

Trasplante de páncreas: Aspectos quirúrgicos.

Carmen Martín Jiménez ^a, Raquel García Roca ^b, Laureano Fernández-Cruz ^b.
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío ^a. Sevilla.
Hospital Clinic i Provincial de Barcelona ^b

Introducción

En la actualidad el trasplante pancreático es la única opción en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1 capaz de normalizar la glucemia de modo estable y a largo plazo con mínimo riesgo de hipoglucemia, así como estabilizar las complicaciones secundarias de la diabetes, al contrario que el tratamiento intensivo con insulina.

Desde las primeras experiencias en trasplante de páncreas en humanos en 1966 por Lillehei, tanto la técnica quirúrgica como el tratamiento inmunosupresor han sido modificados continuamente hasta la actualidad, de modo que la supervivencia de injerto y paciente son similares a las de otros órganos sólidos. La supervivencia del primer año es del 95% en trasplante reno-páncreas, 85% del trasplante solitario. Las pérdidas de injerto debido a fallo técnico disminuyen en la última década de 12% al 6% en reno-páncreas, del 13% al 8% en páncreas tras renal y del 24% a un 7% en el páncreas aislado. Así mismo, las pérdidas por causas inmunológicas han disminuido en todas las categorías, aunque más significativamente en páncreas solitarios (del 30% al 7% aproximadamente). Con estas mejorías, el número de trasplantes solitarios aumenta de modo significativo de un 12% a un 35%.

Indicaciones y contraindicaciones del trasplante de páncreas

La indicación más frecuentemente aceptada en el trasplante de páncreas es en el paciente diabético tipo 1 con fallo renal terminal. A medida que se perfecciona la técnica quirúrgica, así como el tratamiento inmunosupresor, se consiguen disminuir las complicaciones inherentes al trasplante con lo que se amplían las indicaciones del trasplante ya que éste ofrece mayores beneficios a corto y largo plazo. Actualmente se han ampliado las indicaciones siguiendo las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes ¹ a:

1. En pacientes diabéticos tipo 1 con fallo renal inminente, establecido o con trasplante renal no funcionante, ya que en estos pacientes incluir el páncreas en el acto del trasplante no compromete la supervivencia del paciente ni la del injerto renal, incluso supone una mayor supervivencia del mismo injerto renal. Asimismo, la supervivencia del injerto pancreático es superior cuando se realiza de modo simultáneo al trasplante renal.
2. En pacientes con ausencia de criterios de inclusión en lista para trasplante renal, está indicado solo en diabéticos que cumplan estrictamente los siguientes tres criterios:
 - a. Historial de frecuentes, agudas y severas complicaciones metabólicas en forma de hipoglucemia, cetoacidosis diabética o coma hiperglucémico.
 - b. Problemas clínicos o emocionales severos relacionados con la terapia de insulina que resulten incapacitantes.
 - c. Fracaso continuo en la terapéutica insulínica de controlar las complicaciones metabólicas.

En algunos centros, especialmente en Estados Unidos, se han realizado trasplantes pancreáticos en pacientes con Diabetes tipo 2 en los que se asocia a la resistencia periférica un defecto en la producción de insulina. Esta indicación es punto de crítica para muchos autores, consideran que los resultados obtenidos hasta ahora a corto y a largo no justifican el riesgo que supone el trasplante.

El momento idóneo para realizar un trasplante de páncreas sería antes de la aparición de las complicaciones en órganos diana relacionadas a la diabetes. No obstante, debido a lo difícil que resulta predecir el tiempo de desarrollo de dichas complicaciones, la mayoría de los trasplantes se llevan a cabo en una fase evolutiva avanzada, es decir, en presencia de nefropatía, neuropatía y retinopatía diabética.

La decisión de realizar trasplante de páncreas aislado depende de la función renal. El punto de corte es un pacientes con aclaramiento de creatinina >70 ml/min, por el contrario serán candidatos a trasplante simultaneo de riñón y páncreas si el aclaramiento es menor de 40ml/min. Resulta más compleja esta decisión en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 40 y 60 ml/min, ya que en estos pacientes la realización del trasplante aislado de páncreas supone el uso de fármacos nefrotóxicos que pueden acelerar la progresión hacia insuficiencia renal. Es preferible limitar el trasplante a un acto quirúrgico, además de la ventaja inmunológica que supone tener órganos del mismo donante. Se ha propuesto la administración de tacrolimus o ciclosporina en candidatos a trasplante aislado de páncreas con aclaramiento de creatinina entre 40-60 ml/min y ver la repercusión sobre la función renal; si se mantiene >60 ml/min se debe realizar un trasplante pancreático aislado y si es <60 ml/min deberá optar al trasplante pancreático-renal.

Existe un consenso respecto a las contraindicaciones del trasplante, que son similares a las de otros órganos sólidos: infección activa focal o generalizada, infecciones crónicas, enfermedad neuro-psiquiátrica grave no controlada, enfermedad neoplásica hace menos de 5 años (con algunas excepciones como el carcinoma basal cutáneo), edad superior a 60 años, cardiopatía severa que contraindique el propio acto quirúrgico, cualquier tipo de insuficiencia orgánica no renal que suponga alto riesgo quirúrgico (salvo que se realice antes el trasplante de estos órganos), abuso de drogas o alcohol y por razones puramente técnicas debido a ateromatosis generalizada de arterias ilíacas o de la aorta.

Evaluación preoperatoria de los receptores

Los protocolos de evaluación preoperatoria de los candidatos presentan escasas variaciones entre los diferentes grupos de trasplante.

Debe realizarse una historia clínica detallada, valoración oftalmológica, neurológica, vascular periférica (pulsos de MMII, eco-Doppler, TAC helicoidal aorto-ilíaco para evaluar placas de ateroma), urológica (cistouretrografía y cistomanometría cuando se hace derivación vesical), digestiva (vaciamiento gástrico isotópico para evaluar la neuropatía vegetativa).

Valoración cardiológica: Rx de tórax, ECG, ecocardiografía y prueba de esfuerzo con talio. La coronariografía se realiza en caso de sospecha de cardiopatía: edad mayor de 45 años, prueba de esfuerzo patológica, diabetes de más de 25 años de evolución, fumador importante, HTA de larga duración, enfermedad cerebrovascular o vascular periférica. No obstante, una historia de infarto miocárdico, angioplastia o bypass arterial coronario, no constituyen contraindicaciones absolutas para realizar el trasplante pancreático, si mantienen una reserva funcional aceptable.

La función endocrina pancreática se estudia mediante la determinación basal y post-estímulo de la glucemia y el péptido C, hemoglobina glicosilada, Ac anti-islotos y Ac anti-insulina. El protocolo pretrasplante se completa con la realización de análisis sistemáticos de sangre y orina, serología viral, cultivos y estudio de histocompatibilidad.

Tipos de trasplante

En términos generales el trasplante pancreático mejora el control metabólico del paciente, además se ha demostrado que mantener un control glicémico estable y casi fisiológico detiene la progresión de vasculopatía en grandes vasos, de la neuropatía diabética y de la retinopatía, incluso

se han reportado a largo plazo mejoría de las lesiones diabéticas en estos órganos. Existen varias situaciones en las que se puede ofrecer un injerto pancreático:

Trasplante pancreático-renal simultáneo.

La realización de trasplante combinado de riñón y páncreas simultáneo ofrece ventajas sobre el renal aislado en pacientes con diabetes tipo 1: supone un solo acto quirúrgico sin aumentar el riesgo; el control metabólico estricto conseguido con el injerto pancreático impide el desarrollo de nefropatía diabética en el injerto renal; mejora la calidad de vida del paciente y no se requiere mayor inmunosupresión que el trasplante aislado. La supervivencia del paciente es similar que en trasplante renal aislado (97% a 5 años) pero la supervivencia del injerto renal es inferior a largo plazo (87% en trasplante combinado vs 75% en renal aislado).

La presencia del riñón procedente del mismo donante proporciona una excelente herramienta para control del rechazo pancreático, ya que el rechazo renal y pancreático ocurren de forma simultánea en la mayor parte de los casos, el injerto renal es más fácil de biopsiar de forma percutánea con menor índice de complicaciones.

En algunos centros se incluyen en lista de espera de trasplante pancreático aislado y en la de renópancreas a pacientes que tienen donante vivo renal aumentando las posibilidades de trasplante; si se oferta un páncreas aislado se convoca al paciente y a su donante vivo y se realiza un combinado. Puede resultar difícil logísticamente pero ofrece todas las ventajas del donante vivo y del simultáneo del riñón-páncreas.

Trasplante pancreático después del renal.

La única desventaja aparente sería el someter al paciente a un nuevo riesgo quirúrgico, pero ofrece mayores ventajas a largo plazo y mayor supervivencia del injerto renal como se ha mencionado. El trasplante se puede realizar en pacientes con injerto renal funcionante procedente de donante cadavérico o donante vivo.

Trasplante pancreático aislado.

Este debería realizarse, de forma ideal, antes de la aparición de las complicaciones asociadas a la diabetes, tales como la nefropatía que, una vez avanzada, sería subsidiaria de trasplante renal. Por otro lado, en el momento actual, no disponemos de marcadores que nos hagan predecir qué pacientes van a desarrollar complicaciones progresivas y graves.

Así pues, el trasplante pancreático aislado quedaría restringido para los diabéticos tipo 1 sin insuficiencia renal pero de difícil tratamiento insulínico por su hiperlabilidad manifiesta y para los que tienden al desarrollo de complicaciones diabéticas precoces (retinopatía, nefropatía, neuropatía periférica, neuropatía autonómica, etc.) que, al fin, serían más graves que las eventuales asociadas a la inmunosupresión crónica. Con la aparición de nuevos inmunosupresores, más selectivos y con menos efectos secundarios, se puede ampliar en el futuro el abanico de indicaciones.

Selección de donantes de páncreas

Se aceptan los injertos pancreáticos de donantes entre 3-55 años con un límite extremo inferior de 18 kg de peso y el superior basado en índice de masa corporal inferior a 27, sin antecedentes personales de diabetes tipo 1 ó 2 o diabetes gestacional, en ausencia de antecedentes de diabetes tipo 1 en familiares de primer grado, ausencia de pancreatitis, calcificaciones, traumatismo pancreático o esplenectomía.

En términos generales cualquier criterio de exclusión para donación como contaminación bacteriana abdominal, parada cardíaca prolongada con signos de afectación isquémica en órganos como el hígado o riñón, neoplasia activa o en tratamiento (excepto algunas neoplasias de piel o cerebro), infección y drogadicción. Una vez aceptado el órgano, se evalúa en quirófano debiendo ser normal el color, sin infiltración grasa y de consistencia en toda la glándula.

La presencia de hiperglucemia, hiperamilasemia o antecedentes de alcoholismo se consideran contraindicaciones relativas. En caso de las dos primeras, pueden estar relacionadas al manejo médico del donante y a la causa de muerte.

Técnica del trasplante de páncreas

Las diferentes técnicas quirúrgicas han tenido en cuenta la dualidad endocrina y exocrina del páncreas, así como su vascularización compleja, proveniente por una parte del tronco celíaco a través de la arteria esplénica, la arteria hepática común y de la arteria mesentérica superior por las arcadas duodenopancreáticas superiores e inferiores. El drenaje venoso de la secreción endocrina nunca ha planteado dificultades quirúrgicas especiales. La elección se establece entre drenaje venoso sistémico y el portal (más fisiológica). Existen numerosos argumentos a favor y en contra de cada tipo de drenaje, el sistémico resulta técnicamente más sencillo pero limita las opciones de drenaje exocrino a entérico únicamente (por limitaciones en la distancia), el riesgo de trombosis es similar, se postula a favor del drenaje portal que ofrece ventaja inmunológica por el paso a través del hígado y por ser más fisiológico por la regulación hepática. Según el registro internacional de páncreas (IPTR)² no se encuentran diferencias entre ambas técnicas.

Drenaje Exocrino

En el manejo de las secreciones exocrinas han sucedido una serie de modificaciones a lo largo de la historia del trasplante pancreático. Desde las experiencias de Lillehei² en 1970, describe el trasplante de glándula en su totalidad con duodeno y drenaje entérico, páncreas segmentario con inyección de polímeros en el conducto de Wirsung con la finalidad de anular la secreción exocrina por Dubernard³.

Las primeras experiencias en la derivación urinaria fue de páncreas segmentario a uréter ipsilateral por Gil-Vernet⁴, posteriormente páncreas completo sin duodeno con anastomosis de papila al uréter en localización pélvica. La derivación vesical fue publicada inicialmente por Sollinger⁵, en la que anastomosa el duodeno a la vejiga. La principal ventaja del drenaje vesical es la posibilidad de monitorizar el injerto por medición de amilasa en orina, un descenso en orina junto a un aumento en plasma corresponde, en términos generales, a rechazo pancreático. Las desventajas significativas son debidas a las complicaciones urológicas, con mayor hematuria, infecciones urinarias de repetición y uretritis química por la amilasa; pancreatitis por reflujo vesicoduodenal y acidosis metabólica. De estos pacientes el 25% se habían reintervenidos para transformar la derivación vesical en intestinal.

Por el contrario, el drenaje entérico obvia estas complicaciones pero no ofrece la posibilidad de monitorizar el injerto tan específicamente, a su vez, el fallo de sutura conduce a sepsis de origen abdominal que requiere intervención quirúrgica y posiblemente pancreatectomía (en el drenaje vesical se puede tratar de modo conservativo con sondaje vesical).

Revascularización arterial

La vascularización pancreática procede de múltiples y delgadas ramas originadas en la arteria esplénica, arteria hepática común y arteria mesentérica superior. El retorno venoso se realiza por numerosas venas de pequeño calibre que desembocan en la vena esplénica o vena mesentérica superior a través de venas pancreático-duodenales posterosuperiores y posteroinferiores. Esta red venosa es frágil, lo que explica el riesgo de trombosis venosas.

La reconstrucción arterial del injerto depende en su medida del método de extracción. Cuando no se utiliza el hígado, se mantiene el parche aórtico con tronco celiaco y mesentérico íntegros, y la arteria hepática hasta la salida de la arteria gastroduodenal (fig. 1). Si se extrae el hígado, generalmente se secciona la arteria esplénica en su origen y se liga la gastroduodenal. La reconstrucción más popularizada es mediante interposición de un injerto arterial en Y procedente de la bifurcación iliaca del donante a la esplénica y mesentérica proximal, dejando el injerto "Y" para

su anastomosis con el receptor (fig.2). Otras opciones has sido descritas. En nuestra institución se disecciona la arteria mesentérica superior en un trayecto distal de aproximadamente 10 cm y se anastomosa directamente a la arteria esplénica proximal, dejando el tronco de la mesentérica superior con parche aórtico para su anastomosis con el receptor (fig.3).

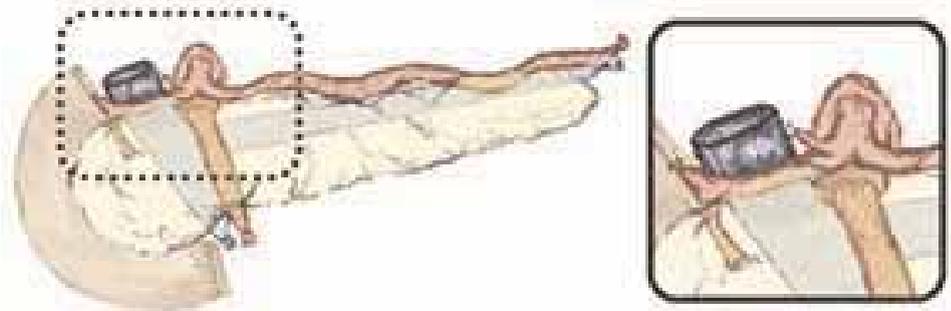


Fig.1. Preservación de Tronco Celiaco y Arteria Mesentérica Superior en parche aórtico común conservando arteria gastroduodenal. Dibujo propiedad del Prof. Laureano Fernández-Cruz, Barcelona.

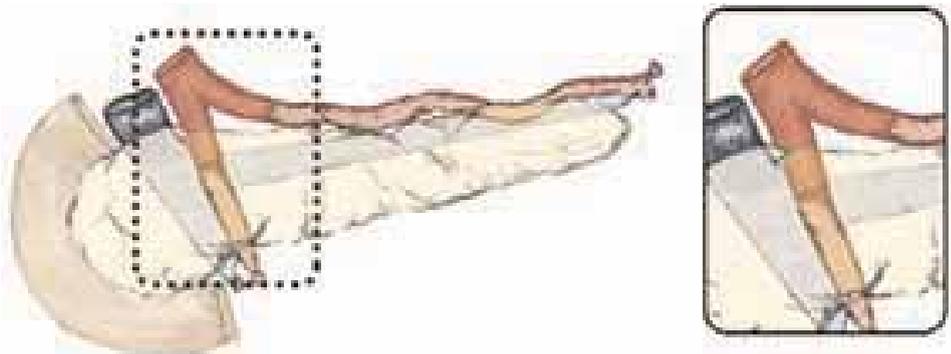


Fig.2. Reconstrucción arterial con Injerto en Y procedente de la bifurcación iliaca del donante. Dibujo propiedad del Prof. Laureano Fernández-Cruz, Barcelona.

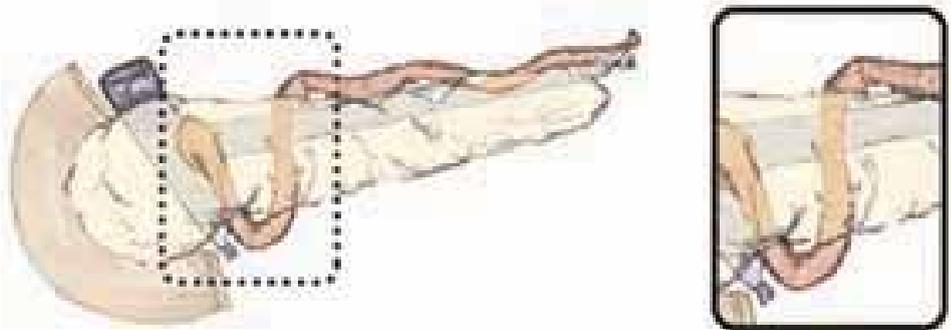


Fig.3. Anastomosis esplénomésentérica con arteria mesentérica distal. Dibujo propiedad del Prof. Laureano Fernández-Cruz, Barcelona.

Complicaciones postrasplante

Las complicaciones quirúrgicas tras el trasplante de páncreas son más frecuentes que las del renal. Las pérdidas no inmunológicas del injerto se acercan al 10% de los casos y ocurren en el primer semestre del trasplante.

Trombosis:

Es una complicación temprana, en las primeras 24-48 horas, más frecuentemente trombosis venosa del eje esplénico. La causa de este alto índice de trombosis, representando el 5-8% de las pérdidas del injerto, no está clara pero se estipula que debe ser combinación de pancreatitis por reperfusión y un flujo venoso muy bajo.

Factores de riesgo de trombosis son edad del donante, tiempo de isquemia prolongado, obesidad del donante. La pauta anticoagulante para prevenir la aparición de trombosis es heterogénea entre los diversos grupos de trasplante. En el Hospital Clínic de Barcelona se inicia pauta de heparina de bajo peso molecular ajustada a dosis renales en primer día postoperatorio, excepto cuando se evidencia hemorragia interna o externa (hematuria) con caída del hematocrito. Se continúa hasta el momento de alta cuando se inician antiagregantes plaquetarios. Se monitoriza el injerto pancreático con Ecodoppler a las 24-48 horas para descartar la presencia de trombosis y cada 3 a 4 días durante el ingreso si no presenta clínica o alteración biológica. Si se identifica trombosis y ocupa más del 50% de la longitud y diámetro de la vena se procede a angiografía y trombectomía o trombolisis. En caso de ser menos extenso, se hepariniza y posteriormente convierte a warfarina si no hay progresión del coágulo.

Pancreatitis:

Pancreatitis de reperfusión aparece como un aumento de enzimas pancreáticas en las primeras 36 horas de postoperatorio; generalmente se resuelve espontáneamente. Pancreatitis de reflujo se produce en el drenaje vesical, por retención urinaria en vejigas neurógenas o por obstrucción mecánica por coágulos. Presentan con dolor en el injerto y aumento de las enzimas; se trata con sondaje vesical.

Complicaciones urinarias:

La hematuria en el postoperatorio inmediato es común, por la propia cistotomía, unido al hecho que la mayor parte de estos pacientes están en tratamiento antiagregante por la necesidad de heparinización para prevenir la trombosis. Se trata con lavados vesicales y suspensión de la terapia anticoagulante.

Presente en drenaje vesical solo, debido a la presencia de amilasa en orina, se produce uretritis y cistitis química, hematuria, infecciones de repetición. A su vez, la secreción exocrina pancreática contiene gran cantidad de bicarbonato que se pierde en orina produciendo acidosis metabólica y deshidratación. En ocasiones es severa y repetida, lo que obliga a la conversión entérica del injerto.

Fallo de sutura duodenovesical: Se presenta con aumento de la creatinina y amilasa, dolor abdominal y en ocasiones fiebre. Aparece en los primeros días postrasplante y generalmente responde a sondaje vesical. En ocasiones puede ser tardía (3-6 meses), relacionada a infección por citomegalovirus del duodeno o por isquemia. El tratamiento es similar, pero en ocasiones requiere conversión quirúrgica a yeyuno.

Complicaciones de drenaje entérico:

La más seria es la fuga de anastomosis entérica, produciendo sepsis intestinal que puede comprometer el injerto y aun más, la vida del paciente. Presenta con dolor abdominal, peritonismo, fiebre y alteración de los parámetros de sepsis. La prueba diagnóstica de elección es el TAC abdominal, buscando líquido libre y neumoperitoneo; en raras ocasiones se observara extravasación de contraste oral.

Se debe proceder a tratamiento quirúrgico, que consiste en sutura primaria si es factible, conversión a Y-de-Roux o drenaje vesical, incluso pancreatectomía del injerto si la peritonitis es extensa. Otra complicación menos severa y frecuente es la hemorragia digestiva baja que tiene su origen a nivel de la sutura entérica; suele ser autolimitada y solo requiere soporte clínico, rara vez tratamiento quirúrgico.

Protocolo inmunosupresión

Inducción:

Podemos agrupar los fármacos de inducción en depletores de linfocitos T y no-depletores (Zenapax, Simulect); a su vez los primeros son policlonales (ATGAM, Thymoglobulin) y monoclonales (Campath, OKT3). Según el Registro internacional de trasplante de páncreas (IPTR)⁶ mas del 75% de los trasplantes de páncreas de cualquier categoría recibe algún tipo de inducción, mas frecuentemente no-deplectora en trasplante renopáncreas, mientras que se usa inducción deplectora en páncreas solitario (páncreas aislado y páncreas tras renal). En nuestra experiencia, el trasplante renopáncreas tiene menor riesgo de rechazo del injerto que el trasplante de páncreas solitario. En el primero se utiliza inducción con Simulect y metilprednisona ya que se consideran paciente de bajo riesgo. A todo paciente receptor de un injerto pancreático aislado o secuencial a un renal, se administra Timoglobulina durante 5 días, disminuyendo la cantidad de acuerdo a los niveles de linfocitos y plaquetas.

Mantenimiento:

Según el registro el tratamiento de primera línea es el Tacrolimus, Micofenolato Mofetil y Prednisona con pauta descendente. Según el IPTR, desde la introducción del Tacrolimus, la mayor parte de los regímenes de mantenimiento lo incluyen en su combinación, en el 65% de los casos es Tacrolimus y Micofenolato; el siguiente más común incluyen el Sirolimus (15%) junto al Tacrolimus, con o sin Micofenolato. En nuestro grupo la tendencia es la combinación de Tacrolimus, Micofenolato y Prednisona; en caso de estar en tratamiento con Ciclosporina previo no se modificará.

Conclusión

Las consecuencias inmediatas de un trasplante pancreático funcionante son la normalización de la glucemia y la hemoglobina glicosilada, que se mantiene mientras funciona el injerto, y la aparición de una hiperinsulinemia, sobre todo cuando se hace una anastomosis venosa porto-sistémica. Normalización del colesterol y triglicéridos en ayunas, aumentando el HDL y descendiendo la lipemia postprandial. La mayoría de los candidatos a trasplante presentan una retinopatía proliferativa que se suele estabilizar o mejorar después de 3-4 años de un trasplante pancreático con funcionamiento normal.

Un estado euglicémico de 5-10 años de duración después de un trasplante pancreático aislado puede hacer revertir una nefropatía leve-moderada. Los enfermos con nefropatía diabética terminal trasplantados de páncreas-riñón mantienen una función renal estable, mientras que los trasplantados sólo de riñón presentan un deterioro funcional de éste a los dos años de seguimiento. La neuropatía, sintomática en el 80% de los receptores, puede hacerse reversible con un mejor control de la glucemia⁷⁻⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pancreas Transplantation for Patients With Type 1 Diabetes. American Diabetes Association. Diabetes Care, Volume 26, Supplement 1, January 2003
2. Lillehei RC, Simmons RL, Najarian JS, Weil R, Uchida H, Ruiz JO, Kjellstrand CM, Goetz FC. Pancreatico-duodenal allotransplantation: experimental and clinical experience. Ann Surg. 1970 Sep;172(3):405-36.
3. Dubernard JM, Sanserverino R, Martineghi S, Martin X, Marchenal JM, Caamozzi L, Melandri M, Gelet A, Lefrancois N, Touraine JL. Duct obstruction of segmental grafts in pancreas transplantation. Transplant Proc. 1989 Feb;21(1 Pt 3):2799-800.
4. Gil-Vernet JM, Fernandez-Cruz L, Caralps A, Andreu J, Figuerola D. Whole organ and pancreatocoureterostomy in clinical pancreas transplantation. Transplant Proc. 1985 Aug;17(4):2019-22.
5. Cook K, Sollinger HW, Warner T, Kamps D, Belzer FO. Pancreaticocystostomy: an alternative method for exocrine drainage of segmental pancreatic allografts. Transplantation. 1983 Jun;35(6):634-6.
6. Gruessner AC, Sutherland DE. Clin Transplant. 2005 Aug;19(4):433-55. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004.
7. Karam G., Maillet F., Rigaud J., Glémain P., Muller B., Normand G., Badet L. Transplantation pancréatique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales- Appareil digestif, 40-899, 2008.
8. Sturart FP, Abecassis MM, Kaufman DB. Organ Transplantation (2nd Ed). Landes Bioscience. 2003.