



Trasplante de páncreas-riñón

M.^a J. Ricart

U.T.R. Hospital Clinic y Provincial. Barcelona.

Uno de los objetivos prioritarios en el manejo clínico de los pacientes diabéticos a lo largo de los años ha sido la obtención de un control metabólico correcto. Son bien conocidos los esfuerzos que se han realizado utilizando diferentes pautas de administración de insulina de forma convencional o a través de las bombas de perfusión subcutánea. Aunque desgraciadamente no han permitido que se alcanzasen unos niveles de control glicémico comparables a los que presentan los sujetos no diabéticos, han servido para demostrar que el control metabólico es fundamental para prevenir la aparición de las complicaciones microangiopáticas de la diabetes o para enlentecer su progresión cuando ya existen. Los ejemplos más claros de ello los tenemos en dos importantes estudios prospectivos multicéntricos, el DCCT¹ y el UKPDS², realizados en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1 y tipo 2, respectivamente.

El trasplante de páncreas es el único tratamiento que, hasta la actualidad, ha demostrado su efectividad en la obtención de un control glicémico correcto, ya que un injerto pancreático funcional produce insulina en función de las demandas metabólicas individuales, estableciendo un estado euglicémico que permite alcanzar unos niveles normales de hemoglobina glicosilada³. Su realización de forma aislada en diabéticos sin insuficiencia renal (IR), con pocas o ninguna otra complicación asociada, sería teóricamente el trasplante ideal. Este grupo de receptores sería el que podría beneficiarse en mayor medida de los aspectos positivos del trasplante, al poder prevenir la aparición de las complicaciones secundarias a la diabetes gracias a un control metabólico temprano. No obstante, su realización ha sido y sigue siendo debatida por considerar que el riesgo de la intervención, así como el de la inmunosupresión a la que debe ser sometido el paciente de por vida, no justifica las hipotéticas ventajas del trasplante. En el momento actual son pocos los centros que lo realizan, pero sin duda está todavía por comprobar si tiene más ries-

go un trasplante precoz o el desarrollo de complicaciones graves de la enfermedad. Probablemente, de disponer de unos parámetros que permitieran identificar qué diabéticos y en qué momento van a desarrollar estas complicaciones, pesarían más las ventajas que los inconvenientes a la hora de establecer las indicaciones del trasplante de páncreas aislado en algunos enfermos. Otra cuestión es la realización de un trasplante de páncreas en aquellos diabéticos que han desarrollado una nefropatía y son considerados candidatos a un trasplante de riñón. En éstos no nos encontramos ante el dilema de la insulina o la inmunosupresión, por lo que el planteamiento es diferente a la situación anterior. Es cierto que en sus inicios el trasplante de páncreas presentaba muchos problemas, lo que influyó en que también este tipo de trasplante combinado fuese cuestionado. Las reacciones inflamatorias después de la reimplantación en forma de pancreatitis aguda y el rechazo del segmento duodenal, extremadamente rico en tejido linfóide, conducían a la aparición frecuente de fístulas, responsables de múltiples complicaciones sépticas, con la consiguiente repercusión sobre los injertos y el paciente. El propio terreno del paciente trasplantado, muy debilitado por los años de diabetes y por la IR crónica, así como su extremada susceptibilidad al protocolo de inmunosupresión de aquella época basado en la corticoterapia, fueron también responsables en gran medida de los fracasos iniciales. Con el paso de los años, el mejor conocimiento de las peculiaridades de este tipo de trasplante en todas sus etapas permitió una notable disminución de las complicaciones con la consiguiente mejoría de los resultados. Según datos obtenidos del último Registro Internacional de Trasplante de Páncreas (IPTR), sobre un total de 3.409 trasplantes simultáneos de riñón-páncreas realizados entre 1994 y 1998, la supervivencia del paciente, injerto renal e injerto pancreático al año del trasplante ha sido del 94%, 90% y 83% respectivamente⁴. En nuestro Hospital se han realizado un total de 210 trasplantes de riñón-páncreas. Los resultados obtenidos en la primera serie nada tienen que ver con los actuales. Así, sobre los 41 trasplantes realizados entre 1998 y febrero de 2000, la supervivencia actuarial del paciente, injerto renal e injerto pancreático a un año ha sido del 97%, 90% y 90%, respectivamente.

Correspondencia: M.^a J. Ricart
Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínic
Villarroel, 170
08036 Barcelona

Muchos de los aspectos relacionados con este tipo de trasplante combinado han podido ser esclarecidos y solventados con el tiempo. Otros todavía son debatidos pero, a pesar de ello, hoy en día es internacionalmente aceptado como el tratamiento de elección para un grupo de diabéticos afectos de una IR terminal. Pero al hablar de un grupo de diabéticos, *¿a qué pacientes nos referimos?* Las indicaciones hasta el momento actual se han centrado en los pacientes afectos de una DM tipo 1, de edad inferior a los 45 años y no portadores de una vasculopatía severa⁵. La selección de los candidatos ha sido uno de los factores que sin duda ha influido en la mejoría de los resultados, pero al mismo tiempo, los buenos resultados obtenidos en la actualidad son los que llevarán probablemente en un futuro a establecer unos criterios más flexibles en las indicaciones, al igual que ha ocurrido con los trasplantes de otros órganos sólidos. Es bien conocido que en muchos pacientes, y con mayor frecuencia en los diabéticos, no siempre coincide la edad cronológica con la edad biológica, por lo que en el momento presente ya no se establecen unos criterios tan estrictos en relación a la edad, aceptándose generalmente para trasplante hasta los 50 años e incluso algo más. También, y en relación al tipo de diabetes, es posible que en un futuro se amplíen las indicaciones, ya que pacientes con una DM tipo 2 han sido trasplantados y, aunque por el momento la experiencia no es muy amplia, los resultados obtenidos parecen ser comparables a los de la diabetes tipo 1. En relación a la vasculopatía severa los criterios han variado poco, ya que esta patología es la que puede implicar una mayor morbi-mortalidad en el post-operatorio. No obstante, cabe también resaltar que pacientes con una cardiopatía isquémica, considerados de alto riesgo para una cirugía de revascularización miocárdica previa hace tan solo unos años, actualmente son trasplantados al haber sido desarrolladas técnicas mínimamente invasivas que permiten, en muchos casos, la corrección de patologías coronarias con bajo riesgo sin tener que recurrir a la circulación extracorpórea.

Otro punto a tener en consideración en relación a los posibles candidatos es *¿cuándo o en qué fase de la IR deberíamos seleccionarlos?* Existe una tendencia generalizada a pensar en la posibilidad del trasplante cuando el paciente ya ha iniciado tratamiento sustitutivo con diálisis e incluso, en ocasiones, cuando lleva tiempo dializándose. Sin embargo, la finalidad del trasplante de páncreas, además de proporcionar el tejido insular normal que permita al diabético obtener la insulino-independencia, es conseguir que el control metabólico correcto tenga, a largo plazo, un efecto beneficioso

sobre las complicaciones secundarias de la diabetes. Para lograr este objetivo es imprescindible que estas complicaciones no se encuentren en un estado de irreversibilidad cuando el paciente llega al trasplante. Es obvio que en algunos casos nada podremos hacer para evitarlo pero, en ocasiones, la realización de una intervención lo suficientemente precoz puede ayudarnos. Por ello, debería valorarse la posibilidad del trasplante e identificar a los posibles candidatos en fase preterminal de la IR.

Uno de los puntos más controvertidos en el trasplante de páncreas ha sido la técnica quirúrgica, por lo que a lo largo de los años se han ido estableciendo modificaciones en la misma con el objetivo de alcanzar la técnica idónea. En el momento actual, *¿cuál es la técnica quirúrgica de elección?* Con respecto al tipo de injerto a utilizar, parece existir un acuerdo unánime sobre la conveniencia de un páncreas completo respecto a un segmento pancreático. Parecen claras las ventajas de este modelo que aporta una mayor masa insular, y por tanto la posibilidad de superar mejor los episodios de rechazo, y una mejor hemodinámica, con el consiguiente menor riesgo de trombosis del injerto. En relación al manejo de la secreción exocrina pancreática, la derivación urinaria fue considerada durante años como la técnica de elección. En realidad, dio en su momento un nuevo empuje al trasplante y representó la posibilidad de monitorizar el rechazo del injerto mediante la determinación de los enzimas pancreáticos en orina. No obstante, el alto índice de complicaciones urológicas atribuibles a la misma (infecciones urinarias de repetición, hematurias, cistitis y uretritis), así como pancreatitis del injerto por reflujo y episodios de acidosis metabólica severa, llevaron a que un porcentaje nada despreciable de pacientes precisara de la reconversión de la derivación urinaria a la derivación intestinal⁶. Por dicho motivo, muchos equipos, y entre ellos el nuestro, optaron por realizar el drenaje de la secreción exocrina a vía intestinal en el momento del trasplante. La progresiva mejoría de los resultados obtenidos con esta técnica ha llevado con el tiempo a considerarla como la técnica de elección. Respecto al drenaje de la secreción endocrina, el drenaje venoso a circulación sistémica ha sido y sigue siendo el más utilizado, aunque el drenaje venoso portal está ganando popularidad por el hipotético beneficio de mantener un nivel de insulina más fisiológico y evitar de esta manera la posible dislipemia y aterogénesis atribuibles a la hiperinsulinemia⁷, así como el posible beneficio que podría aportar sobre la tolerancia del injerto, de confirmarse la menor reactividad inmu-

nológica que parece haberse observado en algunos de estos pacientes⁸. En un futuro se hará pues imprescindible realizar estudios más amplios para confirmar dichas hipótesis y conocer con más precisión las ventajas e inconvenientes de cada una de las dos modalidades.

Sea cual fuere la técnica utilizada, las complicaciones relacionadas con la cirugía han disminuido de forma considerable. Un mejor conocimiento de las mismas ha permitido en muchos casos el establecimiento de un diagnóstico precoz y la instauración del tratamiento adecuado antes de que representen un riesgo para el paciente y el injerto. A pesar de ello, los receptores de un trasplante de riñón-páncreas siempre podrán presentar más complicaciones después de la intervención que aquéllos no diabéticos trasplantados de riñón aislado. No podemos olvidar que se trata de un trasplante más complejo, a realizar en un paciente afecto de pluripatología. Hoy en día, *¿cuáles son las principales complicaciones post-trasplante?* Entre las complicaciones quirúrgicas, y según datos del IPTR, la trombosis es la principal responsable de los fallos técnicos del páncreas, seguido de las infecciones y/o pancreatitis y las fístulas anastomóticas, lo que globalmente representa una pérdida del 5-6% de los injertos. Por otra parte, el rechazo agudo, cuya incidencia hace tan solo unos años oscilaba entre el 60-80%, actualmente es del 25-35%. Esta disminución del rechazo ha sido posible gracias a la aparición de nuevos agentes inmunosupresores y a la instauración de pautas de tratamiento en las que se asocian varios fármacos con diferentes mecanismos de acción⁹. Este marcado descenso del rechazo agudo ha representado no sólo menos pérdidas del injerto por causa inmunológica, sino también el descenso de otras complicaciones secundarias al mismo. Así, en un estudio que realizamos sobre las fístulas anastomóticas o duodenales post-trasplante, la etiología de las mismas en más de la mitad de los casos (55%) fue atribuida o desencadenada por un rechazo. También las infecciones, otra de las importantes y serias complicaciones de estos pacientes en el período post-trasplante, se han reducido considerablemente. Ello ha venido favorecido por la instauración de una amplia profilaxis a partir de la intervención, pero fundamentalmente por la disminución de las complicaciones técnicas y del rechazo. Todo ello ha colaborado, sin duda, a la disminución de la morbi-mortalidad inicial de estos pacientes.

La mejoría de los resultados nos ha permitido valorar, por otra parte, el efecto que el control metabólico correcto puede tener sobre estos diabéticos. Respecto a ello, *¿qué ventajas aporta la realización*

de un trasplante de páncreas de forma simultánea al trasplante renal? En primer lugar, cabría destacar la insulín-independencia, y con la misma, una mayor libertad, una mayor seguridad y una mayor comodidad para el paciente. Esta nueva situación ha permitido a muchos diabéticos optar por un estilo de vida que, de no ser por la realización de un trasplante, quizá nunca habrían tenido. Pero además de la mejoría en la calidad de vida, el trasplante de páncreas aporta a estos pacientes otras ventajas¹⁰. La principal de ellas sería la posibilidad de vivir más años, tal y como han podido observar recientes estudios, con una disminución de la mortalidad de origen cardiovascular a largo plazo en los diabéticos que reciben un trasplante de riñón y páncreas frente a los que reciben un trasplante de riñón aislado^{11,12}. También el correcto control metabólico obtenido con el trasplante ha demostrado tener un claro efecto beneficioso sobre la neuropatía, tanto periférica¹³ como del sistema nervioso autónomo¹⁴. Más polémico ha sido y sigue siendo el posible beneficio sobre la retinopatía^{15,16}, aunque es también probable que se requiera un seguimiento a más largo plazo de estos pacientes para poder detectarlo. Así, en el estudio que realiza Fioretto y cols.¹⁷ sobre la evolución de la nefropatía diabética a través de la realización de biopsias renales antes, a los 5 y a los 10 años después de un trasplante de páncreas aislado, el efecto beneficioso del control metabólico sobre las lesiones establecidas no se detecta a los 5 años del trasplante, pero sí a los 10 años.

En la actualidad, y en base a los resultados obtenidos, el trasplante combinado de riñón y páncreas debe considerarse como la mejor opción de tratamiento para todos aquellos diabéticos candidatos al mismo. Muchos de los problemas iniciales que presentaba este trasplante han podido ser solventados. Sin duda, para ello ha sido requerido el esfuerzo, dedicación y constancia de muchos profesionales, en ocasiones no comprendidos por sus propios colegas. Queda todavía camino por recorrer hasta llegar a conocer muchas de las peculiares características de este trasplante combinado que nos permitan, con el tiempo, mejorar todavía más los resultados. Es también posible que en un futuro el trasplante de islotes pancreáticos llegue a sustituir el trasplante de páncreas total, tras los esperanzadores resultados obtenidos en un grupo de pacientes por el equipo de la Universidad de Alberta en Canadá¹⁸. No obstante, hoy por hoy el trasplante de páncreas total ha demostrado ser un tratamiento eficaz a largo plazo y es una realidad, mientras que el trasplante de islotes, por el momento, es solo hipotéticamente mejor.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998.
3. Fernández-Balsells M, Esmatjes E, Ricart MJ, Casamitjana R, Astudillo E, Fernández-Cruz L: Successful pancreas and Kidney transplantation: a view of metabolic control. *Clin Transplantation* 12: 582-587, 1998.
4. Sutherland DER, Cecka M, Gruessner AC: Report from the International Pancreas Transplant Registry. *Transplant Proc* 31: 597-601, 1999.
5. Grupo de Trabajo ONT-SEN: Documento de consenso ONT-SEN sobre trasplante de riñón-páncreas. *Nefrología* 15; 122-123, 1995.
6. Gutiérrez R, Ricart MJ, Bacqué MC, Fernández-Cruz L, Talbot R, Carretero P: Trasplante renopancreático. Complicaciones urológicas. *Actas Urol Esp* 21: 950-955, 1997.
7. Hugues TA, Gaber AO, Shokouh-Amiri MH y cols.: Kidney-pancreas transplantation: the effect of portal versus systemic venous drainage of the pancreas on the lipoprotein composition. *Transplantation* 60: 1406-1412, 1995.
8. Stratta RJ, Gaber AO, ShoKoui-Amiri y cols.: Evolution in pancreas transplantation techniques; simultaneous Kidney-pancreas transplantation using portal-enteric drainage without antilymphocyte induction. *Ann Surg* 229: 701-712, 1999.
9. Stratta RJ: Review of immunosuppressive usage in pancreas transplantation. *Clin Transplantation* 13: 1-12, 1999.
10. Sudan D, Sudan R, Stratta R: Long-term outcome of simultaneous Kidney-pancreas transplantation. *Transplantation* 69: 550-555, 2000.
11. Tydén G, Bolinder J, Solders G, Brattström C, Tibell A, Groth CG: Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and Kidney transplantation. *Transplantation* 67: 645-648, 1999.
12. Smets YFC, Westendorp RGJ, Van Der Pijl JW y cols.: Effect of simultaneous pancreas-Kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Lancet* 353: 1915-1919, 1999.
13. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DER, Najarian JS: Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 322: 1031-1037, 1990.
14. Gaber AO, Cardoso S, Pearson S y cols.: Improvement in autonomic function following combined pancreas-Kidney transplantation. *Transplant Proc* 23: 1660-1662, 1991.
15. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DER y cols.: Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 318: 208-214, 1998.
16. Cheung AT, Pérez RV, Chen PC: Improvements in diabetic microangiopathy after successful simultaneous pancreas-Kidney transplantation: a computer-assisted intravital microscopy study on the conjunctival microcirculation. *Transplantation* 68: 927-932, 1999.
17. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339: 69-75, 1998.
18. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA y cols.: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 343: 230-238, 2000.