pancreatectomía total a lo Markowitz (15). En los 9 restantes con criterio de trasplante auxiliar, no se extrajo el páncreas remanente. Del grupo de 12 animales (con autotransplante exclusivamente), salvo uno todos murieron a las 72 horas o antes y las glicemias no se habían normalizado (2 gr. %, 1,80 y 2,70 %). El animal vivo se biopsió a las 72 horas. En ese momento su glicemia era de 1,25 gr. %. El estudio microscópico informa necrosis total, congestión, hemorragia, proceso inflamatorio agudo con gran cantidad de bacterias. A los 12 días se reintervino por hemorragia del pedículo femoral, extrayéndose en ese momento el trasplante. A la fecha está vivo con glicemias de 1,20 gr. %-1,25 gr. %.

De los 11 restantes:

- 4 páncreas transplantados presentaban trombosis vascular;
- 1 citoesteatonecrosis con necrosis isquémica total y trombosis vascular a la microscopia;
- 1 presentaba burbujas gaseosas, exudado purulento y suturas indemnes;

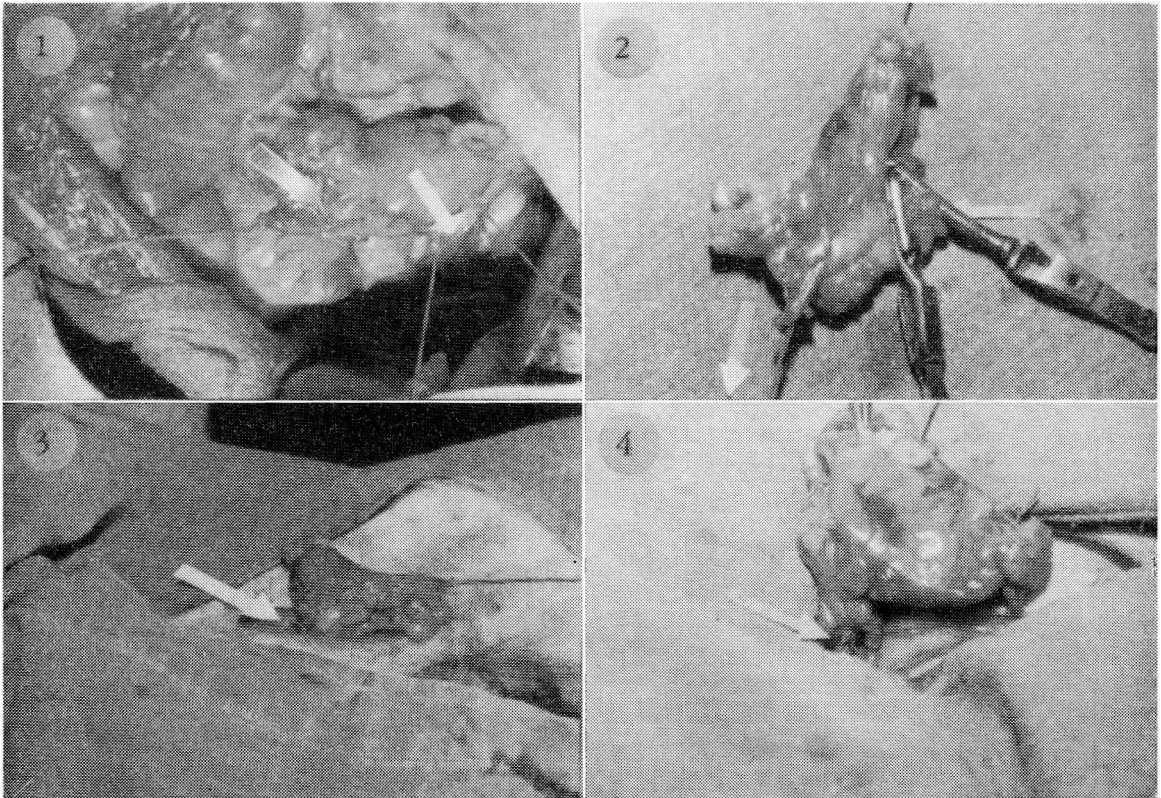


FIG. 1: Preparación del segmento pancreático dador. Flecha izquierda: tranche pancreático; flecha derecha: pedículo esplénico. FIG. 2: El órgano a transplantar preparado. Clamps sobre vasos esplénicos. FIG. 3: El trasplante realizado. La flecha señala las suturas vasculares. FIG. 4: Otro enfoque del trasplante finalizado. La flecha señala el sitio de las anastomosis.

—2 animales a pesar de un aspecto macroscópicamente satisfactorio del páncreas, persistían con glicemias de 2 gr. %.

Del grupo de 9 animales con autotransplante segmentario heterotópico con criterio de trasplante auxiliar:

- 1 animal se sacrifica a los 14 días mostrando autólisis del trasplante;
- otros 2 vivieron 9 y 6 días; los demás murieron a las 96 horas o antes.

El animal muerto a los 9 días presentaba a nivel del trasplante un exudado con 640 U.I. de amilasas, glicemia normal y amilasemia de 256 U.I. En los demás animales, el exudado peritoneal entre hemorrágico y purulento fue constante.

En 2 casos el páncreas remanente estaba necrosado y en uno el trasplantado.

En otro perro (70.287), muerto a las 24 horas, el estudio microscópico mostró

intensa fibrosis y necrosis con un páncreas que se ofrecía crepitante a la palpación con numerosas vesículas gaseosas y suturas vasculares normales.

Dos animales más mostraban a nivel del trasplante burbujas gaseosas (70.368) intensas con notoria gangrena gaseosa en uno de ellos y las suturas vasculares trombosadas (70.369).

El otro animal, a nivel de la zona transplantada, se comprobó un gran hematoma.

## CONCLUSIONES

En esta primera etapa de nuestra investigación nos hemos abocado a valorar los resultados de un trasplante pancreático parcial.

A pesar de la tendencia a la utilización del complejo duodenopancreático, hay autores que insisten en esta forma, recurriendo a su sector caudal (3, 7, 14, 17, 20, 23, 24).

Se trata de un procedimiento técnicamente sencillo que seduce por la rapidez de su ejecución. Pero su complemento, la ectomía total a lo Markowitz (15), es técnicamente difícil y biológicamente inseguro, como lo atestiguan un perro de la serie "A" y otro de la "C" (el uno con exudado peritoneal con elevado tenor de amilasas y el otro sobreviviendo su supuesta condición de pancreatoprivo).

Sin embargo ya Brooks (3) (a quien seguimos en los aspectos técnicos) valoraba la importancia del páncreas exocrino. La anulación de su secreción fue objeto de diversas medidas: irradiación por Merkel (18) y el propio Brooks (3); ligadura ductal por Dragstedt (6), Mitchell (19, 20), Rappaport (21), Reemtsma (22) y Seddon y Howard (23, 24), quienes llegan a transplantar el órgano ya atrofiado y finalmente la canulación hacia el exterior de la secreción exocrina (7, 22).

Nuestro interés radicaba en valorar aspectos técnicos y biológicos de este tipo de transplante.

En lo técnico evidentemente es una técnica no exenta de complicaciones. Las mismas se presentaron en forma precoz: particularmente como trombosis a predominio del elemento venoso. Se trata fundamentalmente de errores técnicos.

Las complicaciones tardías, sobre todo trombóticas, hemorragia intraparenquimatosas y del pedículo, lo mismo que el edema eran resultado evidente de la actividad triptica no anulada del páncreas transplantado. Todos los transplantes tenían ligados la superficie de sección, a pesar de lo cual muestras de exudado a su nivel llegaban hasta 640 U.I. de amilasa.

De acuerdo a la evolución de los auto-transplantes parciales de nuestros animales y sumándonos a los autores que lo abandonan por fracaso del mismo, intentamos un transplante auxiliar con miras al estudio biológico del mismo (25): la secreción exocrina del páncreas en el triángulo de Scarpa provoca pancreatitis, hemorragia y autodigestión. Se intentó llevar entonces el transplante a la cavidad peritoneal, pero aun así su acción persiste y el animal muere con cuadro de peritonitis aguda.

Estos estudios justifican la investigación de transplantes del complejo duodenopancreático, fundamentalmente debido a la necesidad de drenar la secreción exocrina al exterior o al tubo digestivo. Esta medida además de preservar a ésta, sería importante para una mejor función endocrina del órgano.

Una vez solucionado el problema de la secreción exocrina, adquiriría sin embargo gran vigencia clínica el transplante parcial.

## RESUMEN

Se realiza una breve reseña histórica del transplante pancreático; se exponen el material y los métodos empleados para el fin de este trabajo y finalmente se realiza una valoración del mismo. Se discute la utilidad de un transplante pancreático parcial heterotópico y se analizan los aspectos técnicos y biológicos del mismo.

## RÉSUMÉ

Exposé historique sommaire de la greffe du pancréas; présentation du matériel et des méthodes préconisées et appréciation sur ce travail. Considérations sur l'utilité d'une greffe pancréatique partielle hétérotopique et analyse de ses aspects techniques et biologiques.

## SUMMARY

A short history of pancreatic transplants is made, indicating material and methods employed and including an evaluation of this procedure. The practical value of partial heterotopic pancreatic transplant is discussed, and technical and biological aspects thereof are analyzed.

## BIBLIOGRAFIA

1. BANTING, F. G., BEST, C. H., GOLLIP, L. B., CAMPBELL, W. R. and FLETCHER, A. A. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Canad. Med. Ass. J.*, 12: 141, 1922.
2. BOTTIN, J. Transplantation du pancreas sur la circulation carotide-jugulaire chez le chien. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 121: 872, 1936.
3. BROOKS, J. R. and GIFFORD, G. H. Pancreatic hemotransplantation. *Transplant. Bull.*, 2: 100, 1959.
4. DEJODE, L. R. and HOWARD, J. M. Studies in pancreaticoduodenal homotransplantation. *Surg. Gynec. Obstet.*, 114: 553, 1962.
5. DELEZZENE, C., HALLION, L. et GAYET, R. Sur le mecanisme de secretion pancreatique par un processus humorale; demontree par des transplantations du pancreas; experiences sur des animaux normaux. *Ann. Physiol.*, 3: 508, 1927.

6. DRAGESDT, L. R. Some physiologic problems in surgery of the pancreas. *Ann. Surg.*, 118: 576, 1943.
7. DREILING, D. A. and ASHIKARI. Physiologic studies of the heterotopic and transplanted pancreas. *Surg. Forum*, 17: 203, 1966.
8. GAYET, R. et GUILLAUMIE, M. La regulation de la secretion interne pancreatique par un processus humorale, demontree par des transplantations de pancreas. Experiences sur des animaux normaux. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 97: 1613, 1927.
9. GRENIER, J. F., GILLET, M., SANTIZO LEPE, G., KLEIN, A., BARTH, A. M. et WEISS, A. G. Les greffes de pancreas chez le chien. Etude de la survie et des potentialites fonctionelles du transplant. *Ann. Chir.*, 21: 1523, 1967.
10. HOUSSAY, B. A. Technique de la greffe pancreaticoduodenale au cou. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 100: 138, 1929.
11. IDEZUKI, Y., FEENESTER, J. A., DIETZMAN, R. H. and LILLEHEI, R. C. Experimental pancreaticoduodenal preservation and transplantation. *Surg. Gynec. Obstet.*, 126: 1002, 1968.
12. LARGIADER, F., LYONS, G. W., HIDALGO, F., DIETZMAN, R. H. and LILLEHEI, R. C. Orthotopic allotransplantation of the pancreas. *Amer. J. Surg.*, 113: 70, 1967.
13. LICHTENSTEIN, I. L. and BARSCHAK, R. M. Experimental transplantation of the pancreas in dogs. *J. Int. Coll. Surg.*, 28: 1, 1957.
14. LILLEHEI, R. C., SIMMONS, R. L., NAZARIAN, J. S., WEIL, R., VEHIDA, H., RUIZ, J. O. KJELLSTRAND, C. H. and GOETZ, F. C. Pancreatico-duodenal allotransplantation. *Ann. of Surg.*, 172: 405, 1970.
15. MARKOWITZ, J. *Experimental surgery*. 4th. ed. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1959.
16. Von MERING and MINKOWSKI. Citado por por Banting and Best.
17. MERKEL, F. K., KELLY, W. D., GOETZ, F. C. and MANEY, J. W. Heterotopic dog pancreatic allografts. *Surg. Forum*, 18: 381, 1967.
18. MERKEL, F. K., KELLY, W. D., GOETZ, F. C. and MANEY, J. W. Irradiated heterotopic segmental canine pancreatic allografts. *Surgery*, 63: 291, 1968.
19. MITCHELL, R. I. and DAVIDSON, J. K. Heterotopic autotransplantation of the canine pancreas. *Surgery*, 62: 455, 1967.
20. MITCHELL, R. I., RAPPAPORT, A. M. and DAVIDSON, J. K. Autotransplantation of the pancreas. *Canad. J. of Surg.*, 9: 192, 1966.
21. RAPPAPORT, A. M., VRANIC, M. and WREN-SHALL, G. A. A pediculated subcutaneous autotransplant of an isolated pancreas remnant for the temporary deprivation of internal pancreatic secretion in the dog. *Surgery*, 59: 792, 1966.
22. REEMTSMA, K., HEWITT, R. L., SMITH, P. E. and WEIDIART, R. F. Studies on endocrine function following transplantation of the canine pancreas. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 120: 656, 1964.
23. SEDDON, J. A. and HOWARD, J. M. The exocrine behavior of the homotransplanted pancreas. *Surgery*, 59: 226, 1966.
24. SEDDON, J. A. and HOWARD, J. M. The exocrine function of the homotransplanted pancreas. *Surgery*, 59: 235, 1966.
25. TEIXEIRA, E. D. and BERGAN, J. J. Auxiliary pancreas allografting. *Arch. Surg.*, 95: 65, 1967.