

Trasplante Simultáneo de Riñón y Páncreas

En la Clínica San Pedro Claver del ISS

R.F. LUNA, M.D., MSCC, G. ESCALLON, M.D., MSCC, J.E. MUÑOZ, M.D., A. NIÑO, M.D., P. LONDOÑO, Lic.

Palabras claves: Trasplante simultáneo de riñón y páncreas, Selección y preparación de los pacientes, Diabetes *mellitus* tipo I con nefropatía terminal, Preservación de los órganos, Técnica quirúrgica, Inmunosupresión, Fístula duodeno -cútea, Obstrucción intestinal, Sobrevida del injerto y del paciente.

Se informa sobre los tres primeros casos de trasplante simultáneo de riñón-páncreas en la Clínica San Pedro Claver del ISS. Se presentan los criterios de selección de los pacientes y se discuten la valoración pretrasplante del receptor, la técnica quirúrgica utilizada, las soluciones con las que se preservaron los órganos, las complicaciones que se presentaron y los resultados obtenidos en cuanto a sobrevida del injerto y del paciente. Se concluye que el trasplante simultáneo de riñón-páncreas controla efectivamente los niveles de glicemia en los diabéticos insulino-dependientes y que este procedimiento es una alternativa eficaz en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo I con nefropatía, a pesar de que aún es prematuro evaluar la evolución de los daños previos al trasplante producidos por esta grave entidad nosológica.

INTRODUCCION

Las complicaciones más importantes que se presentan en los pacientes con diabetes *mellitus* tipo I, en los cuales no se tiene un control de la homeostasis de la glucosa, son la angiopatía y la neuropatía, que se van a manifestar como enfermedad coronaria, vascular periférica, nefropatía, retinopatía y enfermedad autosómica y periférica (1-3). La microangiopatía, la neuropatía, y la insuficiencia renal asociadas con la diabetes, se deben probablemente a trastornos metabólicos, y casi todos los pacientes diabéticos las desarrollan entre 10 y 15 años después del inicio de su enfermedad, pero tan sólo el 50% de ellos presenta alguna sintomatología (1-3). Al controlar el metabolismo de los carbohidratos con un trasplante de páncreas, se evitan las complicaciones previamente mencionadas.

Doctores: Rubén Francisco Luna - Romero, Prof. Asist. de Cirug., U. Nueva Granada, Clínica San Rafael, Coord. Programa de Traspl. de Org., Clín. San Pedro Claver (CSPC), ISS; Germán Escallón - Cubillos, Cirujano Gral. y de Trasplantes de la CSPC, ISS; Jesús Eduardo Muñoz - Silva, Jefe de la Unidad Renal y Coord. del Programa de Trasplantes de la CSPC, ISS; Alejandro Niño - Murcia, R-3 de Cirug., Clínica San Rafael, U. Nueva Granada; Lic. Patricia Londoño - Jaramillo, Enfermera Coord. de Trasplantes de la CSPC, ISS, Bogotá, Colombia.

En 1959, Brooks y Gifford describieron por primera vez un trasplante de páncreas en un modelo animal (4); el primer trasplante clínico fue practicado por los Drs. Kelly y Lillehei el 17 de diciembre de 1966 en la Universidad de Minnesota (5). Desde entonces se han ideado innumerables técnicas con el fin de mejorar sus resultados. Otros factores no menos importantes que también han incidido en el éxito del procedimiento, son la aparición de nuevas soluciones de preservación del páncreas y, sobre todo, el descubrimiento de nuevos agentes inmunosupresores como la ciclosporina A (6-18).

Los resultados iniciales en el trasplante de páncreas fueron muy desalentadores, con una sobrevida del injerto de alrededor del 30% a 1 año; en la actualidad, cerca del 95% de los órganos aún funcionan después de 1 año del trasplante (19) cuando se utiliza el órgano completo y se deriva el páncreas exocrino a la vejiga.

En la ciudad de Bogotá, cerca de 600 pacientes del Instituto de Seguros Sociales (ISS) asisten a programas de diálisis crónica en la Clínica San Pedro Claver y en otras entidades a contrato; aproximadamente el 5% de ellos presenta una nefropatía diabética que los hace candidatos para un trasplante simultáneo de riñón-páncreas. Por otra parte, hay un número importante de pacientes con diabetes tipo I que no presentan falla renal terminal, pero sí una disminución importante de su función renal y que pueden beneficiarse con este programa.

MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo realizado en la Clínica San Pedro Claver incluye 54 pacientes involucrados en el programa de diálisis crónica en sus diferentes modalidades; de ellos hay 8 en falla renal terminal por nefropatía diabética, 4 con pérdida de más del 70% de su función renal, que están siendo tratados médicamente. Estos 12 pacientes han sido incluidos en el programa de trasplante de riñón-páncreas, de los cuales 3 ya han sido trasplantados, en octubre de 1988, mayo de 1989 y marzo de 1990; corresponden a una mujer y dos hombres cuyas edades eran de 26, 28 y 30 años respectivamente (para un promedio de 28 años). El tiempo de evolución de la diabetes era de 23, 22 y 22 años (promedio 22,3 años) (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de los pacientes trasplantados.

Paciente (Iniciales)	Sexo	Edad (años)	Tiempo Diabetes	Diálisis	Dosis Insulina
MIA	F	26	23	1	45
RL	M	27	22	2.5	40
GL	M	30	22	—	30

Criterios de selección

Los pacientes deben cumplir con los siguientes requisitos para ser candidatos a trasplante:

1. Diabetes *mellitus* tipo I
2. Falla renal terminal o con pérdida de más del 70% de su función renal.

Estudios especiales

Además de los estudios de valoración pretrasplante que se encuentran en el protocolo de trasplante renal, se requieren los siguientes estudios adicionales:

1. Hemoglobina glicosilada
2. Péptido C
3. Prueba de esfuerzo
4. Electromiografía periférica
5. Estudio urodinámico
6. Evaluación oftalmológica
7. Arteriografía coronaria y de grandes vasos

Manejo de los órganos

Al donante se le hace un tratamiento preoperatorio de rutina de donante múltiple de órganos. Durante la cirugía se le instila por sonda nasogástrica una solución yodada con antibióticos para bajar la concentración bacteriana en el duodeno. Se realiza perfusión *in situ* de los órganos abdominales y posteriormente se extirpan en frío. El páncreas es preservado en una solución hiperosmolar (solución de Wisconsin) que permite el almacenamiento en frío hasta por 24 horas; los riñones se preservan en solución de Collins, que permite el almacenamiento hasta por 72 horas.

Cirugía del receptor

A diferencia del trasplante simple de riñón, cuando se trasplanta el páncreas los órganos deben ser implantados intraabdominalmente por la alta incidencia de pancreatitis en el órgano trasplantado (20). Se realizan anastomosis terminolaterales, así: entre el parche de aorta que incluye el tronco celíaco y arteria mesentérica superior y la arteria ilíaca primitiva; y entre vena porta y vena ilíaca primitiva al lado derecho; y una duodenocistostomía laterolateral en dos planos. El riñón se implanta en el lado izquierdo utilizando la técnica usual.

Inmunosupresión, drogas especiales y seguimiento

La *inmunosupresión* utilizada es la misma que se usa en trasplante cadavérico de riñón con las siguientes modificaciones: ciclosporina desde el principio a 10 mg/kg/

día por 8 días; Prednisona 0,5 mg/kg/día (1/2 de la dosis usual) por 8 días.

Se utilizan *antibióticos* terapéuticos así: ceftazidime 1 gr IV c/12 h por 10 días; metronidazol 500 mg IV c/8 h por 10 días; trimetoprim-sulfa 1 tab c/12 h; isoniazida 300 mg VO/día; micostatín 1/2 gotero VO c/8 horas.

Antiagregantes plaquetarios: Debido a la alta incidencia de trombosis de la vena porta, estamos utilizando expansores plasmáticos durante los 3 primeros días del postoperatorio, y posteriormente, ácido acetilsalicílico.

Glicemia

Inicialmente se hacen controles de glicemia cada 2 horas por glucometría y cada 6 en el laboratorio clínico, espaciándose de acuerdo con la evolución.

Amilasemia

Inicialmente se controla c/12 horas y posteriormente c/24.

Amilaturia

Se investiga en la orina c/2h, y c/12h después del 2o. día posoperatorio.

Se practican controles diarios de exámenes de rutina según el protocolo. Los niveles séricos de creatinina y amilaturia se utilizan para valorar el rechazo del riñón y del páncreas, respectivamente.

Control por Consulta Externa

Los controles ambulatorios se realizan según el protocolo de trasplante renal. La amilaturia se sigue controlando mensualmente.

RESULTADOS

De los tres pacientes trasplantados, dos se encontraban en programa de hemodiálisis y uno presentaba una pérdida de la función renal mayor del 70% y no había necesitado diálisis. El primer páncreas se preservó con solución de Collins y fue colocado después de 3 horas de haber sido extraído del cadáver; los otros dos órganos se preservaron con solución de Wisconsin y fueron trasplantados a las 12 y 20 horas respectivamente. El promedio de isquemia fría fue de 11,6 horas. El tiempo de isquemia caliente fue de 30 minutos en los tres pacientes.

Los niveles de glicemia previos al trasplante se encontraban por encima de 280 mg% en todos los casos, por lo que recibieron insulina durante la cirugía para mantenerlos por debajo de 200 mg%. Las glicemias se normalizan a las 8 y 12 horas postoperatorias en los primeros 2 pacientes y ninguno de ellos necesitó insulina adicional; a partir de este momento las glicemias fueron normales, excepto en el primero de ellos cuyas cifras subieron cuando recibió dextrosa hipertónica para nutrición parenteral total (NPT). En esa ocasión, la glicemia no subió de 200 mg% y se normalizó cuando se suspendió la NPT. El tercer paciente descendió sus niveles de glicemia más lentamente pero sólo requirió una dosis de insulina en el postoperatorio inmediato. Aunque su nivel de glicemia no ha descendido a cifras normales a los 20 días del postoperatorio.

peratorio, se ha mantenido por debajo de 150 mg% y no ha recibido más insulina (Fig. 1).

Los niveles pretrasplante de creatinina se encontraron entre 6 y 9 mg%. En el primer caso se observó un descenso rápido, y a las 48 horas se observaron en 2 mg%, donde se estacionaron hasta el día 15o. cuando se presentó un rechazo agudo que fue tratado según el protocolo de trasplante renal. Posteriormente, la creatinina se mantuvo por debajo de 2 mg%. En los otros dos pacientes el descenso fue más lento y su estabilización más tardía (Fig. 2).

Los niveles de amilasa en todos los casos han subido paulatinamente hasta encontrarse por encima de 30.000 U en 12 horas.. En el primer paciente la amilasa des-

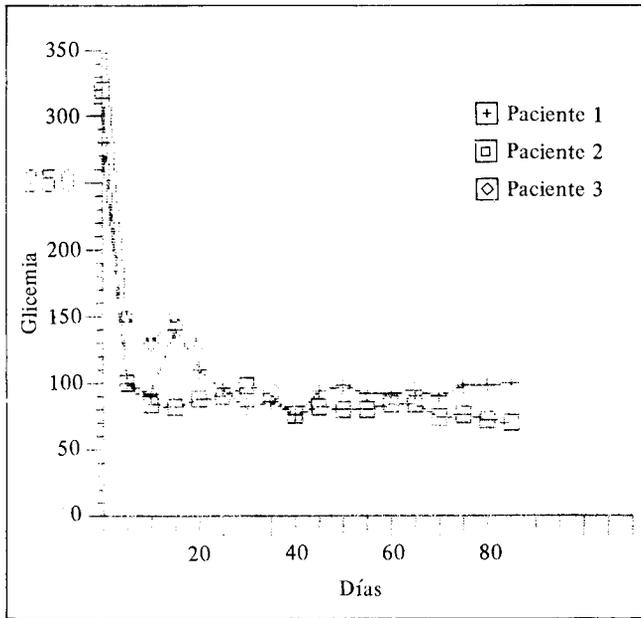


Fig. 1. Niveles de glicemia postrasplante

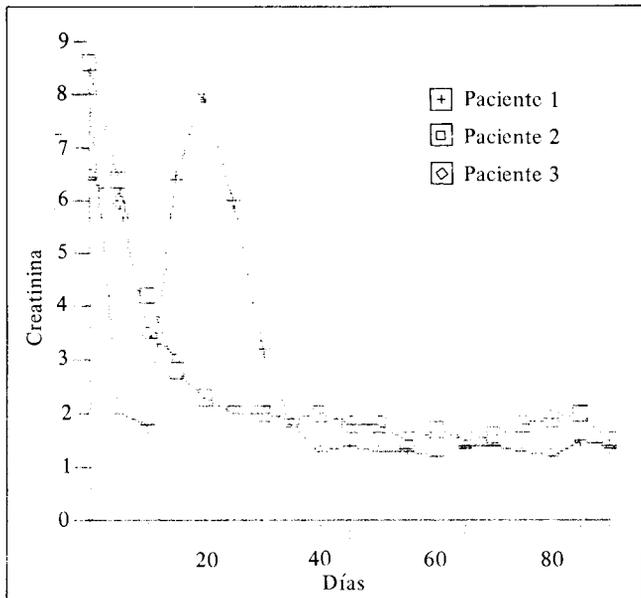


Fig. 2. Niveles de creatinina postrasplante

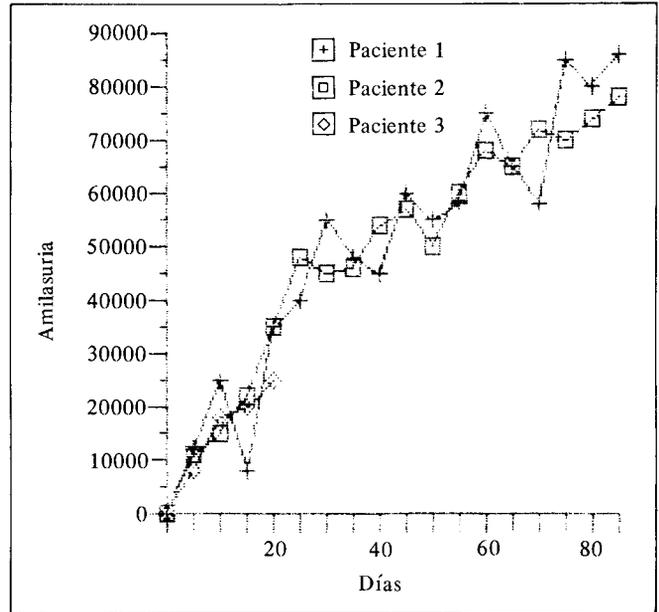


Fig. 3. Niveles de amilasa postrasplante.

cendió cuando se presentó el rechazo renal, y se volvió a elevar cuando los niveles de creatinina disminuyeron (Fig. 3).

En todos los pacientes la amilasa subió después del trasplante, y se encontraron niveles de 600, 800 y 350 U/I respectivamente, que se normalizaron rápidamente durante la primera semana. Sin embargo, en el 2o. paciente se presentó un segundo aumento de la amilasa hasta 1000 U/I que tuvo una duración de 9 días. En todos los casos la amilasa se normalizó completamente.

El primer paciente presentó como complicaciones, fístula duodenocutánea a los 15 días de la cirugía e infección de la herida por *Klebsiella* que fue tratada médicamente; a pesar de que tanto la fístula como la infección fueron controlados, la herida no cicatrizó por completo. Presentó, además, una candidiasis generalizada, de manifestación oral, intestinal y urinaria que al ser tratada con ketoconazol se produjo una colestasis intrahepática que cedió al cambiarlo por anfotericina B, droga con la que mejoró. El día 75o. postrasplante, la paciente presentó un ACV trombótico que comprometía todo el hemisferio cerebral izquierdo, que le ocasionó el deceso a los 93 días de la cirugía.

El segundo paciente presentó una obstrucción intestinal por bridas, a los 120 días del trasplante, por lo que fue intervenido quirúrgicamente. En dicha oportunidad se observaron los órganos trasplantados y se tomó una biopsia en cuña del páncreas que fue normal. Este paciente se encuentra en inmejorables condiciones después de 10 meses de trasplante, con un adecuado funcionamiento de ambos órganos.

El tercer paciente no ha presentado complicaciones.

DISCUSION

Aproximadamente el 5% de los pacientes con falla renal terminal que están en un programa de diálisis, son dia-

béticos. En nuestra Unidad, tenemos 54 pacientes en diálisis crónica y 8 de ellos tienen una nefropatía diabética, o sea, el 14.8%. Esta cifra es elevada porque el ISS ha tratado de concentrar los diabéticos con falla renal en la Clínica San Pedro Claver con el fin de facilitar el funcionamiento del Programa de Trasplante de riñón-páncreas. Debido a que son pacientes con un estado muy avanzado de diabetes de larga evolución (22,3 años), el compromiso vascular es muy severo; por esto las complicaciones del trasplante simultáneo de riñón-páncreas son más frecuentes que las de los trasplantes de otros órganos (20).

En la actualidad sólo estamos incluyendo dentro del programa pacientes con diabetes *mellitus* tipo I con falla renal crónica, que nos obliga a hacer el trasplante simultáneo. Se ha demostrado que la monitoría de creatinina es un dato confiable para el diagnóstico temprano del rechazo agudo, permitiendo hacer un tratamiento precoz; si tenemos en cuenta que el riñón es un órgano más inmunogénico que el páncreas, la creatinina sérica también sirve en caso de rechazo del páncreas, pues según algunos autores, es muy raro encontrar rechazo pancreático sin rechazo del riñón (21).

Consideramos importante realizar una serie de estudios especiales antes del trasplante para clasificar el grado en que se encuentran las lesiones producidas por la diabetes, permitiéndonos posteriormente evaluar su evolución después de la cirugía. La arteriografía coronaria y de grandes vasos nos permite evaluar la circulación general del paciente, dato que en un momento dado podría contraindicar el procedimiento o, como en un caso ya evaluado, colocar al paciente en lista de espera para un trasplante múltiple de tres órganos (corazón, riñón y páncreas). A partir del primer caso, hemos adoptado por rutina la arteriografía cerebral como estudio pretrasplante.

A pesar de que la solución de Wisconsin es la más apropiada para preservar el páncreas, en nuestro primer caso se usó solución de Collins por no disponer en el país en ese momento de la primera; por ese motivo fue necesario hacer el trasplante inmediatamente después del rescate y la isquemia en frío fue de sólo 3 horas. La razón de que se hubiera podido hacer la segunda cirugía en un lapso tan corto, fue la circunstancia de que las pruebas inmunológicas se realizaron usando ganglios linfáticos del donante que se habían extirpado previamente. En los otros casos se hicieron las pruebas inmunológicas mediante el uso del bazo del donante, y por tal motivo la isquemia en frío fue más prolongada.

Desde el punto de vista técnico, hay varias formas de derivar el páncreas exocrino: esclerosis, derivación entérica y la seleccionada por nosotros, la derivación a la vejiga. Creemos que ésta es más sencilla, menos séptica, de mejores resultados al disminuir las complicaciones, y permite hacer un diagnóstico temprano del rechazo del órgano midiendo la amilasuria (22). Sin embargo, las complicaciones quirúrgicas siguen siendo causa importante de pérdida del injerto (23).

Como se describió en el capítulo de material y métodos, cuando se hace trasplante simultáneo de riñón-páncreas la inmunosupresión sufre algunas variaciones. Usualmente, cuando se realiza un trasplante cadavérico, no se utiliza ciclosporina A inicialmente, y se usan dosis altas de corticoides; en el trasplante de riñón-páncreas es necesario bajar las dosis de los corticoides durante los primeros

8 días por retardo en la cicatrización de la duodenocistostomía cuando se emplean las dosis usuales. Esto hace necesario iniciar ciclosporina A a altas dosis inicialmente sin importar los niveles de creatinina (17).

La pronta respuesta de los niveles de glicemia en todos los casos, muestra que el páncreas empieza a funcionar con rapidez y responde satisfactoriamente a cargas altas de glucosa; estos hallazgos han sido descritos por otros autores (24). La lenta respuesta de los niveles séricos de creatinina se debe parcialmente a las altas dosis de ciclosporina A, que agravan la necrosis tubular aguda que se presenta normalmente en el riñón del donante cadavérico.

La elevación de la amilasemia en el postoperatorio es casi invariable y se ha atribuido a varias causas: lesión isquémica, manipulación del órgano durante la extracción y tiempo de isquemia fría, que producen algún grado de pancreatitis. Se ha descrito, además, un segundo episodio de hiperamilasemia y pancreatitis hasta en el 15% de los casos, tal y como se presentó en nuestro 2o. paciente, y se ha asociado con reflujo al Wirsung, rechazo y trauma (25). Debido a la alta incidencia de pancreatitis, es prácticamente obligatorio que el trasplante de páncreas se haga intraperitoneal, ya que cuando éste se coloca extraperitoneal, como se hace con el riñón, la pancreatitis es más difícil de controlar, ocasionando una morbimortalidad mayor (26).

La amilasuria es un índice importante para diagnosticar el rechazo del páncreas, tal como ha sido demostrado por algunos grupos (27), pero lo utilizamos solamente durante el postoperatorio inmediato (Fig. 3). Posteriormente el rechazo se controla con creatinina sérica.

El compromiso vascular tan severo con que llegan los diabéticos en falla renal crónica aumenta el riesgo quirúrgico de los pacientes y hace que los resultados no sean tan satisfactorios como cuando se trasplantan otros órganos. A pesar de la gran cantidad de complicaciones que presentó nuestro primer paciente, el fallecimiento se debió a las lesiones producidas por su enfermedad de base, una diabetes *mellitus* de 23 años de evolución. Creemos que en un futuro no muy lejano, el diabético ideal para trasplante de páncreas debe tener el mínimo de lesiones vasculares secundarias a su enfermedad; sin embargo, mientras no se resuelvan problemas técnicos importantes como el manejo del páncreas exocrino, el diagnóstico temprano del rechazo y el alto índice de complicaciones, debemos seguir trasplantando pacientes con daños vasculares avanzados que sufran una enfermedad tan severa que justifique el riesgo quirúrgico.

ABSTRACT

The first three cases of simultaneous kidney and pancreas transplant in the Clínica San Pedro Claver are presented. Selection criteria are shown and pretransplant evaluation, surgical technique, the preserving solutions, complications and survival results of the patients as well as of the organs are discussed. It is concluded that simultaneous Kidney and pancreas transplant effectively controls glucose blood levels in diabetics and that this technique is a good alternative for treating type I diabetes mellitus with nephropathy although we can't predict what the evolution of vascular pretransplant lesions will be.

REFERENCIAS

1. Borch - Jonhsen K, Andersen P K, Deckert T: The effect of Proteinuria on Relative Mortality in Type I (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus. *Diabetology* 1985; 28:590-6
2. Hanssen K F, Dahl - Jorgensen K, Lauritzen T, Feldt - Rasmussen B, Brinchmann - Hansen O, Deckert T: Diabetic Control and Microvascular Complications. The Near - Normoglycemic Experience. *Diabetology* 1986; 29:677-84
3. Keen H, Jarrett R J: Complications of Diabetes, 2a. Ed., London Edward Arnold, 1970
4. Brooks J R, Gifford G H: Pancreatic Homotransplantation. *Transplant Bull* 1959; 23:100
5. Lillehei R C, Idezuki Y, Feemster J A et al: Transplantation of Stomach, Intestine and Pancreas: Experimental and Clinical Observations. *Surgery* 1977; 62:721-41
6. Metcalse S: Cyclosporine does not Prevent Cytoplasmic Calcium Change Associated with Lymphocyte Activation. *Transplantation* 1984; 38: 161-4
7. Cortesini R, Alfani D: Clinical Experience with kidney and Pancreas Transplantation in Diabetic Patients. *Diabet Nephropath* 1985; 4:127-30
8. Najarain J S, Sutherland D E R, Ferguson R M, Simmons R L, Kersey J, Mauer S M, Slavin S, Kim T H: Total Lymphoid Irradiation and kidney Transplantation: A Clinical Experience. *Transpl Proc* 1981; 13: 417-24
9. Orthomulticenter Study Group: A Randomized Clinical Trial of OKT3 Monoclonal Antibody for Acute Rejection of Cadaveric Renal Transplants. *New Eng. J Med* 1985; 313: 337-42
10. Sollinger H W, Kalayogen M, Hoffmann R M, Belser F: Quadruple Immunosuppressive Therapy in whole Pancreas Transplantation. *Transpl Proc* 1987; 19:2297-9
11. Belzer F O: *Transpl Proc* 1985; 17: 1515-7
12. Belzer F O, Southard J H: *Transplantation* 1980; 30:161-5
13. Belzer F O, Hoffmann R M, Rice M J, Southard J H: *Transplantation* 1985; 39:118-21
14. Borel J F, Ruegger A, Staherin H: Cyclosporine A: A new Antilymphocytic Agent. *Experientia* 1976; 32:777
15. Brekke I B, Dyrbekke D, Jacobsen A, Jervell J, Sodal G, Flatmark A: Improved Pancreas Graft Survival in Combined Pancreatic and Renal Transplantation. *Transpl Proc* 1986; 18: 1125-6
16. Sutherland D E R: Current Status of Transplantation of the Pancreas. In: *Advances in Surgery. Yearbook Medical Publishers, New York, 1986*
17. Sutherland D E R, Goetz F C, Najarian J S: Improved Pancreas Graft Survival Rates by use of multiple Drug Combination Immunotherapy. *Transpl Proc* 1986; 18:1770-3
18. Kahan B: Cyclosporine. *New Engl J Med* 1989; 321:1725-38
19. Nghiem D D, Corry R J: Technic of Simultaneous Renal Pancreaticoduodenal Transplantation with Urinary Drainage of Pancreatic Secretion' *Am J Surg* 1987; 153:405-6
20. Groth C G, Osteman J, Gunnarsson R: Experience with 9 Segmental Pancreatic Transplantations in Preuremic Diabetic Patients in Stocholm. *Transpl Proc* 1980; 12:68
21. Baumtner D, Largiader F, Uhlischid G, Binswanger U: Rejection Episodes in Recipients with Simultaneous Pancreas and kidney Transplants. *Proc* 1983; 15:1330-1
22. Prieto M, Sutherland D E R, Goetz F C, Najarian J S: Pancreas Transplant Results According to Technic of Duct Management: Bladder versus Enteric Drainage. *Surgery* 1987; 102:680-91
23. Toledo - Pereyra L H, Mittal V K: Complications of Pancreas Transplantation - Effect of Technic. *Transpl Proc* 1987; 19:2319-22
24. Brons G M, Caine R G, Rolles K, Williams P K, Fishwick N G, Evans D B: Glucose Control after Simultaneous Pancreas and kidney Transplantation. *Transpl Proc* 1987; 19: 2288-9
25. Lundgren G, Wilczek H, Klintmalh G, Tyden G, Groth C G: Procurement and Preservation of Human Pancreatic Graft. *Transpl Proc* 1984; 16:681-3
26. Velásquez A, Aristizábal H, Restrepo J. y Cols. Trasplante Simultáneo de riñón-páncreas con Pancreaticoduodenocistostomía *Rev Vol Cirug* 1988 dic; 3(3):144-8
27. Prieto M, Sutherland D E R, Fernandez - Cruz L, Heil J, Najarian J S: Experimental and Clinical Experience with Urine Amylase Monitoring for Early Diagnosis of Rejection in Pancreas Transplantation. *Transplantation* 1987; 43:73-9