

TRASPLANTE DE PARATIROIDES

Estudio experimental

Dres. LUIS A. CAZABAN, MIGUEL MATE,
MARCOS SEGAL y Br. T. OSPINA

INTRODUCCION AL ESTUDIO EXPERIMENTAL

En el momento actual, no existe área ni órgano del cuerpo humano que no entre en el dominio del cirujano. El adelanto clínico logrado es muy difícil de superar, por lo cual se han buscado nuevos caminos en base a un conocimiento fisiológico, bioquímico e inmunológico más completo.

Así se ha logrado ampliar las aplicaciones terapéuticas de la cirugía. Dentro de este nuevo desarrollo quirúrgico, el trasplante de órganos ocupa un lugar predominante. Este capítulo es de los más estudiados en la experimentación animal, dado que ésta reproduce toda la cadena de fenómenos anatómicos, patológicos o inmunológicos, que ocurren en la cirugía humana del trasplante. El estudio de cada eslabón de esa cadena de reacciones exige un trabajo colectivo, en equipo, cada uno con una misión específica. Por tal motivo las experiencias efectuadas en el Laboratorio de Cirugía Experimental de la Cátedra de Cirugía, sobre trasplante de órganos endocrinos, es el fruto del trabajo de un equipo, equipo que tengo el placer de integrar desde hace más de dos años.

Desde hace casi un siglo, se intenta trasplantar las glándulas endocrinas con resultados discutibles, sin datos ni conclusiones precisas. Este hecho obedece a múltiples factores: 1^o) en la experimentación, *se utilizaban animales de gran poder regenerativo tisular*, como los roedores, capacidad de regeneración que no existe en los grandes mamíferos, como el perro y el hombre; 2^o) se utilizaron *técnicas de implantación* (tejidos no vascularizados), cuya supervivencia dependería del desarrollo de una nueva vascularización del tejido implantado, por el receptor. El implante desen-

cadena una reacción de cuerpo extraño, que acaba en destrucción y necrosis; 3º) *la adaptación funcional* del animal a la insuficiencia endocrina explica muchos resultados favorables (8) o a pesar de la comprobación histológica de la necrosis del implante; 4º) *la ley de Halsted* (3) ha creado mucha discusión. Halsted sostenía que “los injertos autólogos nunca crecen en los animales que previamente no hayan sido colocados en deficiencia”, a lo cual llamó campo experimental de deficiencia; 5º) la llamada “terapia tisular” (9) que se caracteriza porque el implante de tejidos extraños (músculos), produce por mecanismos desconocidos una reacción general y un particular hormonal que recupera al animal que se deficiencia glandular hipoparatiroides (11).

Este conjunto de motivaciones produjo una opinión médica escéptica, acerca de la proyección terapéutica del trasplante de órganos endocrinos. Si a ello sumamos los progresos de la terapia sustitutiva endocrina (tiroidea, suprarrenal), tenemos un conjunto de factores que negativizan el interés experimental. Pero, existe dentro de la constelación endocrina una serie de hechos inmunológicos y clínicos que actualizan el problema del trasplante de órganos endocrinos, en especial de paratiroides, por su proyección terapéutica: 1º) la insuficiencia paratiroidea tiene una terapéutica sustitutiva poco eficaz; 2º) la técnica de trasplante de órganos con anastomosis vascular, ha logrado mejorar los resultados; 3º) el conocimiento de que el tejido embriogénico trasplantado tiene poder de crecimiento en distintas especies, hasta el 5º mes de gestación en el hombre, y durante los períodos correspondientes en otras especies, ha incentivado su estudio (7). El trasplante se desarrolla normalmente y el control histológico muestra una semejanza con el órgano adulto. Este beneficio embriológico de falta de respuesta inmunológica es una propiedad del tejido paratiroideo.

Con estos antecedentes favorables, iniciamos el estudio experimental de los trasplantes de las glándulas paratiroideas, basándonos en dos condiciones que son fundamentales para demostrar el éxito de un injerto. Una anatómica: comprobación histológica de la morfología del injerto y otra, biológica, la reproducción de los accidentes paratiropivos después de su extirpación.

Este estudio lo encararemos de la siguiente manera:

- caracteres generales, trabajo experimental;
- tiroparatiroidectomía total: tetania;
- implantes paratiroideos experimentales;
- obtención del pedículo aortocava para trasplantes del complemento tiroparatiroideo.

PRINCIPIOS BASICOS DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

Al iniciar el estudio de cirugía experimental sobre trasplantes de órganos endocrinos, se analizaron sus exigencias y se delineó su organización.

El estudio histopatológico estuvo a cargo de los Dres. De los Santos y Fanconi. El control humoral de la calcemia fue realizado en la Sección Química del Instituto.

El animal de experimentación fue el perro por varias razones: primero, por *causa inmunológica*, ya que se tiene la capacidad regenerativa tisular que tienen otros animales (rata) y cuya respuesta inmunológica ofrece aspectos comparativos a la humana; en segundo lugar, por una *causa anatómica* referente a su fácil acceso quirúrgico; y en tercer término, por la constancia de los resultados clínicos.

El peso de los mismos osciló entre 4 y 12 quilos. Se actuó con una *técnica quirúrgica* aséptica en salas de operaciones correctamente equipadas. El trabajo operatorio experimental exige el cumplimiento de una técnica atraumática, para lograr resultados funcionales correctos, con pérdidas mínimas de sangre.

El conocimiento anatómico de la región cervical es fundamental. Con respecto a las glándulas, la tiroides se caracteriza por estar constituida por dos lóbulos situados laterotraqueales, con una orientación sagital y carecen de istmo. Las glándulas paratiroides en general, son más de cuatro, aunque las superiores son más constantes y voluminosas, situadas sobre el polo superior glandular. Las paratiroides inferiores son más pequeñas (del tamaño de una cabeza de alfiler), y aplicadas sobre la glándula tiroides, y muchas veces, subcapsulares. En nuestra experiencia hemos encontrado en un alto porcentaje, una tercera zona de tejido paratiroideo, situado en la parte media de la cara externa de los lóbulos laterales. La variedad topográfica glandular, así como las relaciones íntimas de las paratiroides son la tiroides, impone la necesidad de efectuar una resección total tiroidea, para tener la seguridad de la exéresis del sistema paratiroideo. En consecuencia, *la anatomía quirúrgica del perro, exige a la cirugía experimental la tiroparatiroidectomía total.*

Del punto de vista vascular, la vena yugular externa es la principal vena cervical. La yugular interna es fina y de paredes frágiles, lo cual dificulta su utilización en la cirugía del trasplante. Con respecto a la disposición arterial, debemos decir que del cayado aórtico salen dos troncos principales: uno derecho del cual nacen la subclavia derecha y las dos carótidas y otro izquierdo, la arteria subclavia izquierda. El pedículo arterial tiroideo superior es de mayor jerarquía, siendo dificultosa la visualización operatoria de la arteria tiroides superior.

TIROPARATIROIDECTOMIA TOTAL: TETANIA

Esta primera fase experimental es importante para establecer la exactitud de la prueba biológica de los resultados de los implantes, puesto que podríamos atribuir buenos resultados a una experimentación, falseada por exéresis incompleta del sistema tiroparatiroideo, o por una adaptación del animal al estado de insuficiencia hormonal.

1) *Tiroparatiroidectomía total clásica*

a) *Material y método de trabajo.*

En una primera serie de seis perros, efectuamos la exéresis de las glándulas tiroideas y paratiroides, con el tejido celular adyacente a la tráquea, previa determinación de la calcemia. El complejo glandular resecaado era enviado a estudio histopatológico para reconocimiento de las paratiroides. En el postoperatorio, cada 48 horas, dosificamos la calcemia.

b) *Resultados.*

La tetania paratiroidea se observó sólo en tres perros (50 %), con el síndrome clínico y humoral típico.

Síndrome clínico de tetania.— Después de un período de latencia de 24 horas, a 48 horas, el animal está triste, deprimido, con ligeros temblores musculares, sin apetito y bebe abundantemente. Luego el animal se aísla, su marcha es pesada y lenta, y aparecen los fenómenos musculares característicos: contracciones musculares, localizadas inicialmente en la cara y se generalizan constituyendo una crisis convulsiva. Después el animal cae de costado rígido. Se comprueba elevada hipertermia y taquicardia. Pero el elemento clínico más grave es la polipnea intensa que lleva a la asfixia por espasmo glótico y por tetania del diafragma.

Las crisis convulsivas se repiten con frecuencia creciente y el animal muere entre el cuarto y octavo día.

Síndrome humoral.— La hipocalcemia es la regla. La calcemia normal en el perro es de 10 mlg. %c. En las primeras 24 horas baja cerca de un 10 %, pero este descenso se intensifica progresivamente hasta la muerte del animal.

c) *Discusión.*

Los resultados obtenidos de un 50 % de tetania no son lo habitual, porque experimentalmente, la mortalidad varía del 80 al 90 %. Si bien el examen histológico mostró paratiroides en todos los casos, fue imposible descartar la existencia de otras zonas de tejido paratiroideo. Esto podría explicar nuestros resultados. Ante esta duda, se decidió emplear otros métodos para localizar las paratiroides.

Para ello, se recurrió a los colorantes vitales y he aquí un resumen de dicha experimentación.

2) *Tiroparatiroidectomía total
previa administración de colorantes vitales (2)*

a) *Material y método de trabajo.*

La experimentación se realizó en perros, de 6 a 12 kgr. de peso, bajo anestesia con pentobarbital sódico. El tiroides y la paratiroides, fueron expuestos, en condiciones asépticas, mediante las técnicas habituales de la cirugía tiroidea. El colorante utilizado en este estudio, es el azul de toluidina al 0.5 %. Se efectuaron dos series de animales. Primera serie de 5 perros, se administró por vía intravenosa femoral, azul de toluidina, en dosis de 10 mgr. por kgr. En la segunda serie de 15 perros, se efectuó la inyección intracarotídea del colorante, al 0.5 % en dosis de 3 a 5 c.c. y se realizó la tiroparatiroidectomía total en 10 perros de esta serie.

1) Se trata de un procedimiento sencillo para la identificación de las paratiroides en la cirugía experimental, ofreciendo una mayor seguridad a la tiroparatiroidectomía.

2) La administración de azul de toluidina por vía carotídea colorea las paratiroides en forma sistemática y precisa.

3) Esta técnica tiene proyección clínica.

IMPLANTE PARATIROIDEO

1) *Evolución histórica*

Los primeros investigadores efectuaron el injerto sin conocer la relación entre las paratiroides y la tetania. Von Eiselberg, en 1890, implanta la tiroides en el tejido celular subperitoneal y evita la tetania. Halsted (3) en 1908, efectúa auto y homo-

implantes de paratiroides comprobando los siguientes hechos: 1º) 61 % de éxitos en los autoinjertos; 2º) 100 % de fracasos en los homoinjertos; 3º) un grado de deficiencia paratiroidea previa, era necesaria.

Estos resultados son discutibles puesto que sólo un caso tenía la comprobación histológica y dos casos la biológica. Los trabajos de Stone (11) inician una nueva vía experimental en el año 1934. Injerta paratiroides previamente cultivada "in vitro" durante 2 a 4 semanas y establece como factores más importantes para el éxito del implante, los siguientes: 1º) como sitio de elección, el tejido celular laxo, cerca de un área vascular (axila, ingle); 2º) como el implante debe nutrirse por ósmosis cuanto mayor superficie celular, mayor difusión vascular, por lo cual aconseja fragmentos de tejido fino, delgado; 3º) la edad del animal: cuanto más joven, mayores probabilidades de éxito.

El estado actual de la experimentación animal es sintetizado por Mowlen (8) en 1964, quien comprueba los siguientes hechos: 1º) la tiroparatiroidectomía en el perro es compatible con la vida; 2º) los implantes homólogos de tiroides y paratiroides no alteran las cifras de calcemia, por lo cual la sobrevida del perro no significa una buena función, paratiroidea; 3º) que los implantes son destruidos y no funcionan; 4º) la mejoría o los "éxitos" son debidos a un mecanismo poco claro. El implante al necrosarse y reabsorberse, estimularía la producción hormonal, lo cual mejoraría la función. Es la llamada por Rogers "terapéutica de los tejidos". En perros hipoparatiroides el implante de tejido muscular, lo mejora. En suma, no hay una conclusión evidente clínica ni experimental, que el implante homólogo sobreviva (comprobación histológica y biológica).

2) *Experimentación con implantes tiroparatiroides*

Nuestros resultados concuerdan con lo expuesto por otros investigadores.

Material y método de trabajo.

Hemos empleado una técnica aséptica, por la importancia de la infección en esta cirugía. Efectuamos el implante autólogo en tres regiones: 1) epiplón mayor; 2) tejido celular perirrenal; y 3) en el músculo esternocleidomastoideo.

Hemos controlado pre y postoperatoriamente, la calcemia para establecer la correlación clínica y humoral.

Técnica.

La disección del complejo tiroparatiroideo fue realizada investigando las paratiroides, con el azul de toluidina, para asegurarnos la exéresis total del parénquima paratiroideo. El complejo glandular fue implantado en cinco perros, en forma de láminas delgadas, como aconseja Stone, en el músculo esternocleidomastoideo; en una segunda serie, en el tejido celular perirrenal, y en la tercera serie, en el epiplón en ocho perros.

Como detalle técnico a destacar, es necesario una hemostasia perfecta, para evitar hematomas que llevan a la necrosis del implante.

Resultados.

En la primera serie de implantes en el músculo, cuatro perros murieron por tetania a los 7, 9 y 10 días. La infección de la zona operatoria fue la causa o consecuencia de la necrosis del implante, situación patológica que no podemos aclarar. Este resultado nos llevó a buscar otro sitio de implantación: el tejido celular perirrenal. Este también fracasó, en dos perros que murieron en tetania aguda, sin respuesta humoral.

Tercera serie.

En ocho perros se realizó el implante en el epiplón mayor. Cinco de ellos, sobrevivieron en condiciones clínicas y humorales normales. Para estudiar la función del implante, se les extirpó el epiplón con el sector implantado, con lo cual hacemos la prueba histológica y biológica. La exéresis del implante se realizó a los 20 días en dos perros, a los 28 días en uno y al mes a los otros dos.

De los cinco perros sobrevivieron dos. A los 15 días se les reexploró la región cervical en busca de tejido paratiroideo, para lo cual empleamos el azul de toluidina. La exploración fue negativa.

El examen histológico reveló necrosis de tejido paratiroideo, aunque se reconocieron zonas de vascularización del injerto. Tejido paratiroideo no se visualizó en ninguno de los implantes.

Conclusiones.

- 1º) Se han efectuado implantes paratiroideos en 20 perros.
- 2º) El epiplón constituye el mejor lecho receptor.
- 3º) El porcentaje de éxito es del 62 % en este implante.

4º) Nuestros experimentos tienen controles químicos, biológicos e histopatológicos.

5º) La doble prueba biológica e histológica, fundamentales para considerar el éxito del implante, no corroboró el éxito clínico. Esto puede deberse a dos factores: persistencia de glándulas paratiroides, hecho poco probable, por la reexploración efectuada o como dice Mowlen, por la "terapéutica tisular".

TECNICA EXPERIMENTAL PARA LA OBTENCION DEL PEDICULO AORTOCAVA PARA TRASPLANTES DEL COMPLEJO TIROPARATIROIIDEO

El desarrollo de la cirugía vascular por Carrel (1) ha permitido el trasplante tiroparatiroideo con anastomosis vascular. Toodman en 1916, Kawamura en 1919, aportaron los primeros éxitos del trasplante paratiroideo con vascularización inmediata en los autotrasplantes. Jordán y col. (4,5) efectúan una valoración de los distintos tipos de trasplantes. Llegan a la conclusión experimental, que el éxito sólo es posible en los trasplantes con conexión vascular directa. En la técnica de anastomosis de Jordán, el complejo tiroparatiroideo está constituido por las glándulas, por el segmento de carótida donde nace la arteria tiroidea superior y por el sector venoso, integrado por la vena yugular interna (de pequeño calibre en el perro e imposible de utilizar para anastomosis), hasta su confluencia con la vena subclavia, la cual es utilizada para un correcto drenaje venoso. Durante el período de tiempo del trasplante, el complejo glandular y vascular era lavado con solución de heparina para evitar la trombosis.

La conexión vascular la establece por anastomosis arterial de los extremos de la carótida y por unión venosa del cabo yugular interno-subclavia con la yugular externa. Otros experimentadores continuaron usando distintas variantes técnicas de conexión vascular, pero todas ellas eran trasplantes con pedículo yugulocarotídeo, como aconsejan Sterling y Goldsmith (10). Este trasplante tiene varios inconvenientes: el primero, que el flujo arterial está determinado únicamente por la arteria tiroidea superior y en el hombre, la vascularización de las paratiroides es fundamentalmente, derivado de la arteria tiroidea inferior (88 %).

Esto implica las dificultades de su aplicación en la clínica humana (6).

El segundo inconveniente es el calibre inadecuado de los vasos útiles para la anastomosis yugular y carótida, sobre todo si consideramos la necesidad de usar un animal dador de poca edad. En la búsqueda de otros procedimientos técnicos de trasplantes, para solucionar estos problemas, encontramos el método

de Watkins (12) utilizado en la clínica humana, del pedículo aórtico para obtener el complejo tiroparatiroideo.

No existen referencias experimentales del método utilizado por nosotros para la obtención del trasplante glandular tiroparatiroideo. Hemos realizado una modificación del método de Watkins de uso en la cirugía del trasplante en el hombre.

Técnica experimental

Estas experiencias las realizamos en 10 perros, de unos 4 kgr. de peso promedialmente, para situarnos en el campo de la cirugía humana. No hemos utilizado perros recién nacidos, por las dificultades de su obtención.

Empleamos una incisión cutánea constituida por una rama horizontal suprahioidea, que llega hasta los bordes posteriores del esterno-cleido-mastoideo. De los extremos de ésta se trazan dos incisiones verticales, hasta el 4º espacio intercostal. Se disecciona este colgajo cutáneo de arriba hacia abajo, teniendo cuidado en no traumatizar las venas yugulares externas. Se seccionan las inserciones inferiores de los músculos paratiroideos y del esternocleidomastoideo y se reclinan hacia arriba. Queda expuesta la laringotráquea con las glándulas, el pedículo vascular del cuello y la parte más superior de la caja torácica. Se reseca la parte media ósea: esternón y la mitad anterior de las cuatro primeras costillas, cuidando su liberación posterior por su vinculación venosa. Se liga el pedículo mamario interno. Así quedan expuestos finalmente, todos los elementos vasculares del mediastino superior y cervicales. Se abre el pericardio, visualizándose la vena cava superior que es seccionada a nivel de su entrada en la aurícula. En un plano posterior está situada la aorta, que se secciona en su origen. Se observa a nivel del cayado el origen de dos troncos arteriales, uno común a las carótidas y subclavia derecha y un segundo tronco arterial, la subclavia izquierda. Se secciona la porción descendente del cayado aórtico, suturando su cabo proximal con seda Nº 00000.

Liberados los grandes vasos de las cavidades cardíacas, se disecciona de abajo hacia arriba, encontrándose un plano de deslizamiento de fácil acceso y que únicamente está bridado por los pedículos vasculares subclavios. Ligados éstos, se continúa la disección ascendente en dicho plano celular pre y laterotraqueal, levantando en block el complejo glandular hasta el origen de la arteria tiroidea superior. Sección de la carótida por encima de ella y sutura de su cabo proximal con seda Nº 00000. Se liga la vena yugular interna a ese nivel, y la yugular externa en su penetración parotídea.

Queda así constituido el complejo vasculoglandular con un pedículo aortocavo adecuado para la anastomosis vascular.

DISCUSION

El complejo tiroparatiroideo así obtenido, reúne condiciones anatómicas que favorecen la técnica del trasplante homólogo glandular. Por un lado, conserva la totalidad de la irrigación de las glándulas, por lo cual la función paratiroidea no se altera por isquemia. En segundo lugar, la anastomosis vascular se efectuó con vasos de calibre útil, que favorecen la técnica vascular.

En tercer término, esta técnica es similar, con algunas variantes, a la utilizada en el hombre, lo cual configura una experiencia de mayor valor puesto que las otras técnicas de anastomosis vasculares, ya enunciadas, no son aplicables a la clínica con éxito.

CONCLUSIONES DE LA CIRUGIA EXPERIMENTAL

Nuestra investigación experimental tiene como meta el tratamiento quirúrgico de la tetania paratiropiva por el trasplante tiroparatiroideo con pedículo vascular aortocava. Para cumplir con esta finalidad, el presente estudio se realizó con un plan predeterminado escalonado en varias etapas.

Primera etapa: reproducción experimental de las investigaciones clásicas: la tetania paratiropiva consecutiva a la ablación de las glándulas paratiroides. En esta primera etapa, nuestros hallazgos coincidentes con los de otros autores, demuestran que la tetania no es la regla, después de la exéresis paratiroidea y nos conduje a buscar su causa.

El uso del azul de toluidina, permitió una precisión experimental más acabada: del 50 % de muerte por tetania, logramos el 90 %. Lo que significa que el fracaso radicaba en la exéresis glandular incompleta.

En la *segunda etapa* se buscó investigar la importancia de la técnica en el trasplante de las glándulas paratiroides, estableciendo comparaciones con algunos de los métodos de implantes, previamente descritos. La implantación se efectuó en el músculo esternocleidomastoideo, en el tejido celular perirrenal y en el epiplón. El resultado obtenido por las técnicas de implantes no es satisfactorio, dado que si bien el porcentaje de éxitos es del 30 %, esta cifra incluye muchos perros que hubieran sobrevivido sin el implante y en segundo término, la respuesta experimental favorable puede ser debida a la "terapia tisular inespecífica".

Los hallazgos experimentales anteriores, nos condujeron a la tercera etapa de nuestro estudio, es decir, a la búsqueda de una técnica de trasplante de órganos con conexión vascular di-

recta. La técnica utilizada por nosotros, es original del punto de vista experimental y creemos que ella va a constituir un adelanto en nuestras investigaciones experimentales, al reunir dos condiciones fundamentales para la obtención de un mejor resultado: 1º) conservación anatómica y por ende, funcional, de las glándulas, al respetar su irrigación; y 2º) facilidad y sencillez de la anastomosis vascular por el pedículo aortocava.

BIBLIOGRAFIA

1. CARREL, A.— Results of transplantation of blood vessels and limbs. "J.A.M.A.", 51: 1662; 1908.
2. CAZABAN, L. A.; NUSSPAUMER, F. y GOMEZ FOSSATI, C.— Localización de las glándulas paratiroides con la administración de colorantes vitales. "18º Congr. Urug. Cirugía", Montevideo, t. II: p. 60: 1967.
3. HALSTED, W. S.— Auto and isotransplantation in dogs of the parathyroid glands. "J. Exper. Med.", 11: 175; 1909. [Citado por Mowlen (8).]
4. JORDAN, G. L.; FOSTER, R. P. and CURDOR, G. W.— Treatment of hypoparathyroidism by parathyroid homotransplantation. "Transpl. Bull.", 5: 49; 1958.
5. JORDAN, G. L.; FOSTER, R. P. and GYORKEY, F.— Transplantation parathyroid glands. "Transpl. Bull.", 32: 382; 1958.
6. JORDAN, G. L.; ERICKSON, E.; GORDON, W. B. and ROSE, R. G.— Treatment of hypoparathyroidism by parathyroid transplantation. "Surgery", 52: 134; 1962.
7. MARKOWITZ, J.; ARCHAID, J. and DOWNING, H. G.— "Experimental surgery". Williams & Wilkins, Baltimore, 287; 1964.
8. MOWLEN, A.— Homograft replacement in dogs after total resection of the thyroid and parathyroid glands. "Surg. Gyn. and Obst.", 118: 125; 1964.
9. SCHATTEN, W. E.; BLOOM, W. L. and HAMM, W. G.— Effects of endocrine homografts of thyroid and parathyroid function. "Surg. Gynec. and Obst.", 112: 136; 1961.
10. STERLING, J. A. and GOLDSMITH, R.— Total transplan of total thyroid using vascular anastomosis. "Surgery", 35: 624; 1954.
11. STONE, H. B.; OWINGS, J. C. and GEY, G. O.— Transplantation of living grafts of thyroid and parathyroid glands. "Ann. Surg.", 100: 613; 1934.
12. WATKINS, E.; HAYNES, L. L. and ADAMS, H. D.— "Aortic pedicle technic for obtaining immediate vascularization of fetal parathyroid gland transplants".