

# Técnica quirúrgica de trasplante segmentario pancreático autólogo en perros. Modelo experimental.

Cap. I/o. P. de M. Leopoldo Alvarado-Acosta,\* Cap. I/o P. de M. Eduardo González-Villagrán.\* Cap. I/o P. de M. Leocadio Marquez-Luna,\* Tte. Cor. M.C. Anastasio Salazar-Bañuelos\*\*

**RESUMEN.** El trasplante segmentario autólogo de páncreas ha servido como base de diversos estudios. En este trabajo se sometieron a 20 perros a este tipo de cirugía,<sup>7</sup> en la fase de práctica y 13 en el grupo experimental monitorizándolos por medio de glicemia y biopsia del órgano transplantado. La sobrevivida fue del 85%. Las glucosas preoperatoria y postoperatoria se compararon siendo  $p < 0.05$ . Los resultados histopatológicos demostraron alteraciones mínimas, siendo normales la mayoría de los órganos injertados.

Este modelo experimental puede servir de base para futuros proyectos de trasplante de páncreas, ya que resultó práctico y reproducible, y su desarrollo adecuado puede ser evaluado por medio de la toma de glicemias y biopsia.

**Palabras clave:** Trasplante autólogo, páncreas, experimental.

La diabetes mellitus tipo I (DM I) o insulino dependiente es una enfermedad que en algunos países afecta hasta al 1% de la población, representa del 10 al 20% de todos los casos de diabetes, en México hasta hace algunos años representaba menos del 5% de los casos de diabetes, sin embargo se ha observado una tendencia al incremento, su etiología es desconocida, atribuyéndose a factores hereditarios, autoinmunes y ambientales. La patogenia se basa principalmente en la destrucción de células beta del páncreas lo cual conlleva a un déficit de insulina y por lo tanto una disfunción en el metabolismo de los carbohidratos, dando como resultado final la hiperglicemia, que afecta al organismo en general y propicia en forma aguda o crónica la muerte.<sup>2,14,16,17</sup>

El tratamiento con insulina no sustituye en forma total las funciones endocrinas del páncreas afectado y por lo tanto se ha observado que las complicaciones crónicas presentadas en los pacientes con DM I, se alargan en tiempo de aparición, pero su evolución no se puede detener.<sup>5,14</sup>

\* Alumnos de sexto año, Escuela Médico Militar.

\*\* Jefe de Sala de Cirugía de Hombres II, Hospital Central Militar.

Correspondencia:

Cap. I/o Pasante de Medicina Leopoldo Alvarado Acosta  
Calle 11 No. 34  
Col. Reforma Social,  
Del. Miguel Hidalgo  
México, D.F.

**SUMMARY.** The autologous segmentary pancreatic transplant has been used as a base of diverse studies. In this investigation we utilized 20 dogs for this type of surgery; 7 of them were used as practice to develop the technique, and the 13 left were used in the experimental group. They were monitorized by glycemias and byopse from the transplanted organ. 85% of the dogs from the experimental group survived, and we compared the preoperatory and postoperatory glycemias of these dogs, obtaining the significance which was  $p < 0.05$ . The mycroscopic results of the tissues showed minimum alterations; been normal the majority of the transplanted organs.

This experimental model can be used as a support for different proyects of pancreas transplant. Inded it resulted practical and reproductible, and its development can be evaluated by glycemias and hystopatologic study.

**Key words:** Autologous transplant, pancreas, experimental Model.

El trasplante de páncreas tiene su principal indicación en pacientes con DM I, por lo que se han realizado ensayos desde principio de siglo para lograr una técnica adecuada, la cual conlleve a la sobrevivida aceptable y a bajos porcentajes de morbilidad y mortalidad.<sup>3,4,7</sup>

Los primeros intentos de trasplante de páncreas con perros, fueron llevados a cabo por Housay en 1929, obteniendo resultados poco favorables, por lo que disminuyó el interés durante un periodo de 30 años por llevar a cabo estos experimentos.<sup>1,3,8</sup>

El primer trasplante de páncreas en humanos fue realizado en la Universidad de Minessota el 11 de diciembre de 1966 por los doctores Kelly y Lillehei utilizando una técnica segmentaria con ligadura del ducto. En 1979 Kyriakides y colaboradores preconizaron el método de drenaje libre a cavidad abdominal, en un intento por evitar complicaciones asociadas a la anastomosis intestinal o ureteral al conducto pancreático.<sup>9,11</sup>

Las técnicas de trasplante de páncreas van desde transplantar el páncreas en conjunto con otros órganos, hasta el trasplante aislado de islotes pancreáticos, actualmente se han llevado a cabo más de 5,000 trasplantes en todo el mundo, y los éxitos oscilan desde 10 a 95%.<sup>4,12,13,15</sup>

Durante los últimos años las técnicas quirúrgicas del trasplante de páncreas han evolucionado, el trasplante segmentario autólogo de páncreas se ha utilizado como base de diversos protocolos quirúrgicos experimentales en

animales, con base en ello sabemos que con estas técnicas, la sobrevida de los órganos transplantados es variable, con un rango de 10 a 95% de éxito, por lo tanto es necesario establecer una técnica quirúrgica que sirva como prototipo para valorar la viabilidad del injerto y de esta manera propiciar un campo de investigación para posteriores estudios experimentales y descriptivos en el trasplante de páncreas.

## Material y métodos

a) *Material*: Se utilizaron 20 perros adultos de raza criolla de 15 a 20 kilogramos de peso, siete animales se sometieron a cirugía en la fase de práctica y los 13 restantes formaron parte del grupo experimental, siendo ellos mismos el grupo control mediante la toma de glicemias preoperatorias. Se uso un equipo de cirugía general, un equipo de cirugía vascular, separador de Gosset, recipiente metálico estéril, suturas prolene 6-0, seda 4-0 y 1-0, catgut crómico 3-0, solución de Hartmann, solución salina isotónica, heparina, antibióticos, equipo de venoclisis, tiras reactivas destroxix, cintas umbilicales, hielos, catéteres calibres 20 y 22, jeringas, anestésico y frascos estériles con formol al 10%.

b) *Técnica quirúrgica*: Previa preparación preoperatoria y anestesia de los animales, se procede a realizar una amplia incisión media longitudinal, que comprende desde el borde superior de la sínfisis del pubis, hasta 2 cm por debajo del apéndice xifoides que incluye: piel, tejido celular subcutáneo, grasa preperitoneal y peritoneo, expuesta en su mayoría la cavidad abdominal, se coloca el separador de Gosset y previa localización del páncreas se expone el bazo fuera de la cavidad abdominal cubriéndolo con compresas húmedas, con este procedimiento podemos localizar la arteria y vena esplénicas las cuales pasan horizontalmente por detrás del cuerpo del páncreas. Se inicia la disección de la vena esplénica hasta descubrir perfectamente la encrucijada formada por las venas esplénica, porta y mesentérica superior colocando una referencia (cinta umbilical), procediendo posteriormente de igual manera a la disección de la arteria en la encrucijada que forma con las venas esplénica y gástrica izquierda, una vez referidos estos vasos de forma proximal y distal se procede a la cuidadosa disección y ligadura de los vasos periféricos del cuerpo y cola del páncreas, se coloca una ligadura entre la cabeza y cuerpo del páncreas y se corta con tijeras finas dejando un muñón sangrante que ayuda a descongestionar el tejido pancreático, se pinzan la arteria y vena esplénicas y se extrae el segmento pancreático, dejando la cabeza en su lugar. Previo a esto se coloca un catéter en la parte proximal de la arteria lo cual nos servirá para perfundir el órgano.

Ya con el segmento pancreático fuera de la cavidad abdominal, se procede a conectar el catéter colocado en la arteria a un equipo de venoclisis, infundiéndosele solución Hartmann heparinizada a 4 °C por 40 minutos aproximadamente, mientras esto se realiza se procede a la esplenectomía y se reparan cuidadosamente el muñón donde se origi-

naba la arteria esplénica y el muñón donde desembocaba la vena esplénica con sutura vascular prolene 6-0.

Una vez realizada la reparación vascular y teniendo el páncreas sin restos sanguíneos, se procede a realizar un lavado de la cavidad abdominal y se cambian los campos quirúrgicos. Posteriormente se procede a disecar perfectamente los vasos inguinales (arteria y vena) del lado derecho (preferencia del cirujano) y se anastomosan arteria esplénica con arteria inguinal y vena esplénica con vena inguinal utilizando el método de anastomosis término-lateral igualmente con sutura vascular prolene 6-0. Finalmente se cierra la cavidad abdominal por planos.

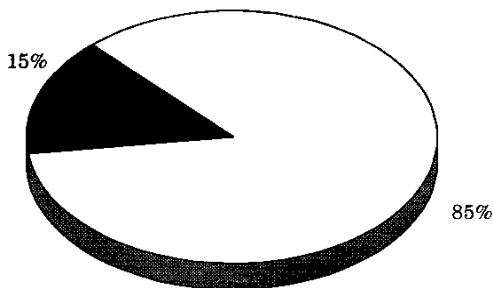
c) *Valoración de muestras*: Las glicemias se obtuvieron por medio de tiras reactivas destroxix de la siguiente manera: 1) preoperatorio, 30 minutos antes de la cirugía; 2) transoperatorio, al inicio, a los 15 minutos y posteriormente cada 30 minutos hasta el final de la cirugía; y 3) postoperatorio, 30 minutos, 12 horas, 24 horas, 2, 5 y 10 días. En la toma de biopsias se sacrificó al animal a los 15 días de postoperatorio y se llevaron las muestras al Departamento de Patología del Hospital Central Militar para su análisis histopatológico.

d) *Análisis estadístico*: Los grupos estadísticos se formaron por la glucosa preoperatoria de 30 minutos (P30) y glucosa postoperatoria de 10 días (GP10), utilizando el método de la t de Studens pareada para determinar la significancia estadística, tomándose como resultados significativos los valores con  $P < 0.05$ ; así como el análisis de la media y el error estándar de la media (eem) para comparar ambos grupos.

## Resultados

Se desarrolló un modelo experimental en el cual se incluyeron 20 perros, 7 correspondieron al grupo de adiestramiento de la técnica quirúrgica y 13 al grupo experimental, los cuales a su vez conforman el grupo control. Los perros utilizados para el adiestramiento quirúrgico no se monitorizaron y fueron sacrificados al final de la cirugía, el tiempo quirúrgico utilizado en esta fase fue de aproximadamente 42 horas, finalmente se decidió iniciar con la fase experimental, al no tener complicaciones técnicas y lograr un tiempo menor de 6 horas. De 13 perros del grupo experimental, uno falleció y los restantes 12 sobrevivieron a la técnica quirúrgica, pero uno de estos perros falleció a las 20 horas aproximadamente del postoperatorio (*Figura 1*). Esta fase requirió de aproximadamente 70 horas de trabajo quirúrgico, observándose una disminución del tiempo de cirugía en general (*Figura 2*).

Los 11 perros sobrevivientes (84.4%), fueron monitorizados pre, trans y postoperatoriamente, midiendo las glicemias hasta el GP10. El promedio de P30 fue de 110 mg/dL, con un eem de 2.2, el promedio de GP10 fue de 113.6 mg/dL, con eem de 1.5, resultando  $p < 0.05$ . Los valores obtenidos a través de la tira reactiva mostraron una determinación que varía entre 100 a 120 mg/dL de glucosa previo a



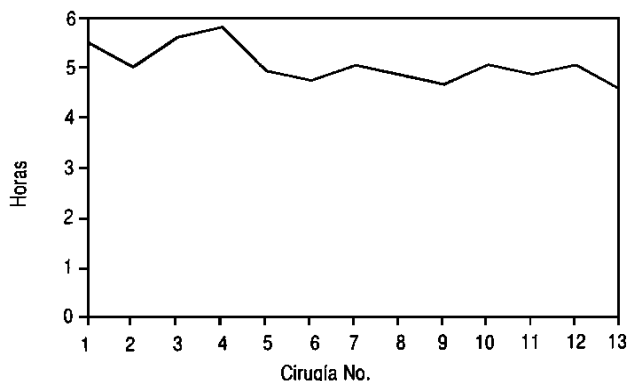
**Figura 1.** Mortalidad y morbilidad. Murieron dos perros durante la fase experimental, uno en el transoperatorio por hemorragia y otro en el postoperatorio por hipotermia.

la extracción del páncreas ( $p < 0.01$ ), sin embargo al ser extraído éste, los niveles se elevaron hasta los 400 mg/dL sosteniéndose durante el tiempo en que el segmento pancreático se encontraba fuera del organismo, retornando a los valores normales en la mayoría de los animales 12 horas después de haberse reimplantado el páncreas ( $p < 0.05$ ) (Figura 3).

Finalmente a los 15 días del postoperatorio se sacrificaron los 11 perros sobrevivientes y se obtuvieron biopsias excisionales del injerto pancreático. Los resultados mostraron tejido normal en los 11 injertos, con alteraciones mínimas (Cuadro 1).

**Discusión**

En este trabajo, en el grupo de estudio se realizó trasplante segmentario de páncreas autólogo, los resultados nos muestran que durante la extracción del órgano, los niveles de glucosa se elevan por encima de los 400 mg/dL, lo que establece la necesidad de la función pancreática endocrina para el control y regulación de los niveles sanguíneos de glucosa, lo cual se demuestra al revisar las glicemias postoperatorias (páncreas implantado), llegando a recuperar la glucosa sanguínea sus valores basales, sin embargo existe la duda si esto corresponde a la extracción del seg-



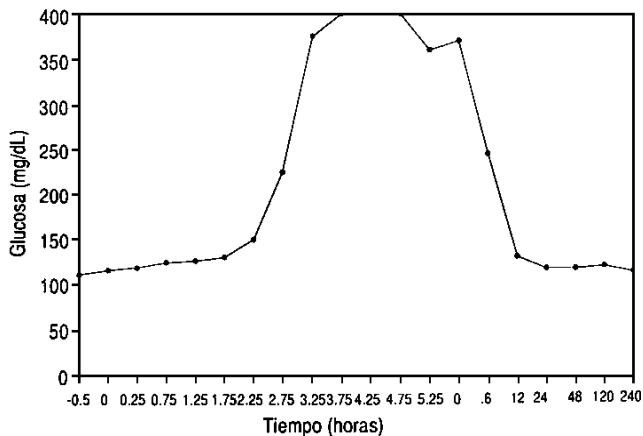
**Figura 2.** Tiempo quirúrgico. Se observa una disminución del tiempo quirúrgico durante la fase experimental.

**Cuadro 1. Resultados histopatológicos**

Perro No.	Características histopatológicas del páncreas
1	Páncreas normal. Reacción granulomatosa en grasa periférica.
2	Páncreas normal.
3	Páncreas normal.
4	Pequeña zona de necrosis enzimática (2%), ateroma en arteria de grasa periférica.
5	Páncreas normal. Granuloma en la grasa periférica.
6	Páncreas normal. Ligeros cambios inflamatorios en tejido periférico.
7	Páncreas normal.
8	Páncreas normal. Se observan conductos dilatados con material condensado.
9	Páncreas normal. Se observa trombo arterial en grasa periférica con recanalización parcial. Se observa zona de necrosis adiposa y formación de absceso peripancreático.
10	Páncreas normal.
11	Páncreas normal.

mento pancreático, ya que la técnica implica el dejar la cabeza del páncreas y no pudimos comprobar si el funcionamiento de ésta, es capaz de controlar la glicemia en valores normales y si la hiperglicemia mostrada por los animales corresponde a la respuesta neuroendocrina que conlleva el manejo quirúrgico.<sup>3,7</sup>

Los resultados obtenidos en los estudios histopatológicos muestran normalidad en todos los especímenes pancreáticos, excepto en uno donde se presentó necrosis enzimática mínima (2%) que no es significativa en relación al resto del tejido pancreático normal, sin embargo en el tejido peripancreático se observaron cambios tales como la formación de trombos e incluso en uno de los animales la formación de un absceso. La sobrevivencia del 85% de los animales corresponde a los porcentajes comunicados por otros autores en la literatura mundial.<sup>4,12,13</sup>



**Figura 3.** Curso temporal de glucosa en sangre. Se observa una elevación de la curva de glucosa en el momento que el páncreas se extrae, regresando a la normalidad aproximadamente 12 horas después.

Estos resultados nos alientan a pensar que el modelo quirúrgico de trasplante pancreático realizado, es exitoso y puede ser desarrollado como modelo experimental en el trasplante heterólogo de páncreas, la prueba de soluciones de preservación, el uso de inmunosupresores, etc., el trasplante de páncreas es definitivamente el tratamiento de elección en los pacientes con DM I, ya que como anteriormente se comentó, ni aun el tratamiento más eficaz y completo logra detener los daños a diferentes tejidos del organismo.<sup>2,5</sup> Por lo anterior creemos que estos intentos no deben detenerse, por el contrario se debe de trabajar aún más en este tema.

### Conclusión

Este modelo experimental puede ser la base para futuros proyectos de investigación en relación al trasplante de páncreas ya que resulta práctico y reproducible, además de que los resultados de las glicemias y biopsias determinan un desarrollo óptimo de la técnica obteniendo una supervivencia de 85% o más.

### Referencias

1. Aquino C, Ruiz JO, Shultz LS, Lillehei RC. Pancreatic transplantation without the duodenum in the dog. *Am J Surg* 1973; 125: 240-4.
2. Cheung AH, Limm WM, Wong LL. Pancreas transplantation for diabetic patients in Hawaii. *Hawaii Med J* 1994; 53: 90-3.
3. Choudhury A. The pancreas as a transplantable organ. *Ann Roy Coll Surg* 1973; 53: 218-36.

4. Dubernard JM, Martin X, Lefrancois N, Cloix P, Brunet M. Technical aspects of pancreas transplantation. *Transpl Proc* 1994; 26: 384-5.
5. Fioretto P, Mauer SM, Bilous RW, Goetz FC, Sutherland DE, Steffes MW. Effects of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. *Lancet* 1993; 342: 1193-6.
6. Giffin TJ, Owena D, Krishnan H, Salaman JR. Pancreatic transplantation as a small programme. *Br J Surg* 1994; 81: 98-101.
7. Hawthorne WJ, Griffin AD, Stewart H, Yumiba T, Takahashi K, Grierson J y cols. Normoglycaemia in dogs after splenic vein reflux of autografted pancreatic microfragments. *Transpl Proc* 1993; 25: 2907-8.
8. Idezuki Y, Feemster JA, Dietzman RH, Lillehei RC. Experimental pancreaticoduodenal preservation and transplantation. *Surg Gynecol Obst* 1968; 126: 1002-14.
9. Kyriakides GK, Sutherland DE, Olson L, Miller J, Najarian JS. Segmental pancreatic transplantation in dogs. *Transpl Proc* 1979; 11: 530-2.
10. Largiader F, Lyons GW, Hidalgo F, Dietzman RH, Lillehei RC. Orthotopic allotransplant of the pancreas. *Am J Surg* 1967; 113: 70-6.
11. Lillehei RC, Simons RL, Najarian JS, Weil R, Huchida H, Ruiz JO y cols. Pancreatic allotransplantation experimental and clinical experience. *Ann Surg* 1970; 172: 405-36.
12. Morris M, Mital D, Raja R, Badosa F, Fallon L. Our experience with pancreatic transplant. *Transpl Proc* 1994; 26: 417-8.
13. Perez RV, Basadonna GP. Current status of pancreas transplantation. *West J Med* 1994; 25: 3288-9.
14. Rabinowe SC, Eisenbart GS. Type I diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease. *Clin North Am* 1984; 31: 531-8.
15. Regoly-Merei J, Landgraf R, Illner WD, Land W, Nagy-Dani E. Techniques and results of pancreas transplantation. *Orv Hetil (Hungria)* 1994; 135: 1123-9.
16. Spinus GA, Diem P, Morel P. Pancreas and islet transplantation in diabetes mellitus. *Sch Med Woch (Germany)* 1994; 60: 71-5.
17. Zubirán S, Chávez A. Epidemiología de la diabetes en México. *Pren Med Mex* 1982; 27: 119-4.