

# Preservación del Páncreas para el Trasplante Simultáneo de riñón-páncreas

ROCIO XAVIER\*

JESUS LOPEZ RANGEL\*

LUIS H. TOLEDO PEREYRA\*\*

*Este trabajo estudia los avances que han participado en el desarrollo de las soluciones de preservación. Para el trasplante simultáneo de riñón-páncreas. Estos avances han sido asociados a varios factores, como son, la hipotermia, el uso de soluciones coloidales con presión oncótica elevadas y con cierta tendencia a una concentración intracelular de iones, siendo las soluciones más útiles actualmente, las basadas en plasma, como la solución modificada de Silica Gel, o en almidón y lactobionato como la solución UW. Mayores avances en esta área permitirán el desarrollo integral del trasplante combinado de riñón-páncreas.*

**CLAVES:** Preservación riñón-páncreas, solución SGF modificada, solución UW.

## SUMMARY

*This paper studies the advances that have participated in the development of preservation solutions for the combined kidney-pancreas transplantation. These developments have been associated most importantly with hypothermia, the use of colloid solutions with high oncotic pressure, and the maintenance of near-intracellular ionic concentration. At the present time, the more effective solutions are the plasma-like modified Silica Gel Fraction and the starch and lactobionate based solution such as, the UW. Further advances in this area, would allow for improved results in the combined kidney-pancreas transplant preparation.*

**KEY WORDS:** Kidney-pancreas preservation, modified SGF solution, UW solution.

## Introducción

El trasplante simultáneo de riñón-páncreas se ha realizado en forma más frecuente en casos de nefropatía diabética terminal. Debido al incremento en el uso de múltiples órganos de donadores de cadáver, una mayor efectividad en la procuración, preservación y transporte de estos órganos es necesario.<sup>2-3</sup>

Para aumentar el uso del trasplante de riñón-páncreas, se han desarrollado técnicas de preservación confiables, que faciliten la preservación del páncreas por períodos entre 12 y 24 horas, tiempo que permite una preparación adecuada del recipiente.<sup>3-4</sup>

\* Médicos adscritos, Hospital Regional Ignacio Zaragoza, ISSSTE.

\*\* Académico correspondiente. Departamentos de Trasplante e Investigación, Borgess Medical Center, Kalamazoo, Michigan, U.S.A.

La preservación de órganos está basada en la reducción del metabolismo, a través de mantener el órgano a bajas temperaturas, ya que en esta forma el consumo de oxígeno es reducido en forma significativa,<sup>2,3</sup> por eso todas las técnicas de preservación utilizan el efecto protector de la hipotermia. Un criterio importante en el desarrollo de estas soluciones, es también, el de mantener una presión oncótica alta, a través de preparaciones coloidales de peso molecular elevado.<sup>5</sup> Además, la conservación de iones intracelulares parece ser otro punto de interés continuo en la preservación.<sup>7-8</sup> Soluciones basadas en concentraciones iónicas extracelulares no se han utilizado frecuentemente.<sup>6,8</sup>

En este estudio revisamos las técnicas de preservación pancreática actualmente usadas y sus resultados para el trasplante combinado de riñón-páncreas.

### Método de preservación de páncreas

Las técnicas de preservación del páncreas o del segmento pancreaticoduodenal, varían de acuerdo a si la obtención del páncreas es única o múltiple, asociada con otros órganos, como el hígado.

Cuando se obtiene el páncreas o el segmento pancreaticoduodenal solos, la técnica es sencilla como la del riñón.<sup>1</sup> La disección del páncreas debe de realizarse con la mínima manipulación de la glándula y con un tiempo mínimo de isquemia caliente. Si el lavado del páncreas es hecho *ex-vivo*, el injerto es colocado en solución salina helada (0-4°C), y se lava inmediatamente a través de la aorta o de ambos vasos, la arteria mesentérica superior y la esplénica, con la solución de preservación helada (4-7°C), sin mucha presión (20-40 mmHg), aproximadamente con 200 mL o hasta que la solución de relavado que sale por la vena sea clara. El injerto se coloca en una bolsa de plástico estéril, con más solución de preservación y se mantiene con hielo alrededor, sin tocar el órgano directamente.<sup>9</sup>

En caso de obtención múltiple de órganos, se utiliza el lavado *in situ*, como una forma de disminuir o eliminar la isquemia caliente. Para efectuar este procedimiento, se coloca una cánula dentro de la aorta del donador y otra cánula en una de las tributarias de la vena porta (como la vena mesentérica superior o la epiploica), y se administra la solución de preservación a una temperatura de 4-7°C, y se drena a través de la vena cava.<sup>2,10,11</sup> (Figura 1). Esto tiene la ventaja de poder utilizar la misma solución para su almacenamiento. Estamos de acuerdo con otros grupos de mantener el lavado a baja presión (a una altura por arriba del órgano de no más de 80 cm), y a bajo volumen (no más de 500-800 mL), para minimizar el daño a los pequeños capilares intrapancreáticos y prevenir el edema.<sup>12</sup>

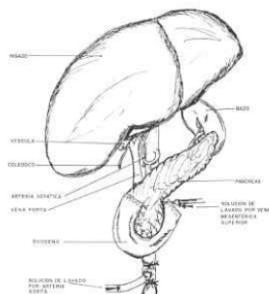


Fig. 1. Aspectos fundamentales de la disección en la procuración combinada del segmento pancreático-duodenal e hígado. Note las cánulas para la infusión *in situ* de estos órganos<sup>11</sup>.

### Soluciones de preservación pancreática

Una variedad de soluciones, primariamente utilizadas para el riñón, se han utilizado para el páncreas.<sup>13-20</sup> Los mismos principios que se siguen en la preservación del riñón, se han extendido al páncreas, en relación a la isquemia caliente, lavado del órgano y límites de la preservación. El páncreas, sin embargo, es particularmente sensitivo a la isquemia. Además, soluciones cristaloides, son considerablemente menos eficientes que las soluciones coloides.<sup>1</sup>

Largiader y cols.<sup>21</sup> enfatizaron que la isquemia caliente debería de ser corta y que la isquemia fría no debería exceder 10 horas, con el uso de la solución Euro-Collins. Cambios importantes se han introducido desde entonces en el desarrollo de mejores soluciones de preservación.

En el Cuadro I se revisan las soluciones de preservación y los tiempos de almacenamiento reportados en la literatura por diferentes centros de trasplante. En Detroit,<sup>1</sup> se uso la solución Euro-Collins o la Collins modificada por la adición de albúmina y soluciones coloides de la serie TP para el lavado antes del almacenamiento hipotérmico Cuadro II. En la Universidad de Minesota, se utilizó una solución de Silica Gel Modificada (SGF-1), inicialmente para el almacenamiento en el páncreas por 22 horas con un 93 % de función inmediata.<sup>22</sup> Actualmente, se utiliza una nueva solución de Silica Gel Modificada (SGF-III), Cuadro III.

La solución UW de la Universidad de Winsconsin Cuadro IV, se ha convertido en una de las soluciones más frecuentemente utilizadas en centros de trasplante de páncreas, desde su introducción en 1987.<sup>23</sup>

**Cuadro I. SOLUCIONES CLINICAS DE PRESERVACION PANCREATICA.**

Autor	Solución(s)	Año	No.	Tiempo de almacenamiento
McMaster <sup>14</sup>	Citrato hipertónico/PPF	1980	10	< 6 hrs.
Dubernard <sup>13</sup>	Collins-3	1983	29	44 min-4:30 hrs.
Lundgren <sup>15</sup>	Perfudex	1984	22	3:39 hrs.
	Sack's		02	12:32 hrs.
	Euro-Collins		01	
Munda <sup>16</sup>	Collins	1984	11	6 - 16 hrs.
Sutherland <sup>17</sup>	Ringer's	1984	36	Inmediato
	Collins		01	6 hrs.
	SGF		25	1 - 26 hrs.
Toledo-Pereyra <sup>19</sup>	Euro-Collins	1985	33	3:48-43:45 hrs.
	Collins+albúmina Solución TP			
Nghiem <sup>18</sup>	Collins	1986	23	1:29-5:09 hrs.
Abouna <sup>20</sup>	MSGFP*(SGF-III)	1987	47	6 - 16 hrs.

\* MSGFP = Sílica Gel Modificada.

**Cuadro II. COMPOSICION DE LAS SOLUCIONES DE LA SERIE TP PARA PRESERVACION DE PANCREAS<sup>1</sup>.**

TP-II		TP-IV	
Fracción Sílica Gel Base		Fracción Sílica	Gel Base
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	4.05 gm/L	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	4.05 gm/L
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	3.7 gm/L	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	3.70 gm/L
Dextrosa	40 gm/L	Sucrosa	40 gm/L
Osmolaridad	520 mOsm/L	Osmolaridad	430 mOsm/L
TP-V		TP-VII	
Fracción Sílica Gel Base		Solución TP-V más:	
Dextrosa	20 gm/L	Alopurinol	500 mg/L
Sucrosa	50 gm/L	Catalasa	5000 U/L
ATP	393.4 mg/L		
MgCl <sub>2</sub>	145 mg/L		
Osmolaridad	500 mOsm/L	Osmolaridad	500 mOsm/L

**Cuadro III. COMPOSICION DE LA SOLUCIONES FRACCION SILICA GEL I (SGF-I) Y FRACCION SILICA GEL III (SGF-III).<sup>22</sup>**

SGF-I		SGF-III	
SGF plasma	400 mL	SGF plasma	400 mL
Albúmina humana (25%)	100 mL	Albúmina humana (25%)	100 mL
M <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	8 mEq/L	M <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	8 mEq/L
KCl	20 mEq/L	KCl	20 mEq/L
Metilprednisolona	250 mg	Solumedrol	250 mg
Dextrosa	5 gm	Dextrosa (50%)	10 mg
		Ampicilina	250 mg
Osmolaridad	430 mOsm/L	Osmolaridad	420 mOsm/L

**Cuadro IV. COMPOSICION DE LA SOLUCION UW PARA PRESERVACION DE PANCREAS<sup>23</sup>.**

Componentes	Cantidades	
K <sup>+</sup> -Lactobionato	100	mmol
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	25	mmol
M <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5	mmol
Rafinosa	30	mmol
Adenosina	5	mmol
Glutation	3	mmol
Insulina regular	100	U
Bactrim	0.5	ml
Dexametasona	8	mg
Alopurinol	1	mM
Hidroxiálmidón	50	gm

### Resultados de diferentes centros hospitalarios

En el Hospital de Mount Carmel de Detroit, Toledo-Pereyra y cols.<sup>19</sup> reportaron en 1988 el uso de soluciones coloides (serie TP) y soluciones cristaloides modificadas con albúmina, obteniendo un tiempo de almacenamiento de casi 20 horas, con una buena función inmediata del injerto<sup>19</sup> (Cuadro V). Estos resultados fueron apoyados por otros estudios, que compararon la solución TP-IV con la Euro-Collins, mostrando una superioridad de la solución coloidal para almacenamiento prolongado.<sup>5,24,25</sup> Toledo-Pereyra y su grupo fueron los primeros en usar soluciones coloides, experimental y clínicamente, con buenos resultados.<sup>1,5,19,24-27</sup>

**Cuadro V. PRESERVACION CLINICA DEL PANCREAS EN DETROIT.<sup>19</sup>**

	Soluciones de preservación	
	Cristaloides + Albúmina	TP-Coloide
Número de páncreas	16	17
Método de preservación	AH	AH*
Tiempo promedio de preservación (horas)	15.2	13.1
Rango de preservación (horas)	3 - 43	5 - 20
Porcentaje de función inmediata	14/16 (87.5%)	16/17 (94.1%)

\*AH = Almacenamiento hipotérmico.

En un estudio realizado en la Clínica Mayo de Rochester, Minnesota, y reportado en 1989, se comparó la solución de Sílica Gel Modificada III (SGF-III) y la solución de la Universidad de Wisconsin (UW), por ser las más comunes en uso clínico en Estados Unidos.<sup>10</sup> La SGF-III

es una solución hiperosmolar basada en plasma tratado con sílica gel. La UW es una solución de coloides sintéticos e iso-osmolar. En este trabajo el tiempo de preservación fue de 18 horas para la UW y de 14 para la SGF-III. Los resultados de este estudio mostraron que la función exócrina del páncreas se preservó adecuadamente con ambas soluciones (Figura 2,3),<sup>10</sup> en cuanto a la función endócrina, se encontró una pequeña diferencia en favor de la UW, no siendo estadísticamente significativa, tampoco se observó diferencia en la viabilidad del segmento de duodeno. En conclusión, los autores encontraron que a un tiempo de preservación no mayor de 20 horas, ambas soluciones fueron efectivas, para preservar la función exócrina pancreática y la integridad del duodeno, mostrando sólo una pequeña mejoría en la función endócrina con la UW. Otros estudios, también muestran semejantes resultados, al comparar las dos soluciones,<sup>28</sup> con un tiempo de preservación de casi 30 horas, con lo que se reafirma la efectividad clínica de ambas soluciones.

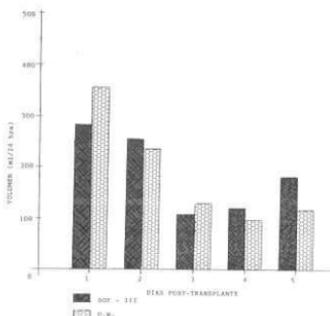


Fig. 2. Promedio de volumen peri-pancreático después de la pancreático-cistostomía en el trasplante de riñón-páncreas. No existió una diferencia significativa ( $p < 0.5$ ) cuando se compararon todos los valores diarios<sup>18</sup>.

D'Alessandro y cols. de la Universidad de Wisconsin,<sup>11</sup> efectuaron un estudio valorando la solución UW en el trasplante simultáneo de riñón-páncreas. El tiempo de preservación fue de 19 horas, con excelente función pancreática inmediata (Figura 4) y hasta por 24 meses. Estos resultados son también apoyados por otros autores que encuentran hasta 72 horas de preservación experimental con la UW.<sup>29</sup>

La Universidad de Minnesota realizó un estudio clínico,<sup>2,17,22,30</sup> desde julio de 1978 hasta noviembre de 1986, para valorar la utilidad de la solución de Sílica Gel de

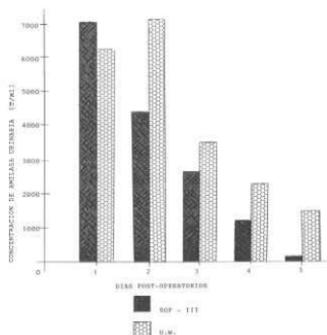


Fig. 3. Promedio de amilasa urinaria después de la pancreático-cistostomía en el trasplante de riñón-páncreas. No existió una diferencia significativa ( $p < 0.2$ ) cuando se compararon todos los valores diarios<sup>18</sup>.

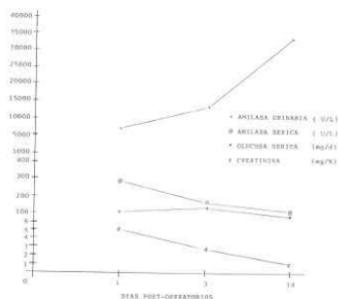


Fig. 4. Función pancreática después de 19 horas de preservación con la solución UW, en el trasplante simultáneo de riñón-páncreas<sup>11</sup>.

Plasma (SGF-III). Se estudió principalmente la función temprana de injerto a un mes, con un tiempo de preservación que varió de 2-26 horas. Estos resultados están representados en la figura 5, y claramente demuestran que es posible preservar páncreas por periodos hasta de 26 horas, sin causar un daño importante en la función de la glándula, dando un lapso adecuado para poder completar todo el protocolo de estudio, preparar la cirugía del trasplante y trasladar los órganos a grandes distancias.

En un análisis efectuado por el Registro Internacional de Trasplante de Páncreas y UNOS,<sup>31,32</sup> entre los años de 1986 a 1989, se valoraron las diferentes soluciones de preservación de páncreas, y se compararon sus resultados en la función del injerto a un año, tomándose en cuenta el

tiempo de almacenamiento y las posibles complicaciones técnicas. La solución UW y las soluciones coloidales de plasma, mostraron los mejores resultados para preservar el páncreas por 24 horas o más (Cuadro VI). En conclusión, en casi todos los centros de trasplante de páncreas de los Estados Unidos, las soluciones de preservación más UW.

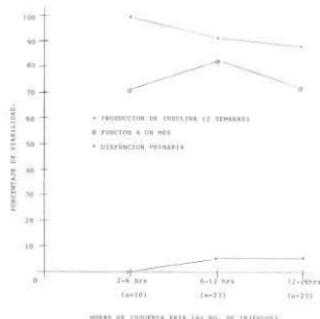


Fig. 5. Efecto de la solución SFG-III en la función temprana del páncreas a un mes. Nótese los tiempos diferentes de preservación, en el trasplante simultáneo de riñón-páncreas<sup>2,17,22,30</sup>.

Cuadro VI. SOBREVIVENCIA DEL TRASPLANTE DE PANCREAS A UN AÑO, EFECTO DE LA SOLUCIÓN Y TIEMPO DE PRESERVACION. (1986-1989).<sup>31</sup>

Solución	Número de casos		Nivel de función a 1 año	
	Todos	N.C.*	Todos	N.C.*
Collins	617	484	54 %	65 %
<6	395	308	56 %	71 %
6-12	164	128	50 %	64 %
12-24	19	15	41 %	52 %
U W	321	272	64 %	82 %
<6	107	93	64 %	74 %
6-12	89	68	63 %	82 %
12-24	74	64	76 %	89 %
>24	12	11	79 %	87 %
Basadas en plasma	197	156	53 %	66 %
<6	66	53	50 %	60 %
6-12	43	34	59 %	75 %
12-24	71	56	50 %	63 %
>24	14	10	64 %	80 %

\* N.C. = Casos sin complicaciones técnicas.

## Futuro de la Preservación de Páncreas

Estudios futuros en la preservación del páncreas, podrían intentar crear una solución y métodos de preservación mejores para las necesidades específicas de este órgano.<sup>1</sup> Actualmente, la preservación del páncreas por más de 36 horas, no se ha estudiado clínicamente,<sup>2</sup> aunque se ha desarrollado desde el punto de vista experimental. Modificando los métodos de preservación, como por ejemplo, con el uso de perfusión de baja presión pulsátil o no pulsátil; o bien con el uso de aceptadores de radicales libres de oxígeno, tales como el alopurinol y la catalasa, se podrían obtener incluso mejores resultados durante periodos de preservación prolongada.<sup>1,33</sup> El mejor estudio inmunológico de los pacientes transplantados de riñón-páncreas, puede ser el fruto de poder contar con soluciones de preservación, que permitan extender el tiempo de almacenamiento pancreático, por periodos prolongados de tiempo.

Este trabajo fue apoyado por una beca de el Borgess Medical Center y la Borgess Foundation, Kalamazoo, Michigan.

## Referencias

- Toledo-Pereyra, Luis H. Pancreas Harvesting and Preservation Techniques. In Pancreas Transplantation. Toledo-Pereyra L. H. (ed), Boston. Kluwer Academic Publishers, 1988; pp. 47-59.
- Florack G. Organ Preservation. In International Handbook of Pancreas Transplantation. Dubernard J. M. Sutherland D.E.R. (eds). Boston. Kluwer Academic Publishers, 1988; pp. 131-154.
- Sutherland DER, Moudry KC: Clinical Pancreas and Islet Transplantation. Transplant Proc 1987;19:113-120.
- Levy MN. Oxygen Consumption and Blood Flow in the Hypothermic, Perfused Kidney. Am J Physiol. 1959;197:1111-1114.
- Toledo-Pereyra LH, Valjee KD, Chee M, Lillehei RC. 48 Hour Hypothermic Storage of Whole Canine Pancreas Allografts. Improved Preservation of the Pancreas with a Colloid Hyperosmolar Solution. Cryobiology 1979;16:221-228.
- Collins GM, Halasz NA. 48 Hour Ice Storage of Kidneys: Importance of Cation Content. Surgery 1976, 79:432-435.
- Collins GM, Green RD Halasz NA: Importance of Anion Content and Osmolarity in Flush Solutions for 48 to 72 hr Hypothermic Kidney Storage. Cryobiology 1979;16:217-220.
- Sacks SA, Petritsch PH, Kaufman JJ. Canine Kidney Preservation Using a New Perfusate. Lancet 1973;1:1024-1028.
- Toledo-Pereyra LH. Organ Harvesting. In Basic Concepts of Organ Procurement, Perfusion and Preservation for

- Transplantation. Toledo-Pereyra LH (ed). New York: Academic Press, 1982; pp 57-72.
10. Barr D, Munn SR, Carpenter HA, Perkins JD: A Prospective Comparison of Two Preservation Solutions in Human Pancreaticoduodenal Transplantation. *Transplantation Proc.* 1990;22:529-531.
  11. D'Alessandro AM, Sollinger HW, Hoffman RM et al: Experience with Belzer UW Cold Storage Solution in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplantation Proc.* 1990; 22:532-534.
  12. Sollinger HN: Transplantation of the Intact Pancreas Organ-Urinary Drainage for Pancreas Transplantation. *Transplant Immunol Lett* 1986;3:1.
  13. Dubernard JM et al. Clinical Experience with 31 Pancreatic Allografts in Man. *Horm Metb Res* 1983; 13 (suppl):59
  14. McMaster P, et al: Pancreatic Transplantation in Man *Transplant Proc.*1980; 12 (suppl 2):58.
  15. Lundgren G et al. Procurement and Preservation of Human Pancreatic Grafts. *Transplant Proc.* 1984;16:681.
  16. Munda R et al. Clinical Experience with Segmental Pancreatic Allografts. *Transplant Proc.* 1984;16:692.
  17. Sutherland DER., Goetz FC, Najarian JS. One Hundred Pancreas Transplants at a Single Institution. *Ann Surg* 1984;200:414.
  18. Ngheim DD et al. Function of Organs Obtained from Pancreas Donors. *Transplant Proc.* 1986;18:538.
  19. Toledo-Pereyra LH. A new Generation of Colloid Solutions for Preservation. *Dial Transplant* 1985;14:143.
  20. Abouna GM et al. Preservation of Human Pancreatic Allografts in Cold Storage for Six to 24 Hours. *Transplant Proc* 1987;19:2307.
  21. Largiader F, Baumgartner D. et al. Ischemia Tolerance of Human Pancreatic Transplants. *Transplant Proc.* 1984;16: 1285-1286.
  22. Florack Get al. Clinical Experience with Transplantation of Hypothermically Preserved Pancreas Grafts. *Transplant Proc.* 1984;16:153.
  23. Wahlberg JA, Love R et al. 72-Hour Preservation of the Canine Pancreas. *Transplantation* 1987;43;5-8.
  24. Toledo-Pereyra LH et al. Pancreas Preservation with TP-IV. A Hyperosmolar Colloid Solution. *Cryobiology* 1985;22: 40-46.
  25. Toledo-Pereyra LH. Limits of Hypothermic Storage for Clinical Pancreas Transplantation. *Transplant Proc* 1984; 16:128-129.
  26. Toledo-Pereyra LH et al. Preservación de Organos para Transplantes, con Inclusión de los Organos Extrarenales. Observaciones personales. *Rev Cirugia Española.* 1989.
  27. Toledo-Pereyra LH, Mittal VK, Gordon DA. Albumin-Augmented Crystalloid or Hyperosmolar Colloid Solutions for Clinical Pancreas Preservation. *Transplant Proc.* 1988; 20:1021-1022.
  28. Morel P, Moudry-Munns K, Najarian JS et al. Influence of Preservation Time on Outcome and Metabolic Function of Bladder-Drained Pancreas Transplants. *Transplantation* 1990;49:294-303.
  29. Scott PD, Johnson RWG: 72-Hour Preservation of the Pancreas in Ice: A Comparative Study. *Transplant Proc.*1990;22:2240.
  30. Abouna GM, Sutherland DER et al. Function of Transplanted Human Pancreatic Allografts After Preservation in Cold Storage for 6-26 Hours. *Transplantation*,1987;43:630-636.
  31. Sutherland DER et al. Results of Pancreas Transplantation in the UNOS registry. In *Clinical Transplantation*, Terasaki P. (ed), Los Angeles California UCLA, 1989. pp 30-43.
  32. Sollinger HW, D'Alessandro AM et al. The Current Status of the University of Wisconsin Experience in Pancreas Transplantation. In *Clinical Transplantation*, Terasaki P. (ed), Los Angeles California UCLA, 1989. pp 159-165.
  33. Toledo-Pereyra LH, Cederna J et al. Oxygen Free Radicals, Allopurinol and the Xantine Oxidase Pathway During Liver Ischemia. *Surg. Res. Comm.* 1989;5:297-307.

