

Trasplante singénico segmentario de intestino, de donador adulto desarrollado a receptor joven en crecimiento Efectos y complicaciones

Fernando Villegas Álvarez,
Jiménez BM, Roldán RM, González SJ.

Institución Hospitalaria

Instituto Nacional de Pediatría, Laboratorio de Cirugía Experimental,
Laboratorio de Investigación Clínica.
Insurgentes Sur 3700 Col. Cuicuilco,
Delegación Coyoacán, C.P 04530,
México D.F.

Solicitud de sobretiros: Dr. Fernando Villegas Álvarez,
Instituto Nacional de Pediatría, Laboratorio de Cirugía Experimental,
Laboratorio de Investigación Clínica.
Insurgentes Sur 3700 Col. Cuicuilco,
Delegación Coyoacán, C.P 04530,
México D.F.

Resumen

Introducción: Con el objetivo de simular dos condiciones postoperatorias simultáneas que podrían ocurrir después de un trasplante intestinal segmentario, de donador adulto vivo relacionado y el receptor joven en fase de crecimiento, se llevó a cabo un ensayo quirúrgico controlado, aleatorizado experimental.

Material y Método: Se usaron ratas macho Lewis y se formaron ocho grupos de igual número, el primer grupo de ratas jóvenes fungió como control y no fue operado, en los otros dos se efectuó resección enteral letal y trasplante intestinal singénico de íleon terminal incluido el ciego, procedente de igual número de ratas adulto. Con ello se simuló la primera condición "Receptoras". Dos grupos de ratas adulto de peso similar fueron sometidos a resección enteral del 40% del yeyuno o 30% del íleon terminal incluido el ciego, los cuales representaron los "Donadores vivos" respectivos, segunda condición. Finalmente el último grupo representó el control adulto sin resección. Durante seis meses consecutivos se llevó a cabo registro ponderal, características de las evacuaciones y morbo letalidad



en ambas condiciones. Por último se midió el diámetro intestinal, longitud y profundidad de las vellosidades intestinales. Para evaluar diferencia entre los grupos se utilizaron las pruebas de Dunnet, Tukey y ANOVA.

Resultados : “Receptoras” Hubo cuatro muertes en el grupo TSY(trasplante intestinal singénico del 40% de yeyuno) y una en el grupo TSD(del 30% de íleon terminal incluido el ciego). Los sobrevivientes del TSD fueron siete. Hubo diferencias significativas en los niveles de glucosa proteínas totales, globulinas, triglicéridos, leucocitos, linfocitos y segmentados entre, no así en albúmina y los parámetros enterales. “Donadoras” todas las ratas con resección enteral sobrevivieron.

Discusión: La demanda de trasplante intestinal en los centros especializados de referencia excede con mucho el número de donadores por año. Estudios experimentales previos sugieren que el trasplante segmentario distal es igual de eficaz que el trasplante total, por lo que es de suponer que donadores vivos relacionados podrían ser una magnífica opción, este experimento demostró algunas efectos no deseables tanto en donadores adultos como los posibles receptores jóvenes en crecimiento.

Palabras clave: Trasplante intestinal segmentario; Donador adulto vivo relacionado.

Syngeneic segmental bowel transplantation of adult donor developed a growing young receiver. Effects and complications

Abstract

Introduction: In order to simulate two concurrent postoperative conditions that may occur after segmental intestinal transplantation in adult living-related donor and recipient young growth phase was carried out a controlled surgical trials, randomized experimental.

Methods: Male Lewis rats were used and formed eight groups of equal numbers, the first group of young rats served as control and was not operated in the other two enteral resection was carried out lethal syngeneic intestinal transplantation including the terminal ileum blind from an equal number of adult rats. Thus the first condition was simulated “Receiving.” Two groups of adult rats of similar weight enteral underwent resection of the jejunum 40% or 30% of the terminal ileum including the blind, which represented the “living donor” respective second condition. Finally the last group represented the adult control without resection. For six consecutive months was conducted registration weight, characteristics of discharges in both mortality and morbidity conditions. Finally, we measured the intestinal diameter, length and depth of the intestinal villi. To evaluate the differences between the groups were used Dunnet test, Tukey and ANOVA.

Results: “Receiving” There were four deaths in the group TSY (syngeneic intestinal transplantation 40% of the jejunum) and one in the TSD group (30% of terminal ileum including the blind). TSD survivors were seven. There were significant differences in glucose levels total protein, globulin, triglycerides, leukocytes, lymphocytes and segmented between, but not in albumin and enteral parameters. “Donors” all rats with enteral resection survived.

Discussion: The demand for intestinal transplantation in reference centers far exceeds the number of donors per year. Previous experimental studies suggest that distal segmental transplantation is as effective as total transplant, so presumably related living donors could be a great choice, this experiment showed some undesirable effects in both adults and potential donors young recipients growth.

Index words: Segmental intestinal transplantation, Donor adult living-related.

Antecedentes

El paciente que ha sufrido resección enteral masiva tiene como única opción posible de sobrevivencia, el uso de alimentación parenteral total por un tiempo limitado, mientras el segmento enteral remanente se adapta a su nueva condición, si esto no sucede, se establece insuficiencia

intestinal permanente cuya única posibilidad de manejo es el trasplante intestinal (TI).¹

Sin embargo este recurso tiene entre otros problemas, dos grandes limitaciones: 1 El difícil control de la respuesta inmune y 2 una desproporción muy importante entre el número de



demandantes de trasplantes y el de donadores adecuados, sobre todo en edad pediátrica.

Una posible forma de encarar esta última contingencia es efectuar trasplantes segmentarios enterales procedentes de parientes relacionados vivos, con el objetivo de contar con donadores inmunológicamente mas afines y acortar o eliminar un periodo de espera prolongado.

Para que esta propuesta sea viable se tienen que cubrir dos requisitos indispensables, además del control de la respuesta inmune:

1. Que el injerto segmentario donado sea capaz de restablecer las funciones digestivas del receptor y
2. Que el segmento donado no cause morbilidad o deficiencia funcional en el donador.

Objetivo.

Se simularon dos condiciones postoperatorias simultaneas que podrían acontecer después de un trasplante intestinal segmentario, de donador adulto desarrollado a receptor joven en fase de crecimiento, con el propósito de evaluar la respuesta funcional y morfológica intestinal, así como la morbilidad derivada de estos procedimientos.

Material y Método

Prevía evaluación y aceptación del protocolo por los comités de investigación y uso adecuado de animales de experimentación se llevo a cabo un ensayo quirúrgico controlado, aleatorizado y experimental.

Se usaron ratas macho, Lewis, procedentes del bioterio del Instituto Nacional de Pediatría; a través de una tabla de números aleatorios se formaron ocho grupos de 8 elementos cada uno, tres de ratas jóvenes y cinco de ratas adulto.

Los dos primeros grupos estuvieron integrados por animales jóvenes de 108 a 122 g de peso a las que se les efectuó resección enteral letal y trasplante intestinal singénico, segmentario, proximal "40% de yeyuno" (TSY) o segmentario distal "30% de íleo terminal más ciego" (TSD) procedentes de igual número de ratas adulto de 260 a 600 g, utilizando la técnica de Monchik² y en la cual se incluye la aorta abdominal unida a la arteria mesentérica para irrigar los segmentos, dichos animales necesariamente fallecen durante el procedimiento.

En forma independiente y con el objeto de simular la condición postresección segmenta-

ria en los donadores vivos, dos grupos de ratas adulto de peso similar fueron sometidos a amputación segmentaria del 40% del yeyuno (RIY) o 30% del íleo terminal más ciego (RII),

Los dos grupos restantes de ratas jóvenes y ratas adultas fueron laparotomizadas pero sin efectuar resección o trasplante intestinal, funcionaron como controles respectivos de los grupos que representaron las condiciones : "Receptor segmentario" y " Donador segmentario". R.

Al finalizar las intervenciones los animales fueron ubicados en cajas individuales y se les ofreció agua y alimento a libre demanda, en un ambiente de Luz / oscuridad cada 12 h.

Se llevó a cabo un registro de los cambios ponderales, características de las evacuaciones y morbilidad de los seis grupos durante seis meses, al final de ese lapso, se efectuaron prueba de absorción de maltosa, determinación de los niveles plasmáticos de proteínas totales, albúmina, globulina, colesterol, triglicéridos y biometría hemática completa en las ratas sobrevivientes.

Finalmente los animales fueron sacrificadas y se midieron los diámetros, espesor de la pared, longitud de las vellosidades y profundidad de las criptas en áreas representativas de la porción proximal, media y distal de los remanentes enterales, segmentos trasplantados e intestinos íntegros de los respectivos controles.

Se hicieron representaciones tabulares de los datos, se definieron los promedios $\pm$ una D.E; se utilizó ANOVA para comparar grupos, T de Student para muestras independientes y pruebas Dunnet o Tukey cuando no hubo homogeneidad de varianza. Una $P \leq 0.05$ se consideró significativa.

Resultados

"Receptores", hubo seis fallecimientos en las ratas trasplantadas, cinco en el grupo TSY y uno en el grupo TSD, las causas de muerte fueron atribuidas a diarrea persistente en cuatro del primer grupo y a obstrucción mecánica en dos (uno en cada grupo).

No hubo diferencias en el peso y la longitud corporal inicial de los grupos que recibieron trasplantes y su control; en cambio seis meses después, los sobrevivientes del grupo TSD (n=7) alcanzaron un incremento ponderal del $194.97\% \pm 24.94\%$ Vs $361.51\% \pm 43.80\%$ del grupo control ($P = 0.001$); mientras la longitud



Variables	Grupo Control	Grupo TSD	Valor de P
Glucosa B. mg/dl	226.12 ± 21.07	116.57 ± 22.52	0.010
Glucosa 30' mg/dl	384.25 ± 43.05	175.28 ± 46.00	0.005
Glucosa 60' mg/dl	438.25 ± 47.56	205.71 ± 50.84	0.005
Proteínas T. g/dl	6.17 ± 0.40	5.38 ± 0.36	0.005
Globulinas g/dl	3.26 ± 0.50	2.48 ± 0.26	0.001
Triglicéridos mg/dl	111.37 ± 36.71	56.05 ± 58.82	0.04
Leucocitos X 10 000	12.07 ± 0.83	7.47 ± 0.88	0.002
Linfocitos %	77.00 ± 6.07	57.42 ± 9.77	0.004
Segmentados %	22.37 ± 5.85	40.42 ± 9.46	0.001

Cuadro 1

corporal se incrementó 56.04% ± 5.91% en el grupo TSD y 80.51% ± 7.89% en el grupo control (P = 0.001). Los rangos de peso y longitud corporal en los sobrevivientes del grupo TSY variaron del 54.70 % a 193.20 % y del 50 % al 66.66 % respectivamente.

No se hicieron comparaciones entre grupo dado el número reducido de sobrevivientes (n=3). También se observaron diferencias significativas en las cifras de glucosa en sangre después de la prueba de la maltosa y en los niveles séricos de las proteínas totales, globulinas, triglicéridos, cifras de leucocitos, linfocitos y segmentados entre los grupos control y TSD (Cuadro 1).

Sin embargo, no hubo diferencias en los niveles plasmáticos de albúmina, colesterol, fórmula roja y parámetros enterales estudiados, a excepción del diámetro enteral medio entre los mismos grupos: Control = 11.70 ± 2.16 Vs TSD = 51.15 ± 6.65

(P = 0.007)

Grupos "Donadores". Todos los animales sometidos a resección enteral se mantuvieron vivos hasta el final del periodo asignado; Durante ese lapso, las evacuaciones del grupo RII fueron siempre de menor consistencia que las de los grupos control y RIY. No hubo diferencias de peso y longitud corporal inicial entre los tres grupos, al final del periodo de obser-

vación se constató un incremento de peso y longitud corporal menos acelerado del observado en ratas jóvenes, oscilaron entre el 50% al 59% en el peso y del 14% al 18% en la longitud respectivamente, pero no hubo diferencias entre los grupos reseca- dos y el control, así mismo, tampoco en los niveles de glucosa en sangre después de la prueba de la maltosa, proteínas totales, globulina, triglicérido, colesterol, plaquetas, y formula blanca a excepción de los parámetros señalados en el (Cuadro 2).

Discusión

La demanda de TI por insuficiencia intestinal en niños, en centros de referencia especializados, excede con mucho el número de donadores por año en los Estados Unidos, mas de la mitad de estos pacientes fallece antes de ser trasplantados y los que se encuentran en lista de espera tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia hepática por efecto de la alimentación parenteral; pacientes bajo esas circunstancias deben de recibir simultáneamente no únicamente el TI sino también trasplante hepático, condición que en pacientes pediátricos, al contrario de los adultos, es un factor de mal pronóstico.⁴

Clínicamente se ha informado el uso de trasplantes segmentarios procedentes de donadores cadavéricos con el fin de disminuir la demanda de este órgano en pacientes pediátricos, técnicamente es posible pero su viabilidad a largo plazo no ha sido evaluada.⁴

Experimentalmente se ha demostrado en algunos tipos de trasplante intestinal segmentario, un adecuado control de la respuesta in-

Variables	Grupo control	Grupo RII	Grupo RIY	Valor de P
Albúmina g/dl	2.91 ± 0.27	2.56 ± 0.33	3.00 ± 0.16	0.02
Area I. X mm ²	27.88 ± 14.36	39.59 ± 15.59	83.40 ± 24.42	0.001
GR X 10 00000	10.31 ± 0.75	9.88 ± 0.24	9.41 ± 0.24	0.05
Ht %	56.26 ± 2.93	49.05 ± 5.75	52.63 ± 3.80	0.01
MCV	54.72 ± 2.54	49.31 ± 5.28	55.76 ± 0.70	0.01
MCH pcg x 10 ⁹	17.01 ± 0.80	16.83 ± 0.70	17.81 ± 0.70	0.04
MCHC g/dl	31.16 ± 2.05	34.48 ± 3.60	31.93 ± 1.17	0.04

Cuadro 1



mune, principalmente procedentes del yeyuno⁵ o una eficiencia funcional similar al TI total, particularmente con íleon terminal que incluya la VIC y el ciego.⁶

Sin embargo habitualmente el injerto procede de donadores pareados en edad y peso similares a los receptores, condición muy alejada de la realidad clínica, en la que el donador potencial vivo relacionado de un niño, tendrá que ser la mayoría de las veces un adulto de peso y edad diferentes.

Este experimento nos permitió demostrar algunos de los efectos en los donadores, así como algunas limitaciones y complicaciones que tendrían que superarse eventualmente en casos de trasplante intestinal segmentario, de adulto vivo relacionado a receptor joven en fase de crecimiento.

Referencias

1. Koehler AN, Yaworski JA, Gardner M, Kocoshis S et al. Coordinated interdisciplinary management of pediatric intestinal failure: A 2 – year review. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 380-5
2. Monchick GJ, Russel PS. Transplantation of small bowel in the rat: Technical and immunological considerations. *Surgery* 1971; 70: 693-702.
3. Bueno J, Ohwada S, Kocoshis S et al. Factors impacting the survival of children with intestinal failure referred for intestinal transplantation. *J Pediatr Surg* 1999;34: 27-33.
4. Delviere L, Muiesan P, Marshall M, et al. Size reduction of small bowels from adult cadaveric to alleviate the scarcity of pediatric size-matched organs. *Transplantation*. 2000; 69: 1392-96.
5. Kimura K, La Rosa CA, Black, Jaffe BM) Successful segmental intestinal transplantation in enterectomized pigs. *Ann Surg* 1990;211: 158-64.
6. Villegas AF, Várela FG, Jimenez BMA y col. Comparación de dos tipos de trasplante experimental en el tratamiento del intestino corto letal *Rev Invest Clin* 1997;49: 197-204

