

FORMACION CONTINUADA EN NEFROLOGIA

Trasplante de páncreas e islotes

D. Casanova

Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

La diabetes mellitus tipo I es una enfermedad en continuo desarrollo, que se caracteriza por una alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, de los lípidos y de las proteínas.

Como consecuencia de ello se produce una importante alteración metabólica caracterizada por la hiperglucemia y la cetoacidosis como complicación aguda, así como el desarrollo de algunas complicaciones crónicas, de las cuales las más importantes son la nefropatía, la neuropatía y la retinopatía.

El tratamiento convencional de la DM con insulina, dieta, ejercicio y educación no impide el progreso de la enfermedad, como lo demuestran las determinaciones de hemoglobina glicosilada (Hb A1) en grupos de pacientes teóricamente bien controlados.

Por otro lado, parece existir una clara relación entre el descontrol metabólico y la aparición y desarrollo de complicaciones secundarias.

Todo ello hace que debemos desarrollar tratamientos alternativos al convencional, entre los que tenemos:

- El páncreas artificial.
- Las bombas de insulina preprogramables.
- El trasplante de páncreas.

Existen dos caminos para la realización del trasplante:

- A) Trasplante de páncreas vascularizado.
- B) Trasplante de islotes pancreáticos.

A) El trasplante de páncreas aparece como alternativa en el tratamiento de la DM por primera vez el 17 de diciembre de 1966 en la Universidad de Minnesota. Los doctores William Kelly y Richard Lillehei realizan el primer trasplante en una mujer diabética en programa de diálisis por insuficiencia renal terminal, por lo que se le trasplantó un riñón además del páncreas.

El tipo de injerto que se utilizó en aquella ocasión fue un modelo segmentario con ligadura del conducto. Tras este histórico caso, una serie de 14 pacientes fueron tras-

plantados hasta 1973, utilizando un injerto pancreático-duodenal la mayoría de las veces.

En los veinticinco años que han transcurrido desde entonces se han realizado más de 3.600 casos en más de 150 centros de todo el mundo, habiéndose practicado más de 1.000 trasplantes en los últimos dos años.

El importante desarrollo que este tipo de trasplante ha adquirido en épocas recientes se debe a una serie de factores, como la mejor selección de los pacientes, mayor control del rechazo y disminución de las complicaciones vasculares e infecciosas.

Una de las preguntas que en el momento actual debemos contestarnos es: ¿Qué tipo de enfermos deben trasplantarse?

Antes de contestarla debemos considerar dos hechos:

— En el momento actual no hay ninguna razón objetiva para sustituir la insulina por la actual inmunosupresión.

— Sin embargo, existen una serie de pacientes en los que el beneficio del trasplante puede ser superior a los riesgos de practicarlo y a los efectos colaterales adversos de la actual inmunosupresión.

Existen tres tipos de pacientes candidatos a este tipo de trasplante:

I. Diabéticos insulino dependientes en diálisis.

II. Diabéticos insulino dependientes a los que se les ha practicado previamente un trasplante renal y está funcionando por un período superior a los tres meses.

III. Diabéticos insulino dependientes en situación preurémica.

En los dos primeros grupos de pacientes tendríamos un enfermo con trasplante doble de riñón y páncreas, mientras que en el último grupo sería un trasplante de páncreas aislado.

— La indicación para el trasplante combinado está clara, ya que la inmunosupresión no va a variar de la que se realizaría si sólo se trasplantase el riñón, y por otro lado, al realizar el doble trasplante, a pesar del mayor tiempo de cirugía y, por tanto, de posibles complicaciones quirúrgicas, no sólo no se perjudicaría el futuro del riñón, sino que el injerto pancreático ejerce un papel protector sobre el riñón trasplantado, evitando la recurrencia de la enfermedad diabética nuevamente.

Correspondencia: Dr. D. Casanova.
Department of Surgery.
University of Minnesota.
Box 280 UMHC.
420 Delaware St. SE.
Minneapolis MN 55455 USA.

Asimismo, y en ausencia de marcadores plasmáticos de rechazo pancreático, los aumentos de creatinina son orientadores del rechazo renal y subsiguientemente del pancreático.

— La indicación del trasplante aislado en enfermos preurémicos tiene como objetivo potencial la modificación del curso de la enfermedad, influyendo en diverso grado en las complicaciones secundarias.

Sin embargo, este objetivo a menudo no se cumple probablemente por la aplicación del trasplante en fases demasiado avanzadas de la enfermedad.

En estudios randomizados todavía en curso se han obtenido datos que sugieren la estabilización de la nefropatía o incluso la mejoría de la neuropatía. Sin embargo, con la actual inmunosupresión dicha indicación del trasplante de páncreas aislado debe restringirse a aquellos pacientes con diabetes hiperlábil o neuropatía severa, y siempre dentro del marco de un protocolo de estudio.

¿Qué resultados se han obtenido con el trasplante de páncreas?

Desde su inicio en 1966, la supervivencia del paciente durante el primer año ha pasado de cifras próximas al 30 % hasta el 95 % en la actualidad. La supervivencia del injerto, según la información que disponemos del Registro Mundial de Trasplantes, es del 70 % aproximadamente durante el primer año.

Cuando descomponemos este resultado global en las tres categorías de receptores, obtenemos unas cifras muy significativas: 77 % de supervivencia del injerto pancreático al primer año cuando se asocia simultáneamente con el trasplante renal; 52 % cuando el trasplante pancreático se realiza tras el renal, y 54 % cuando el trasplante de páncreas se practica aisladamente en pacientes preurémicos.

Las controversias de este tipo de trasplante desde el punto de vista quirúrgico son el tipo de injerto a utilizar y el tipo de derivación exocrina empleado.

El injerto de páncreas segmentario tiene como ventaja la simplicidad en su obtención y la posibilidad de extraer el hígado simultáneamente, ya que no se compromete la vascularización del tronco celiaco.

Por otro lado, el injerto de páncreas total con duodeno tiene como ventaja importante disponer de una mayor masa insular que el modelo segmentario, por lo que tiene mayores probabilidades de sobrevivir tras los episodios de rechazo. Asimismo, desde el punto de vista hemodinámico, es superior, y además las teóricas desventajas durante la extracción combinada con el hígado no son tales con los actuales métodos de reconstrucción vascular del injerto.

En relación con el tipo de derivación de la secreción exocrina empleado existen tres modelos:

a) Ausencia de derivación debido a la oclusión del conducto pancreático y sus ramas. Este modelo fue desarrollado por la escuela de Lyon (Dubernard) y presentaba como ventaja su simplicidad y bajo número de complicaciones. Por el contrario, se le critica la nula información

del estado del injerto en relación con el rechazo y tratarse de un modelo que puede desarrollar pancreatitis crónica a medio plazo.

b) Derivación de la secreción al intestino mediante la práctica de una pancreatoyeyunostomía o de una duodenoyeyunostomía. Este modelo ha sido ampliamente desarrollado y estudiado por el grupo de Estocolmo (Groth). Representa el modelo más fisiológico, ya que drena la secreción pancreática al intestino. Permite además la colocación de un catéter en el conducto pancreático, que se exterioriza y nos puede informar durante las primeras semanas postrasplante de la cantidad y calidad de la secreción exocrina con objeto de poder relacionarlo con el rechazo precoz.

Tiene como desventaja la apertura del tubo digestivo en un enfermo diabético inmunosuprimido, con el consiguiente riesgo de infección y sepsis.

c) El tercer modelo deriva la secreción exocrina a la vejiga urinaria mediante la práctica de una duodenocistostomía. Varios grupos, como los de la Universidad de Iowa (Corry), Universidad de Wisconsin (Sollinger) y Universidad de Barcelona (F. Cruz), han contribuido a su desarrollo. La mayor ventaja teórica es la continua información del estado del páncreas exocrino y, por ende, del endocrino al poder determinar los niveles de amilasa urinaria, cuyos descensos por encima del 30 % se han relacionado con episodios de rechazo. Asimismo permite una vía de abordaje natural para la práctica de biopsias duodenales y pancreáticas mediante un acceso transcistoscópico.

Como aspecto negativo tiene el desarrollo de acidosis metabólica por la continua pérdida de bicarbonato.

Desde el punto de vista técnico, creemos que el desarrollo de este último modelo ha sido uno de los factores que más han influido en la mejoría de los resultados en este tipo de trasplante, al haber disminuido la cantidad y calidad de las infecciones, su simplicidad técnica y la información que puede proporcionar en relación con el rechazo.

Por tanto, de los tres modelos comentados, es este último el que en el momento actual tiene mejores resultados según la información del registro.

Como hemos visto, el trasplante pancreático en el momento actual tiene cifras de supervivencia de los injertos y pacientes similares a las que en nuestro país tenían tan sólo hace seis años muchos de los programas de trasplante renal en pacientes no diabéticos.

Además, es el único método que en el momento actual es capaz de corregir el metabolismo de los hidratos de carbono.

Uno de los aspectos que ha sido objeto de discusión y controversia es el posible riesgo que el páncreas puede significar para la supervivencia del injerto renal. De la información del registro obtenemos que en el grupo de trasplante simultáneo de riñón y páncreas, y sobre una serie de 833 enfermos correspondientes a los últimos tres años, la supervivencia individualizada del páncreas al primer año

es del 77 %, mientras la del riñón es del 85 %. Estas cifras, que no dejan lugar a duda sobre la eficacia del procedimiento, debemos correlacionarlas para una correcta interpretación con los resultados que en el trasplante renal aislado en receptores diabéticos tenemos en nuestras instituciones.

Sin embargo, quedan muchos problemas por resolver para que su aplicación en la población diabética pueda establecerse de manera generalizada.

El primero de ellos es la propia filosofía del trasplante de páncreas. Es un hecho claro que el momento de la aplicación del trasplante debería ser lo suficientemente precoz para poder influir mediante la corrección metabólica en el propio curso de la enfermedad.

Por el contrario, si realizamos el trasplante en fases avanzadas o terminales de la enfermedad, corregiremos el descontrol metabólico, libraremos al paciente de la insulina y restricciones dietéticas y, por tanto, mejoraremos su calidad de vida, pero difícilmente vamos a alterar las complicaciones secundarias en sus aspectos fundamentales.

La principal limitación que existe para la aplicación del trasplante en fases precoces de la enfermedad es la actual inmunosupresión y sus efectos adversos colaterales.

Mientras que el advenimiento de la ciclosporina en la década de los años ochenta supuso el desarrollo espectacular de la mayoría de los trasplantes sólidos, los efectos diabetogénicos de los corticoides y la propia toxicidad de la ciclosporina para los islotes son factores limitantes en este trasplante.

Por tanto, debemos esperar a la aparición y desarrollo de las nuevas drogas inmunosupresoras ahora en estudio para plantear la aplicación del trasplante de páncreas en los enfermos diabéticos antes del desarrollo de las grandes complicaciones.

Mientras tanto, su aplicación clínica debe realizarse junto con el trasplante renal por los beneficios mutuos antes comentados. La aplicación en pacientes preurémicos debe realizarse en centros seleccionados y como alternativa en estudio.

En el otro plato de la balanza tenemos el trasplante de islotes. Su filosofía de aplicación es diferente a la del trasplante de páncreas, pero en ningún momento antagónica, ya que no se trata de dos posibilidades de tratamiento a elegir, sino de dos alternativas diferentes, una presente y otra probablemente futura, que buscan el mismo objetivo.

Básicamente, el trasplante de islotes pretende utilizar solamente el 2 % de la masa celular del páncreas, que corresponde a los islotes de Langerhans. Pretende asimismo no utilizar el restante 98 % que corresponde a la masa de células acinares por razones obvias:

- No es necesario para curar la diabetes.
- El tejido exocrino es responsable de numerosas complicaciones en el trasplante de páncreas.
- Sus enzimas, en caso necesario, pueden suministrarse por vía oral.

La diabetes mellitus es una enfermedad que en los países occidentales está en continuo desarrollo y adquiriendo, por tanto, proporciones casi epidémicas. Ello quiere decir que si pretendemos utilizar el trasplante como método de tratamiento, debemos contar con recursos prácticamente ilimitados. Como es lógico pensar, estos recursos exceden de unos cientos de donantes, que el propio desarrollo tecnológico debe limitar en el futuro.

El trasplante de islotes tiene una serie de ventajas teóricas con respecto al trasplante vascularizado, como son:

— Su aplicación constituye una técnica sencilla. Se puede realizar bajo anestesia local o con técnicas no invasivas y, por tanto, con pocas complicaciones. Ello permitiría su aplicación en estadios precoces de la enfermedad.

— Permite la creación de bancos de islotes.

— Pueden manipularse las células quitándoles toda o parte de su carga antigénica, propiciando, por tanto, la tolerancia del injerto y evitando la inmunosupresión en el receptor.

— Favorece la utilización del xenotrasplante como fuente ilimitada de donantes y tejido.

Sin embargo, frente a estas teóricas ventajas, existen una serie de problemas por resolver que impiden la aplicación del trasplante insular de una manera convencional.

a) *Métodos de aislamiento.* Constituye un aspecto fundamental, sin cuya solución no es posible abordar un programa clínico. Las primeras experiencias en la separación de los islotes del páncreas de una manera eficaz son de Moskalewski (1965), que introdujo la colagenasa como método de digestión enzimática. Ello permitió a Lacy y Kostianovsky (1967) optimizar la técnica en ratas y realizar los primeros estudios de viabilidad *in vitro*. Ballinger y Lacy realizaron en 1972 los primeros trasplantes en ratas que revirtieron la diabetes.

Durante los últimos veinte años, un importante número de investigadores han ido resolviendo gran parte de los problemas en el aislamiento insular de páncreas de animales mamíferos superiores y del páncreas humano.

En el momento actual, con los métodos de aislamiento semiautomático, se pueden obtener entre 600.000 y 800.000 islotes sin purificar. Ello representa entre el 30 y el 40 % del total de la masa insular. Sin embargo, cuando purificamos dichos islotes en gradientes de densidad con objeto de desprenderlos del tejido acinar, perdemos un importante porcentaje de islotes a costa de ser más puros. Ello significa que el método de aislamiento es un factor limitante, pero que su optimización podría permitir el aislamiento de casi toda la masa insular, con lo que en teoría podría permitir la realización de más de un trasplante con un solo páncreas donante.

b) *Preservación del páncreas.* Es necesario disponer de un período de preservación del tejido insular suficiente para, al igual que con los órganos sólidos, poder enviarlos de un lado a otro y permitir una selección adecuada

del receptor. En el momento actual, tanto la preservación en frío a cuatro grados en solución UW, como en medios de cultivo con RPMI 1640, son útiles para períodos cortos, reservándose la criopreservación para períodos largos y la realización de bancos de tejido.

c) En relación con el lugar más adecuado para la *implantación* de los islotes, parece que la vía intraportal es la más utilizada, aunque es posible utilizar asimismo otros lugares bien vascularizados, como el bazo, cápsula renal, etcétera.

d) Por último, la *prevención del rechazo* constituye uno de los aspectos capitales en este tipo de trasplante. La inmunosupresión constituye el método convencional en los trasplantes sólidos. Su aplicación al trasplante de islotes no ha demostrado la eficacia esperada probablemente debido a las propias características de los actuales inmunosupresores. El carácter diabetogénico o tóxico para los islotes de dichas drogas hace que en el momento actual la mayoría de las experiencias clínicas hayan fracasado por este concepto. Las nuevas drogas en estudio, como la rapamicina y sobre todo la 15-deoxyspergualina, abren nuevas esperanzas en este sentido.

Por otro lado, uno de los aspectos más atractivos de este tipo de trasplante es justamente la posibilidad de inmutar o inmunomodular estas células, con objeto de favorecer la tolerancia inmunológica y favorecer su supervivencia en ausencia de inmunosupresión en el receptor.

Asimismo, la posibilidad de aislar a las células trasplantadas del sistema inmune mediante la encapsulación es otra de las vías clásicas que en el momento actual está teniendo un nuevo desarrollo.

La experiencia clínica del trasplante de islotes ha tenido un doble sentido: por un lado, se han realizado auto-trasplantes de islotes tras la práctica de una pancreatectomía total o casi total en pacientes con pancreatitis crónica severa e indicación de resección por el dolor. De la práctica de estos casos hemos obtenido el conocimiento suficiente para saber que, en ausencia de rechazo, los islotes son capaces de revertir la diabetes pospancreatectomía y sobrevivir de manera indefinida en aproximadamente la tercera parte de los pacientes.

Por otro lado, la aplicación del trasplante insular en enfermos sometidos simultáneamente a un trasplante hepático tras operaciones oncológicas masivas ha permitido la reversión de la diabetes en estos pacientes durante períodos de hasta un año.

Por último, la aplicación del trasplante de islotes, bien de forma aislada en diabéticos preurémicos o en combinación con el trasplante renal en aquellos enfermos que en el momento actual podríamos considerar como los candidatos ideales, caso de los enfermos diabéticos en diálisis, ha supuesto en los dos últimos años un nuevo avance, habiendo logrado algunos enfermos un estado de insulínindependencia por períodos superiores a los dieciocho meses.

Aunque este hecho, de manera aislada, no supone más

que el beneficio de unos pocos pacientes frente a los millones de diabéticos existentes, tiene un significado especial por lo que representa haber conseguido insulínindependencia tras trasplante de islotes después de casi veinte años de haber iniciado el primer programa clínico en 1974 en la Universidad de Minnesota.

Como conclusión podríamos decir que en el momento actual el trasplante de páncreas es el único método capaz de conseguir un buen control del metabolismo de los hidratos de carbono. Su aplicación clínica tiene varias posibilidades en función del estadio de la enfermedad, diabéticos preurémicos o en diálisis, y el procedimiento del trasplante a emplear, bien sea vascularizado o de islotes. Los resultados que se obtienen cuando se aplica simultáneamente con el trasplante renal no dejan lugar a la duda sobre la eficacia del procedimiento, siendo en el momento actual la indicación de elección.

Las investigaciones en curso con las nuevas drogas inmunosupresoras, cada vez más selectivas y con menos efectos secundarios, permitirán el desarrollo en una próxima etapa del trasplante pancreático en pacientes preurémicos que vayan a desarrollar complicaciones secundarias.

Por último, los estudios en marcha sobre la inmunomodulación de los islotes pancreáticos pueden permitir en un plazo razonable el desarrollo de programas clínicos partiendo del xenotrasplante de islotes como fuente productora de tejido.

Veinticinco años después del primer trasplante de páncreas en una enferma diabética en diálisis se han logrado resultados que hace tan sólo ocho años nadie podía sospechar. El importante esfuerzo de investigación que en el momento actual se está realizando tanto en el campo del trasplante vascularizado como del trasplante de islotes mediante el desarrollo de programas de colaboración europeos o la existencia de fundaciones específicas para este propósito en Estados Unidos, abren nuevas puertas a la esperanza en el tratamiento presente y futuro de la diabetes mellitus tipo I.

Bibliografía

1. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y y Goetz FC: Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery*, 61:827-837, 1967.
2. Sutherland DER, Moudry-Munns KC y Dunn DL: Pancreas transplantation as endocrine replacement therapy in type I diabetes mellitus. *The Endocrine Pancreas*. Ellis Samols. Raven Press, Ltd. New York, 1991.
3. Sutherland DER y Moudry-Munns KC: Pancreas transplantation for type I diabetes mellitus. *Advances in Endocrinology and Metabolism*, vol. 2. Mosby Year-Book, 1991.
4. Sutherland DER: Who should get a pancreas transplant? *Diabetes Care*, 11:681-685, 1988.
5. Bilous RW, Mauer SM y Sutherland DER: Effects of pancreas transplantation on kidney allograft glomerular structure in type I diabetes. *Diabetes* 38: (suppl. 1), 262, 1989.
6. Van der Ullet JA, Navarro X y Kennedy WR: The effect of pancreas

- transplantation on diabetic polyneuropathy. *Transplantation*, 45:368-379, 1988.
7. Sutherland DER, Kendall DM y Moudry KC: Pancreas transplantation in nonuremic, type I diabetic recipients. *Surgery*, 104:453-464, 1988.
 8. Dubernard JM, Traeger J y Neyra P: A new method of preparation of segmental pancreatic for transplantation: trials in dogs and in man. *Surgery*, 84:633-639, 1978.
 9. Groth CG y Tyden G: Segmental pancreatic transplantation with enteric exocrine drainage. En Groth CG (ed.). *Pancreatic Transplantation*. Saunders Company. Philadelphia, 99-112, 1988.
 10. Marsh CL, Perkins JD, Sutherland DER, Cory RJ y Sterioff S: Combined hepatic and pancreaticoduodenal procurement for transplantation. *Surg Gynec Obst*, 168:254-258, 1989.
 11. Sollinger HW, Cook K, Kamps D, Glass NR y Belzer FO: Clinical and experimental experience with pancreaticocystostomy for exocrine pancreatic drainage in pancreas transplantation. *Transplant Proc*, 16:749-751, 1984.
 12. Cory RJ, Nghiem DD, Schulak JA, Beutel WD y Gonwa TA: Surgical treatment of diabetic nephropathy with simultaneous pancreatic duodenal and renal transplantation. *Surg Gyn Obst*, 162:547-555, 1986.
 13. Gil-Vernet JM, Fernández-Cruz L, Andreu J, Figuerola D y Caralps A: Urinary tract diversion in clinical pancreas transplantation. *Transplant Proc*, 18:1132-1133, 1986.
 14. Dubernard JM y Sutherland DER: *International Handbook of pancreas transplantatin*. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, Boston, London, 1989.
 15. Prieto M, Sutherland DER, Fernández-Cruz L, Heil J y Najarian JS: Experimental and clinical experience with urine amylase monitoring for early diagnosis of rejection in pancreas transplantation. *Transplantation*, 43:73, 1987.
 16. Katz H, Homan M, Velosa J, Robertson P y Rizza R: Effects of pancreas transplantation on postprandial glucose metabolism. *N Engl J Med*, 325:1278, 1991.
 17. Sutherland DER: Pancreas and islet transplantation. I: Experimental studies. *Diabetologia*, 20:161, 1981.
 18. Sutherland DER: Pancreas and islet transplantation. II: Clinical trials. *Diabetologia*, 20:435, 1981.
 19. Moskalewsky S: Isolation and culture of the islets of Langerhans of the guinea pig. *Gen Comp Endocrinol*, 5:342, 1965.
 20. Lacy PE y Kostianovsky M: Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas. *Diabetes*, 16:35, 1967.
 21. Ballinger WF y Lacy PE: Transplantation of intact pancreatic islets in rats. *Surgery*, 72:175, 1972.
 22. Najarian JS, Sutherland DER, Matas AJ, Steffes MW, Simmons RL y Goetz FC: Human islets transplantation: a preliminary report. *Transplant Proc*, 9:233, 1977.
 23. Ricordi C, Lacy PE, Finke EH, Olack BJ y Scharp DW: Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes*, 37:413, 1988.
 24. Scharp DW, Lacy PE y Santiago JV: Results of our first nine intra-portal islet allografts in type I insulin-dependent diabetic patients. *Transplantation*, 51:76, 1991.
 25. Warnock GI, Kneteman MN, Ryan E, Selis REA, Ravinovich A y Rajotte R: Normoglycaemia after transplantation of freshly isolated and cryopreserved pancreatic islets in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 34:55, 1991.
 26. Ricordi C: Quantitative and qualitative for islet isolation assessment in human and large mammals. *Pancreas*, 6:242, 1991.
 27. Casanova D, Heise JW, Field MJ, Munn SR y Sutherland DER: Successful transplantation of canine islets of Langerhans after 24 hours cold storage. *Diabetes Research*, 10:31, 1989.