

TRANSPLANTE DE PANCREAS . HISTORIA Y EVOLUCION DE LAS IDEAS

DR. LUIS RUSO . FACS.

Conferencia dictada en la Academia Nacional de Medicina .-
VII Reunión conjunta de las Academias Nacionales de Medicina del Plata.
Montevideo. Octubre de 1996.

Texto completo en : Revista del Hospital Maciel 1999;4: 16 – 21

La búsqueda de curación de la diabetes y sus repercusiones parenquimatosas, continua siendo un desafío para la medicina. En los últimos 30 años, el trasplante de páncreas (TP) ha intentado ofrecer una respuesta a estos problemas con resultados contradictorios y múltiples líneas de investigación en proceso de evaluación.

El objetivo de esta presentación es exponer, cual ha sido la evolución de las ideas, los resultados actuales y la perspectivas de futuro en TP.

La idea de trasplantar órganos, se remonta a la antigüedad y se vincula con la leyenda de los santos Cosme y Damian, mártires en Constantinopla alrededor del año 300 DC. a quienes la tradición, atribuía poderes milagrosos para curar enfermedades .

Con el inicio del presente siglo Alexis Carrel desarrollo la experimentacion en trasplantes de tejidos y establecio las bases de la cirugia vascular ,de gran importancia para las tecnicas de revascularizacion en trasplantes de organos solidos . Poseedor de una personalidad marcada por la religion y la mística, mantuvo reiteradas disputas en el seno de la sociedad francesa de su epoca dominada por el radical- socialismo violentamente anticlerical y antireligioso . Vio comprometida su carrera y emigro a los Estados Unidos ,donde trabajo y desarrollo sus ideas en el Instituto Rockefeller de New York ; recibió el premio Nobel en 1912.-

En 1921 se descubre la insulina y 8 años despues, el grupo donde trabajaba el argentino Bernardo Houssey demostro que el TP podia regular los niveles de glucosa en perros diabeticos por periodos de hasta 12 horas , mediante una tecnica con anastomosis realizadas sobre canulas . Pocos años despues, en 1936 ,Bottin realiza los primeros trasplantes experimentales con anastomosis vascular directa.- La FIG. 1 resume algunos de los principales eventos que marcaron la historia del TP.

La tecnica quirurgica , se fue desarrollando progresivamente y con ella los problemas ,que impedian el desarrollo clinico del TP: que hacer con la secrecion exocrina de la glandula , como evitar la trombosis vascular y como evitar y detectar el rechazo. Dejode y Howard en 1962, crearon una fistula pancreatica externa mediatizada por el abocamiento directo del duodeno a la pared ,posteriormente se buscaron formas de derivacion , al yeyuno (Largiader 1967) , o la anastomosis entre el Wirsung y el ureter (Gliedman,1973) En un intento de evitar las complicaciones anastomoticas, en 1979 Kyriakides, demostro en cerdos, que el libre drenaje de la secrecion exocrina del pancreas a la cavidad abdominal era rapidamente reabsorbida sin complicaciones.

En busca de otras alternativas, en 1959 Brooks y Gifford irradiaron el pancreas buscando desfuncionalizar el pancreas exocrino; seguido años despues por la inyeccion intraductal de neoprene, desarrollada por el grupo frances de Dubernard de

Lyon, en 1976. Pero, tanto la irradiación como la oclusión ductal, desencadenaban a mediano plazo una pancreatitis crónica progresiva, seguida de fibrosis que ahogaba la vascularización de la glándula con la consecuente pérdida de islotes por isquemia. Este factor de fracaso, unido a la permanente búsqueda de marcadores precoces de rechazo, llevaron a que dos grupos, uno de la Universidad de Ohio y otro de Estocolmo desarrollaran - en forma casi simultánea - la técnica de derivación pancreático vesical directa, (pancreatocistostomía) o con interposición de la llanta duodenal (pancreaticoduodenocistostomía).

Esta técnica permite la dosificación en orina de enzimas pancreáticas de secreción exocrina, lo cual constituye un eficaz y precoz monitor de rechazo.

Sin embargo, dos problemas surgen con esta técnica: la cistitis química que provoca la secreción pancreática sobre la mucosa vesical y la segunda un incremento significativo del índice de infecciones urinarias a repetición.

La trombosis vascular es un problema mayor, pues condiciona la pérdida del injerto. Una de las razones dadas, para explicar este fenómeno ha sido el bajo flujo sanguíneo que posee el páncreas - solo el 10 % del flujo del tronco celiaco - que disminuye más aun, luego de la esplenectomía. Fue propuesta en forma experimental, la creación de fístula arteriovenosa distal de alto flujo, para aumentar la presión en el sistema venoso y disminuir el riesgo de trombosis. No resultó una solución. El manejo cuidadoso de los vasos, las anastomosis sin angulación y la utilización de líquidos de preservación que provocan menos daño endotelial, son los factores que han contribuido a disminuir las complicaciones vasculares.

La etapa clínica del TP comienza el 17 y 31 de diciembre de 1966 cuando Kelly y Lillehei de Minneapolis, realizan los dos primeros TP simultáneos con trasplantes renales (TR), en dos jóvenes mujeres diabéticas tipo I. Curiosamente utilizando dos técnicas diferentes, en una se realizó la ligadura del Wirsung y en la otra la derivación externa de la secreción exocrina mediante una duodenostomía. Ambos casos fueron publicados seis meses después en la revista Surgery.

En 1967 Kelly, adopta la técnica de TP total desarrollada por Largadier en perros y en 1970, comunica 10 casos de TP con interposición de duodeno. En 1971 Gliedman comienza el TP segmentario (cuerpo y cola) revascularizado mediante anastomosis espleno-iliaca.

Desde su inicio clínico, los mejores resultados se han observado con el doble trasplante páncreas-riñón. En el registro internacional de TP, la supervivencia del injerto es significativamente mayor para páncreas-riñón simultáneo (63%), que para páncreas solo (26%).

El TP está indicado en el diabético tipo I con insuficiencia renal crónica terminal, con el objetivo de llevar al paciente a una situación de insulino-independencia, detener y/o prevenir las complicaciones parenquimatosas evolutivas de la diabetes y otorgar mejor calidad de vida a estos enfermos.

Se asistió al crecimiento explosivo del TP, de 15 casos en 1978 a 3200 en 1991 y a la evolución de sus resultados, a lo largo de 27 años, con una supervivencia del injerto - a un año - del 5 % en un bajo número de pacientes y con una mortalidad de la mitad de los casos, a que actualmente, tres cuartas partes de los injertos están funcionando al año, prácticamente sin mortalidad de pacientes. ¿A qué se debe este fenómeno de crecimiento cualitativo? Seguramente es multifactorial, pero deben destacarse el advenimiento de la inmunosupresión con ciclosporina - que comienza en la década del 80 - el mayor desarrollo de la técnica quirúrgica y mejor tratamiento de las infecciones intercurrentes en el receptor.

Sin embargo, persisten profundas controversias que deben ser resueltas para que el TP sea aceptado como una técnica corriente y salga del terreno de la

investigación clínica. Los riesgos del procedimiento quirúrgico, la pérdida del injerto, la cistitis química, la infección urinaria, la calidad de vida bajo inmunosupresión, que exige la toma diaria y el control estricto a la ciclosporinemia, los efectos nefrotóxicos e hipertensivos de esta, generan igual dependencia y controles clínicos que la insulino-terapia, a lo que puede agregarse los efectos de los corticoides... desde esta perspectiva, para muchos autores, se cambia una enfermedad (la diabetes) por otra (la inmunosupresión). La calidad de vida que ofrece el TP, es otro aspecto de profunda discusión entre los especialistas. Por un lado, hay pacientes que viven muy bien bajo insulino-terapia y otros que desarrollan complicaciones secundarias a la ciclosporina luego de transplantados, incluso con riesgo de pérdida del injerto. De modo tal que la adecuada selección de los pacientes es un factor muy importante para optimizar los resultados en TP.

Simplificando, podríamos decir que la indicación más clara de TP es en la enfermedad de Kilmstein y Wilson, en etapa de diálisis, cuya insuficiencia renal crónica, tiene indicación de trasplante renal, por lo que inevitablemente recibirá inmunosupresión. A través del TP simultáneo, se agrega el beneficio de la insulino-independencia, la posibilidad potencial de curación de su diabetes y la prevención-detención de los efectos parenquimatosos de ella, sobre todo a nivel renal, evitando la recidiva de la nefropatía diabética, sobre el riñón injertado.

No hay consenso respecto a otras indicaciones. Stratta de Nebraska, establece los criterios de selección de pacientes en base al grado de nefropatía, el riesgo cardiovascular y la presencia de complicaciones diabéticas, incluyendo la hiperlabilidad. Para otros, la labilidad de la diabetes, no parece ser un elemento determinante para indicar el TP. El grupo de Nantes, opina, que la labilidad depende de aspectos multifactoriales vinculados al control del paciente y a la insulino-terapia y no de la patología misma. Asimismo, consideran que el 50% de los diabéticos tipo I con una correcta insulino-terapia, no desarrollan lesiones secundarias de gravedad que justifiquen un TP.

Hay otros aspectos que deben ser resueltos. La morbimortalidad propia del procedimiento quirúrgico, es baja, pero no despreciable, sobre todo en lo que se refiere a la pérdida funcional del injerto por rechazo, o vinculada al tipo de derivación realizada. Los índices de fracaso por déficit en la técnica quirúrgica, no han mejorado sustancialmente desde el inicio de los TP. El 50% de los fracasos son por trombosis vascular, entre las que predomina la complicación venosa.

Todavía no está bien establecido cuál es el impacto real del TP para detener y prevenir las complicaciones parenquimatosas secundarias de la diabetes.

Existen resultados alentadores, respecto a que el TP, previene la nefropatía sobre el injerto renal, y existiría mejoría o estabilización de la neuropatía periférica, el vaciamiento gástrico y los trastornos del metabolismo lipídico. Son contradictorios los resultados con relación a la retinopatía.

Las modalidades de emplazar el injerto en el receptor, han buscado respuesta a diversos problemas técnicos e inmunológicos. En el TP solo, el gran limitante es detectar precozmente el rechazo. En el trasplante simultáneo páncreas-riñón el riñón constituye un verdadero monitor inmunológico del rechazo pancreático y ejerce un efecto protector sobre el injerto pancreático, disminuyendo el número de rechazos. El índice de rechazos en TP oscila entre 35 y 40%; pero comparando los distintos procedimientos y el grado de apareamiento inmunológico, (expresado en locus negativos), se observa que estos porcentajes no son estadísticamente significativos entre sí.

En términos de supervivencia del injerto, se muestran los mejores resultados cuando se realiza TR simultáneo con TP; más aún, la supervivencia de ambos injertos es similar. Al igual que en otros órganos, se han realizado TP vivos emparentados (el donante es un familiar directo). El grupo de Minneapolis, comunicó 78 casos hasta 1993, con

buena supervivencia del órgano (95 % a 10 años) aunque con una tasa de insulinodependencia de 2/3 de los casos a un año y menos del 40 % a 10 años. Por tanto, con esta modalidad de TP no parece lograrse tasas adecuadas de insulinodependencia, pero se evidencian un menor número de rechazos y menor requerimiento de inmunosupresión.

Las actuales líneas de investigación, constituyen un verdadero lanzamiento al futuro en búsqueda de soluciones para los pacientes diabéticos . Una línea promisoriosa es liderada por el xenotransplante, mediante inmunomodulación, a punto de partida de células de islotes de páncreas fetal de cerdo. La hipótesis no es la sustitución funcional mediante producción de insulina ,sino la estimulación del crecimiento de las células nativas por impulso de un factor estimulante que estaría presente en los islotes fetales. Otra es el páncreas bioartificial. Obedece al principio del aislamiento celular a partir de la utilización de membranas artificiales semipermeables, que permitan el pasaje unidireccional de nutrientes energéticos hacia adentro del compartimiento para evitar la muerte celular, el libre paso de glucosa e insulina y evitar el pasaje de anticuerpos y células inmunocompetentes . En este caso, el objetivo es obtener la sustitución funcional ,mediante la producción de insulina intracapsular . Este sistema funciona por medio de implantes a nivel parenquimatoso, muscular,etc. Estas técnicas se encuentran en fase experimental y sus resultados en vías de evaluación.

El TP ha logrado un gradual desarrollo clínico y experimental con resultados alentadores. Pero aun ofrece dificultades ,técnicas y de selección de enfermos, que impiden que esta terapéutica pueda ser ofrecida en forma corriente a nuestros pacientes diabéticos.

BIBLIOGRAFÍA : lruso@chasque.apc.org

-