

Trasplante de páncreas e islotes pancreáticos

JAVIER ARIAS DÍAZ

Servicio de Cirugía II
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

Según datos de la Sociedad Española de Diabetes, hay aproximadamente en España 1.500.000 pacientes con diabetes mellitus, 300.000 de los cuales son insulín-dependientes. De estos últimos, hay un incremento anual de 2.000 a 4.000 nuevos casos. Debido a sus complicaciones microvasculares, la diabetes es actualmente la tercera causa de muerte en los países occidentales. Aproximadamente, a los 20 años del diagnóstico, 50% de los individuos con diabetes mellitus tipo 1 (DMID) padecen ceguera, fracaso renal o bien graves trastornos de la inervación periférica.

En el año 1993 se produjo un importante avance en la comprensión de la etiología de las citadas complicaciones tardías. En dicho año vieron simultáneamente la luz dos estudios multicéntricos: el «*Diabetes Control and Complications Trial*» (DCCT)⁹, y el «*Stockholm Diabetes Intervention Trial*»²⁹. Ambos estudios llegaron a conclusiones casi idénticas: el uso de un tratamiento intensivo con insulina, dirigido a un control estricto de la glucemia, reducía la incidencia de complicaciones microvasculares en un 50-75% (figura 1). Sin embargo, el precio a pagar por ello no era despreciable, la incidencia de episodios graves de hipoglucemia (requiriendo ayuda de otra persona) era 3.3 veces mayor en los pacientes bajo terapia intensiva que en los que seguían la terapia estándar. Además, la necesidad de ingreso hospitalario urgente por hipoglucemia era dos veces superior en el primer grupo de pacientes.

Estos estudios han dejado claro el papel del control metabólico en el desarrollo de las complicaciones tardías del paciente diabético, y, a partir de ahora, ante el dilema de lograr el máximo control metabólico en los pacientes con diabetes tipo I, ya no tiene sentido preguntar «¿por qué hacerlo?», sino «¿cómo hacerlo?» o «¿a qué precio?».

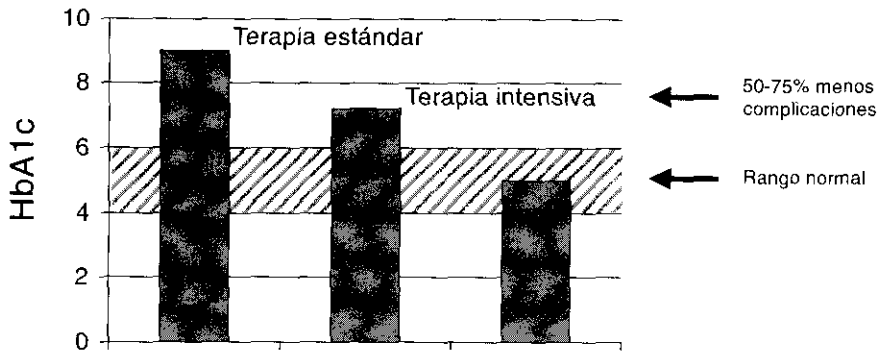


Figura 1. Diferente grado de control metabólico (HbA_{1c} = % hemoglobina glicosilada) obtenido con terapia intensiva con insulina frente a terapia estándar, así como su repercusión sobre la incidencia de complicaciones microvasculares tardías en pacientes con DMID. Según resultados de «Diabetes Control and Complications Trial» (DCCT).

Para responder a esta última pregunta existen tres alternativas: la terapia intensiva con insulina, el páncreas artificial (portátil o implantado), y el trasplante de tejido endocrino (páncreas sólido o islotes).

La terapia intensiva con insulina, aparte de la morbilidad señalada, tiene los inconvenientes de que requiere un cierto nivel cultural en el paciente y de que, para su aplicación y seguimiento a gran escala, requiere de unos recursos sanitarios que están por encima de las posibilidades de la mayor parte de los países. Por otro lado, con la tecnología actual parece que no va a ser posible lograr a corto o medio plazo el diseño de un dispositivo portátil que pueda ejercer adecuadamente las funciones de un páncreas artificial.

TRASPLANTE DE PÁNCREAS SÓLIDO

Se ha utilizado para tratar pacientes seleccionados con DMID desde 1966, sin embargo los resultados fueron muy malos hasta el advenimiento de la ciclosporina. Dicho fármaco, junto a las mejoras en la técnica quirúrgica que se han incorporado durante la última década, han contribuido a la aceptación actual del trasplante de páncreas como una opción terapéutica válida en determinados pacientes con DMID.

Hasta la fecha, la gran mayoría de los trasplantes de páncreas sólido han sido llevados a cabo en diabéticos que han recibido además un trasplante renal. Habitualmente, en estos casos, la retinopatía y la neuropatía están ya bastante evolucionadas, limitando el potencial beneficio resultante del control metabólico proporcionado por el injerto pancreático. Aun-

que la independencia de insulina puede mejorar la calidad de vida de estos pacientes, el trasplante de páncreas debería realizarse idealmente lo suficientemente temprano como para prevenir el desarrollo de las complicaciones microvasculares. Si no se hace así es porque sólo la mitad de los pacientes diabéticos desarrollará complicaciones tardías y los efectos secundarios de la medicación inmunosupresora pueden causar mayor morbilidad que las complicaciones de la diabetes.

Una alternativa válida sería reservar el trasplante de páncreas sólido para aquellos pacientes que van a desarrollar complicaciones. Desgraciadamente, no existe un método fiable para predecir qué pacientes diabéticos están destinados a desarrollar complicaciones microvasculares a lo largo de su vida. Es por esto que la mayoría de los centros reservan el trasplante de páncreas sólido para aquellos pacientes con DMID y nefropatía terminal. El injerto pancreático se aprovecha así del «paraguas» inmunosupresor proporcionado por el trasplante renal, y sin problemas éticos, puesto que hay consenso en que el beneficio del trasplante renal en pacientes urémicos supera la morbilidad secundaria a la medicación inmunosupresora.

Aunque el trasplante de páncreas sólido se puede hacer en cualquier momento tras el trasplante renal, lo habitual es hacerlo simultáneamente y del mismo cadáver donante, puesto que se obtiene la ventaja adicional de unos mejores resultados funcionales del injerto pancreático. Una razón fundamental para este hecho es que, al proceder el riñón y el páncreas del mismo donante, los eventuales episodios de rechazo precoz o agudo afectan a ambos órganos y pueden ser detectados (y tratados) precozmente de una manera sencilla a través de los niveles séricos de creatinina. El riñón actuaría, pues, como un «marcador» del rechazo pancreático³¹. Obviamente, esto no es posible en los casos de trasplante renal de donante familiar vivo. Aunque en España no está tan generalizada esta modalidad de trasplante renal, sí es muy frecuente en los Estados Unidos, basándose en que los riñones procedentes de un familiar presentan mejor porcentaje de supervivencia que los de donante cadáver. En estos casos, el trasplante pancreático se pospone y, cuando se rechaza se utiliza generalmente un donante con buena compatibilidad antigénica HLA y se lleva a cabo el drenaje de la secreción exocrina del injerto a la vejiga urinaria, con lo que el diagnóstico de rechazo se puede hacer monitorizando la concentración de amilasa en orina.

Como los receptores de un trasplante renal requieren inmunosupresión, la única contraindicación para realizarles un trasplante pancreático sería un excesivo riesgo quirúrgico. La mayoría de los centros consideran que los diabéticos mayores de 45 años de edad, o con afectación cardíaca, presentan un excesivo riesgo quirúrgico para el trasplante combinado.

En cualquier caso, exceptuando algunos centros muy concretos, el trasplante de páncreas sólido continúa presentando hoy día una morbilidad relativamente alta. Es por ello que, en nuestro país, en con-

traste con el exponencial incremento de la realización de trasplante de otros órganos observado desde el comienzo de la presente década, se han llevado a cabo una media de 21,7 trasplantes de páncreas/año, sin aumento significativo desde 1990. Además de los 7 centros que han realizado algún trasplante de páncreas sólido en España, sólo uno, el Hospital Clínico de Barcelona, ha logrado hasta el momento consolidar un programa.

La importante morbilidad del trasplante de páncreas sólido ha llevado a la *American Diabetes Association* a establecer un control estricto sobre las indicaciones del mismo. En el año 1996, su postura oficial fue la siguiente¹:

«El trasplante de páncreas debería considerarse una alternativa terapéutica aceptable en pacientes diabéticos con nefropatía terminal que han recibido o van a recibir un trasplante renal. Tales pacientes deben también 1) cumplir todos los criterios para trasplante renal, 2) padecer problemas clínicos significativos con la terapia insulínica exógena, y 3) no presentar excesivo riesgo quirúrgico frente al doble trasplante...

En ausencia de fracaso renal, el trasplante de páncreas sólo debe ser considerado en aquellos inusuales casos que presenten 1) historia de frecuentes complicaciones metabólicas agudas que requieran atención médica, 2) problemas clínicos y emocionales con la terapia insulínica exógena de importancia suficiente como para resultar incapacitantes, y 3) fracaso de otros enfoques terapéuticos dirigidos a aliviar la situación del paciente».

En cuanto al tipo de injerto a utilizar para el trasplante de páncreas sólido, como norma general, se considera que el cadáver donante de páncreas no debe superar los 45 años, ya que por encima de dicha edad se produce una pérdida mayor de masa insular. Lógicamente, se debe descartar una historia previa de diabetes, aunque se debe tener en cuenta que la hiperglucemia que presentan algunos donantes como consecuencia de la muerte cerebral no es una contraindicación *per se*. También existe acuerdo generalizado en utilizar el páncreas completo, con la segunda y tercera porción duodenales, en lugar de un segmento pancreático, aunque este último modelo ha gozado de una amplia aceptación en los años ochenta y, de hecho, fue el utilizado por Richard Lillehei en el primer trasplante pancreático.

Uno de los avances que más impacto ha tenido en el resultado del trasplante de páncreas ha sido el reconocimiento de las ventajas de las soluciones coloidales frente a las salinas en la preservación del injerto. Hoy día, la más utilizada es la solución de Wisconsin, con la única particularidad de que el páncreas debe perfundirse a baja presión, con objeto de evitar el edema de la glándula. El período de preservación no debe exceder de 14-18 horas, aunque algunos autores lo han ampliado con éxito.

El abordaje quirúrgico para la práctica de un trasplante pancreático es similar en la mayoría de los equipos, encontrándose las variaciones más importantes en el método de derivación de la secreción exocrina. Habitualmente el injerto pancreático se coloca en el lado derecho, anastomosando los vasos de éste con los vasos ilíacos. A diferencia de la situación normal del páncreas en la que el efluente venoso drena a la circulación portal, en el caso del trasplante, el drenaje venoso se hace a la circulación sistémica. A pesar de que existe la posibilidad técnica de realizar un drenaje portal, las dificultades son mayores, mientras que las ventajas metabólicas no lo son tanto.

Cada uno de los métodos existentes de drenaje de la secreción exocrina tiene ventajas e inconvenientes. Desde el primer trasplante en que fue ligado el conducto pancreático, la tendencia mayoritaria se decantó hacia una derivación del injerto al intestino. Sin embargo, más tarde y hasta la última década han sido tres las técnicas popularizadas por los diferentes grupos en función de realizar el drenaje al intestino, al sistema urinario, o incluso anularlo mediante la inyección de un polímero en el conducto pancreático. Hasta hace muy poco, la derivación a la vejiga urinaria ha sido la que ha gozado de mayor número de partidarios. Aparte de la menor gravedad en caso de producirse fístula anastomótica, la mayor ventaja es que, como hemos comentado anteriormente, permite la determinación de las concentraciones de amilasa en orina y, por tanto, la posibilidad de su utilización en la detección temprana del rechazo. Otra de las ventajas de este modelo viene dada por la existencia de una anastomosis duodenovesical que permite una vía de acceso natural para la práctica de las biopsias pancreáticas en caso de sospecha de rechazo. En contra, se señala la tendencia a la acidosis metabólica por la gran pérdida de bicarbonato por orina, y una serie de complicaciones urológicas que incluyen hematuria, disuria, uretritis y cistitis, y que en ocasiones obligan a reconvertir la anastomosis hacia una de tipo entérico.

En los últimos años estamos asistiendo a un nuevo auge del modelo de derivación intestinal. Las razones de ello debemos buscarlas, por un lado, en una pérdida de confianza en la amilasa urinaria como parámetro de monitorización del rechazo y, por otro lado, en que la mayor experiencia ha permitido el refinamiento técnico necesario para disminuir las complicaciones de la técnica. Asimismo, el rechazo es menos frecuente con los nuevos fármacos inmunosupresores y puede monitorizarse mediante la información procedente del riñón, a través de la creatinina sérica y de las biopsias.

TRASPLANTE DE ISLOTES

El trasplante de islotes de Langerhans aislados ofrece en la actualidad las mejores expectativas como alternativa terapéutica en la DMID. Desde

la publicación de los primeros éxitos en humanos en el año 1990, cada vez son más los grupos que están comenzando a realizar programas de trasplante clínico de islotes pancreáticos (tabla 1). El principal objetivo de esta técnica es lograr implantar una cantidad suficiente de tejido insular funcional en pacientes con DMID y lo suficientemente precoz en el curso de su enfermedad como para evitar las complicaciones micro y macrovasculares. Lo que hoy en día limita tanto la supervivencia como la calidad de vida del paciente diabético son sobre todo las complicaciones microvasculares tardías y sus consecuencias: nefropatía, retinopatía y neuropatía. Por analogía con los resultados del estudio DCCT anteriormente citado, el adecuado control del metabolismo glucídico que ofrece el trasplante podría prevenir el desarrollo o detener la progresión de estas lesiones tardías.

Las ventajas teóricas que ofrece el trasplante de islotes frente al de páncreas sólido incluyen el tratarse de un tratamiento mucho más fisiológico, ya que no se trasplanta tejido exocrino, que es innecesario y además es el causante de la mayor parte de la morbimortalidad, así como el hecho de que los islotes pueden ser tratados antes de la implantación para reducir su inmunogenicidad, lo que se traduciría en un menor requerimiento de agentes inmunosupresores, o incluso en que llegasen a ser innecesarios. La principal ventaja práctica que presenta el trasplante de islotes es que se trata de una técnica mucho menos agresiva que el de páncreas sólido³¹, y que está prácticamente exenta de complicaciones graves. Además, si consideramos la posibilidad de criopreservación y consiguiente almacenamiento en banco y/o transporte entre centros distantes, la previsible aplicación a gran escala en un futuro del trasplante de islotes presenta unas ventajas logísticas muy superiores a las de cualquier órgano sólido²⁰.

En cualquier caso, prácticamente todo el mundo está de acuerdo en que el trasplante de islotes llegará con el tiempo a sustituir por completo al trasplante de páncreas sólido, y que, entretanto, es necesaria tanto la investigación básica como los ensayos clínicos, para su futura generalización.

PROBLEMAS ACTUALES

Los problemas fundamentales que impiden la generalización del trasplante de islotes son: el riesgo de contaminación biológica, la necesidad de gran cantidad de tejido insular para lograr insulino-independencia en el receptor y, sobre todo, el rechazo inmunológico.

El primer problema es común con cualquier trasplante de células o tejidos que implique cultivo a 37 °C previo al implante. Durante dicho cultivo hay posibilidad de sobrecrecimiento de bacterias y/u hongos con el consiguiente peligro de infección en el receptor. Este riesgo no queda eli-

minado de aunque todo el proceso de aislamiento y purificación de los islotes se haga en condiciones de esterilidad, debido a que con frecuencia ya se aíslan microorganismos en los medios de preservación y transporte del páncreas. La medida más eficaz es evitar el cultivo de los islotes previo a la criopreservación y/o trasplante, aunque este método es empleado por una minoría de grupos, debido a que el cultivo en medios selectivos contribuye eficazmente a la eliminación de los restos de tejido exocrino. La otra alternativa es añadir combinaciones de antibióticos/antifúngicos al medio de cultivo³.

En cuanto al segundo problema, existe acuerdo en que, tanto en animales como en humanos, es necesario un número mínimo de islotes para lograr la eficacia y supervivencia a largo plazo del implante. En el caso de los humanos, es difícil conseguir un número suficiente de islotes purificados de un solo donante. Una forma de abordar este problema es la utilización de islotes procedentes de varios donantes para cada receptor. Ello ha sido posible gracias a las técnicas de criopreservación, que permiten la conservación de islotes viables por períodos prolongados de tiempo, posibilitando el aprovechamiento de sucesivos donantes. La creación de un banco de islotes con una variedad amplia de fenotipos HLA, permite asimismo disponer del número necesario de islotes para cada trasplante y seleccionar los tipos más compatibles con un receptor determinado. Por otra parte, está demostrado que la criopreservación disminuye la inmunogenicidad de los islotes. Clásicamente se ha atribuido este efecto a una destrucción selectiva de linfocitos pasajeros por el proceso de congelación; aunque parece que la criopreservación podría disminuir además la sensibilidad de los islotes a citoquinas proinflamatorias³³.

El principal problema sigue siendo la gran susceptibilidad de los islotes al rechazo inmunológico, tanto al rechazo clásico (mediado por linfocitos T) como al llamado «fracaso primario», en el que parecen jugar un papel determinante los mediadores inflamatorios inespecíficos del tipo de las citoquinas y radicales libres. Se están ensayando multitud de enfoques experimentales para intentar resolver este problema, aunque en el ámbito clínico se está trabajando en dos vertientes principales: las técnicas de *inmunoaislamiento* (trasplante de los islotes encerrados en macro o microcápsulas, o bien en fibras huecas), y las técnicas de inducción de inmunotolerancia en el receptor (trasplante en timo, infusión de médula ósea del donante, etc.).

ENCAPSULACIÓN DE LOS ISLOTES

Uno de las líneas de investigación que está cobrando más importancia en la actualidad es el intento de bloquear el sistema efector inmune a tra-

vés del aislamiento de los islotes dentro de micro o microcápsulas de diversos tipos, siendo conocidas globalmente estas técnicas como «inmunoaislamiento». El concepto central del inmunoaislamiento es, pues, la colocación de una membrana semipermeable entre el tejido trasplantado y el receptor.

Los primeros experimentos de microencapsulación de islotes se realizaron en los años sesenta utilizando membranas semipermeables⁷. A partir de este momento numerosos autores han utilizado la microencapsulación como método para evitar la destrucción inmunológica de los islotes y obviar la inmunosupresión^{15,17,27}, e incluso se ha realizado algún trasplante de islotes microencapsulados en humano con éxito²⁸. Este método presentaría como ventaja adicional, la posibilidad de utilizar islotes aislados de otras especies animales obviando así el problema de la relativa escasez de donantes humanos.

Los principales problemas que presentan las técnicas de inmunoaislamiento son la inestabilidad, en el caso de las microcápsulas, la fragilidad, en el caso de las fibras huecas, y, finalmente, las deficiencias de biocompatibilidad y uniformidad de tamaño de poro. La barrera aislante ideal debe cumplir una serie de requisitos. En primer lugar, debe poseer propiedades mecánicas adecuadas para mantener su integridad física bajo las condiciones de stress del transplante. La morfología y las propiedades químicas del material utilizado deben ser asimismo adecuadas para evitar lesión de tejidos vecinos, inducción de depósitos de fibrina o reacción inflamatoria de cuerpo extraño. Por otro lado, el diámetro de poro debe ser relativamente uniforme y suficiente para permitir el paso de glucosa y hormonas tales como la insulina y el glucagón, moléculas que deben atravesar libremente la membrana de forma que la cinética de la respuesta insulinosecretora a las variaciones de glucosa sea lo más parecida posible a lo normal⁸. Por último, la membrana no debe ser permeable a células o moléculas implicadas en la destrucción inmunológica de las células β : citoquinas, anticuerpos, complemento y células del sistema inmune, incluyendo linfocitos T, células NK y macrófagos. La difusión de antígenos de superficie o proteínas citoplasmáticas procedentes de células muertas, que pueden ser reconocidos por células del sistema inmune, conduce a la activación de células citotóxicas, macrófagos y otras células del sistema inmune. La membrana evitaría la entrada de estas células al compartimento donde están los islotes, sin embargo no está tan claro el aislamiento frente a mediadores inflamatorios liberados por las mismas: $\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-6, $\text{IFN}\gamma$, que, como vimos anteriormente, han demostrado ser citotóxicas para los islotes.

Las membranas más usadas para microcápsulas están formadas por polímeros de alginato¹⁶ y, aunque se ha demostrado que también las membranas de polialginato de ornitina pueden ser biocompatibles⁶, la mayoría de los grupos que trabajan en microencapsulación han usado polialginato

de lisina. Recientemente, el procedimiento de microencapsulación se ha visto mejorado mediante la utilización, por algunos grupos, de un generador electrostático de microgotas¹¹ que permite la producción homogénea y controlada de microcápsulas con un rango de tamaños óptimo para la encapsulación de islotes pancreáticos.

TRASPLANTE DE LOS ISLOTES EN TIMO

Independientemente de los importantes avances que se están llevando a cabo en el terreno de los fármacos inmunosupresores, resulta evidente que la inmunosupresión es, por principio, inespecífica y, como tal, presenta una serie de riesgos bien conocidos (infecciones, tumores, etc.). Todos los investigadores están de acuerdo en que lo ideal sería lograr una inmunosupresión *específica* para los antígenos del injerto, es decir, un estado de *tolerancia inmunológica* y gran parte de la investigación actual en trasplantes ha tomado dicha dirección.

En este sentido, está adquiriendo un importante protagonismo la glándula tímica. Se sabe que, en animales fetales y neonatales, el timo juega un papel importante destruyendo los linfocitos autoreactivos, (teoría de la selección clonal de Burnett)⁵. Recientemente se ha encontrado que el timo de animales adultos puede conservar esta propiedad, y que puede ser aprovechada para inducir tolerancia a injertos^{18,21}. Se piensa que esta nueva estrategia podría tener aplicación en los trasplantes humanos y, en vista de los grandes beneficios potenciales que podría proporcionar en dicho campo, estarían ampliamente justificados ensayos clínicos en humanos. Sin embargo, uno de los escollos principales para su utilización en clínica es el clásico concepto de que el timo involuciona con la edad hasta prácticamente desaparecer en el adulto. Dicho concepto surgió como consecuencia de estudios anatómicos clásicos, llevados a cabo en cadáveres de enfermos que habían fallecido de enfermedad consuntiva crónica. Más recientemente, estudios tanto anatómicos⁴, como pneumomediastinográficos²⁶ y de resonancia magnética¹⁰, sugieren que el timo no experimenta cambios de tamaño con la edad. Lo que sí que ocurre es una progresiva sustitución por grasa del tejido celular más abundante (linfocitos), aunque el epitelio tímico y las células dendríticas permanecerían intactas. Evidencia indirecta de que conserva la funcionalidad pese a la aparente «degeneración grasa» es el hecho de que el timo es capaz de hipertrofiarse de nuevo en situaciones que aumentan el tráfico de linfocitos por el mismo, tales como tratamientos con quimioterapia²⁵. En la actualidad estamos llevando a cabo un estudio prospectivo (el primero que se lleva a cabo en humanos) para evaluar una posible utilidad de este enfoque con el fin de inducir tolerancia tanto a los islotes como al riñón trasplantado simultáneamente².

EXPERIENCIA CLÍNICA

El grupo de Minneapolis fue el primero en trasplantar islotes adultos humanos aislados por el método de digestión con colagenasa, utilizado previamente con éxito en animales. Posteriormente, con la progresiva evidencia de la necesidad de gran número de islotes para el trasplante^{13,19} y con la descripción, en 1988, del método automatizado para el aislamiento masivo de islotes humanos²², podemos considerar que comienza una nueva etapa del trasplante clínico de islotes. En 1990 Scharp y cols.²³ publican el primer caso de insulinoindependencia de un paciente con DMID, tras el trasplante de 800.000 islotes. Después de dos semanas de normoglucemia el paciente tuvo un rechazo y la funcionalidad de los islotes se perdió. Un segundo paciente, que también recibió 800.000 islotes, la mitad de ellos criopreservados, mantuvo la normoglucemia durante un período aproximado de 10 meses, tras los cuales tuvo que volver a la terapia con insulina²⁴. En ninguno de los casos la pérdida de los islotes afectó al trasplante renal previo.

Warnock y cols.³⁴ publicaron poco después normoglucemia en dos pacientes con islotes trasplantados, siendo, en uno de ellos, la mitad de los islotes criopreservados. Tzakis y cols.³², en Pittsburgh, han conseguido normoglucemia prolongada en pacientes con resección hepatoduodenopancreática por cáncer, a los que se les trasplantaron islotes simultáneamente con hígado.

La experiencia clínica en nuestro país es limitada, comenzó en 1992 y consiste en 8 pacientes con DMID que han sido trasplantados por nuestro grupo. En todos los casos el implante se llevó a cabo tras el del riñón y los islotes se infundieron en la vena porta (punción transparietohepática bajo control radiológico). Tres de nuestros pacientes recibieron además un implante en el tino (aproximadamente el 10% del total de islotes), el cual se llevó a cabo por punción torácica con aguja fina, guiada por CT². Aunque ninguno de nuestros pacientes ha logrado independencia total de la insulina, los resultados no pueden considerarse desalentadores, pues los seis pacientes que presentan injerto funcionando han mostrado una clara mejoría del control glucémico con respecto al que presentaban con anterioridad al trasplante, así como unas cifras de hemoglobina glicosilada dentro de los límites de la normalidad. Esto último coincide con la experiencia de otros autores y es especialmente importante porque se ha comprobado que, para la aparición de las complicaciones microvasculares, es condición la existencia de un mal control glucémico, determinado precisamente por este parámetro, durante un período de tiempo suficientemente prolongado¹⁴.

En la actualidad, existen unos 15 centros en el mundo que mantienen activo un programa de trasplante clínico de islotes. En total, se han comu-

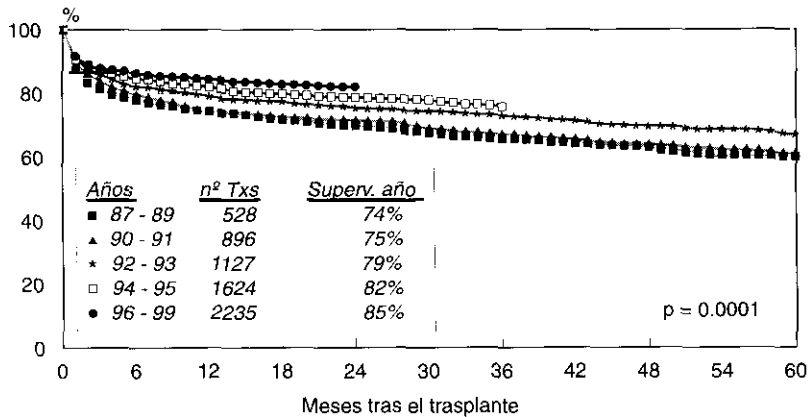


Figura 2. Porcentaje de injertos pancreáticos funcionantes al año según época del trasplante. Datos de los trasplantes llevados a cabo en EE.UU. y Canadá, obtenidos del *International Pancreas Transplant Registry*.

nicado al *International Islet Transplant Registry* (ITR) unos 140 trasplantes en los últimos 4 años (tabla 1). Los resultados globales no son buenos en lo que respecta a la escasa proporción de pacientes que logran la insulino-independencia, aunque se pueden considerar aceptables en cuanto a que un alto porcentaje de pacientes mantiene una función parcial del injerto (péptido C basal en plasma mayor de 1 ng/mL) por periodos superiores al año¹² (figura 2). Además, hemos de tener en cuenta que, dejando aparte algunos casos iniciales aislados de trasplante de cantidades marginales de masa insular, poco purificada, y en los más peculiares emplazamientos anatómicos, el comienzo de los intentos serios de trasplante clínico de islotes ha sido muy reciente, y, no debemos olvidar que, en los primeros 12 años desde el comienzo del trasplante de páncreas sólido (período 1966-1977, 64 casos), sólo sobrevivieron el 40% de los pacientes y el 3% de los injertos al año³⁰. Por otro lado, aunque estos resultados demuestran que es posible conseguir normogluceemia con el trasplante de islotes en la DMID, hay que tener en cuenta que, la mera existencia de función parcial del injerto, que es relativamente habitual, reduce las necesidades de insulina y mejora considerablemente el control metabólico de estos pacientes, con la consiguiente mejora de la calidad de vida y probable retraso evolutivo de las complicaciones microvasculares⁹.

En cualquier caso, el análisis global de los datos del ITR ha de ser precavido, puesto que no es en absoluto selectivo e incluye numerosos casos que han sido llevados a cabo en condiciones consideradas hoy día como inaceptables. Así, el análisis retrospectivo de los casos comunicados al

ITR durante los últimos años ha permitido elaborar unos criterios «mínimos» para que el trasplante de islotes pueda tener alguna posibilidad de éxito. Dichos criterios son cuatro:

- Tiempo medio de preservación del órgano, previo al aislamiento de los islotes, inferior a 8 horas.
- Masa insular superior a 6.000 equivalentes insulares (IEQ)/kg peso corporal.
- Implantación en el hígado vía portal.
- Inducción de inmunosupresión con ALG/ATG, pero no con OKT3.

Cuando se cumplen los cuatro criterios, la tasa de logro de insulino-independencia se sitúa en el 29%, y la de función parcial del injerto en 46%¹², lo cual es un resultado más que aceptable para una técnica de tan escasa morbilidad.

No obstante, aunque la técnica del trasplante de islotes evolucione estos primeros años tan rápidamente como lo hizo la del trasplante de órgano sólido y se logre uniformemente normoglucemia en los pacientes, no podemos olvidar que el objetivo final del trasplante de islotes debe ser el llevarlo a cabo sin necesidad de inmunosupresión. Al tratarse de una técnica por lo demás inocua, ello extendería su indicación automáticamente a pacientes sin complicaciones (trasplante «profiláctico»), que serían, pro-

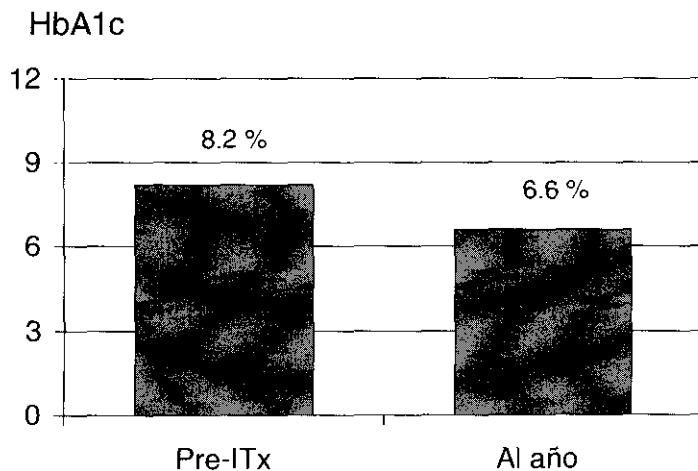


Figura 3. Mejora en el control metabólico de la diabetes en los casos con función parcial de injerto (péptido C basal >1 ng/mL) al año del trasplante de islotes, según datos del International Transplant Registry.

blemente, la subpoblación de pacientes con DMID más beneficiada con esta modalidad terapéutica.

El lugar de implantación más utilizado por los grupos que trabajan actualmente en trasplante clínico de islotes es el hígado, inyectando la suspensión de islotes en la vena porta de tal modo que embolicen el lecho sinusoidal hepático, donde quedan atrapados. Esta técnica se puede llevar a cabo por punción percutánea, bajo control radiológico, con un riesgo prácticamente nulo para el paciente.

PERSPECTIVA DE FUTURO

El trasplante de islotes como tratamiento de la DMID es una técnica relativamente reciente cuyo rápido desarrollo permite augurar que, en unos años, dispondremos de un método relativamente inocuo para lograr tanto control metabólico como prevención y/o estabilización de las complicaciones tardías de la enfermedad. Una vez que se superen los problemas inmunológicos actuales y mejoren los resultados, el siguiente objetivo será prescindir por completo de la necesidad de inmunosuprimir al paciente, pasando automáticamente a estar indicado en pacientes diabéticos que no hayan desarrollado aún complicaciones. En este momento surgirá un problema diferente: la falta de donantes suficientes con relación a los potenciales candidatos. La posibilidad de optimizar los métodos de cultivo y maduración de islotes fetales humanos puede ofrecer una solución parcial; sin embargo, los recientes progresos en trasplante de islotes encapsulados y los ensayos con islotes fetales de cerdo, hacen prever que este animal sea el que suministre los islotes que cambien radicalmente la calidad de vida de las futuras generaciones de diabéticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Pancreas transplantation for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 19(suppl. 1): S39, 1996.
2. ARIAS DÍAZ J, VARA E, BALIBREA JL, ET AL.: CT-guided fine needle approach for intrathymic islet transplantation in diabetic patients. *Pancreas* 12: 100-104, 1996.
3. ARIAS-DÍAZ J, VARA E, RABADÁN PM, ET AL.: Efficacy of amphotericin B and fluconazole in removal of fungus contamination from human islet cultures. Effect on hormone secretion. *Transplant Proc* 26: 599-602, 1994.
4. BOYD E: Weight of the thymus and its component parts and number of Hassal's corpuscle's in health and disease. *Am J Dis Child* 51: 313-335, 1936.
5. BURNET FM: The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge University Press, New York, 1959.

6. CALAFIORE R, BASTA G, FALORNI A, ET AL.: Fabrication of high performance microcapsules for pancreatic islet transplantation. *Diab Nutr Metab* 5(Suppl 1): 173-176, 1992.
7. CHANG TMS: Semipermeable microcapsules. *Science* 246:564, 1964.
8. CHICHEPORTICHE D, REACH G: In vitro kinetics of insulin release by microencapsulated rat islets: Effects of the size of the microcapsules. *Diabetologia* 31: 54-57, 1988.
9. DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in IDDM. *N Engl J Med* 329: 977-86, 1993.
10. GEER G, WEBB WR, GAMSU G: Normal thymus: Assessment with MR and CT. *Radiology* 158: 313-317, 1986.
11. HALLE JP, LEBLOND FA, PARISEAU JF, JUTRAS P, BRAVANT MJ, LEPAGE Y: Studies on small (<300 microns) microcapsules: II Parameters governing the production of alginate beads by high voltage electrostatic pulses. *Cell Transplant* 3: 365-372, 1994.
12. INTERNATIONAL ISLET TRANSPLAN REGISTRY. *Newsletter N.º 7* vol. 6(1): 10, 1996.
13. KAUFMAN DB, MOREL P, FIELD MJ, MUNN SR, SUTHERLAND DE: Purified canine islet autografts. Functional outcome as influenced by islet number and implantation site. *Transplantation* 50(3): 385-91, 1990.
14. KULLBERG CE, ARNQVIST HJ: Elevated long-term glycated haemoglobin precedes proliferative retinopathy and nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36: 961-65, 1993.
15. LANZA RP, BUTLER DB, BORLAND KM, ET AL.: Xenotransplantation of canine, bovine and porcine islets in diabetic rats without immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 1100-4, 1991.
16. LÉVESQUE L, BRUBAKER PL, SUN AM: Maintenance of the long-term secretory function by microencapsulated islets of Langerhans. *Endocrinology* 130: 644-650, 1992.
17. O'SHEA GM, SUN AM: Encapsulation of rat islets prolongs xenograft survival in diabetic mice. *Diabetes* 35: 943-46, 1986.
18. POSSELT AM, ODORICO JS, BARKER CF, NAJI A: Promotion of pancreatic islet allograft survival by intrathymic transplantation of bone marrow. *Diabetes* 41: 771-75, 1992.
19. PYZDROWSKI KL, KENDALL DM, HALTER JB, NAKHLEH RE, SUTHERLAND DER, ROBERTSON RP: Preserved insulin secretion and insulin independence in recipients of islet autografts. *N Engl J Med* 327: 220-6, 1992.
20. RAJOTTE RV, SCHARP DW, DOWNING R, ET AL.: Pancreatic islet banking: The transplantation of frozen-thawed rat islets transported between centers. *Criobiology* 18: 357-369, 1981.
21. REMUZZI G, ROSSINI M, IMBERTI O, PERICO N: Kidney graft survival in rats without immunosuppressants after intrathymic glomerular transplantation. *Lancet* 337: 750-752, 1991.
22. RICORDI C, LACY PE, FINKE EH, OLACK BJ, SCHARP DW: Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes* 37: 413-420, 1988.
23. SCHARP DV, LACY PE, SANTIAGO JV, ET AL.: Insulin independence after islet transplantation into type I diabetic patients. *Diabetes* 39: 515-518, 1990.

24. SCHARP DW, LACY PE, SANTIAGO JV, ET AL.: Results of our first nine intraportal islet allografts in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 34: 55-58, 1991.
25. SHIN MS, HO KJ: Diffuse thymic hyperplasia following chemotherapy for nodular sclerosing Hodgkin's disease: an immunologic rebound phenomenon? *Cancer* 51: 30-33, 1983.
26. SONE S, HIGASHIHARA T, MORIMOTO S, ET AL: Normal anatomy of thymus and anterior mediastinum by pneumomediastinography. *AJR* 134: 81-89, 1980.
27. SOON-SHIONG P, FELDMAN E, NELSON R, ET AL.: Successful reversal of spontaneous diabetes in dogs by intraperitoneal microencapsulated islets. *Transplantation* 54: 769-74, 1992.
28. SOON-SHIONG P, HEINTZ R, MERIDETH N, FELDMAN E, LEE M: Insulin independence in a type I diabetic patient after encapsulated islet transplantation. *Lancet* 343(16 de abril), 1994.
29. STOCKHOLM DIABETES INTERVENTION TRIAL: The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 304-9, 1993.
30. SUTHERLAND DER: Report of international human pancreas and islet transplantation registry cases through 1981. *Diabetes* 31(suppl 4): 112-6, 1982.
31. SUTHERLAND DER, GORES PF, FARNEY AC, ET AL.: Evolution of kidney, pancreas, and islet transplantation for patients with diabetes at the University of Minnesota. *Am J Surg* 166: 456-491, 1993.
32. TZAKIS A, RICORDI C, ALEJANDRO R, ET AL.: Pancreatic islet transplantation after upper abdominal exenteration and liver replacement. *Lancet* I: 402-405, 1990.
33. VARA E, ARIAS-DÍAZ J, GARCÍA C, BARRIENTOS A, BALIBREA JL: Influence of cryopreservation on the sensitivity of human islets to tumor necrosis factor. *Transplant Proc* 26: 828-31, 1994.
34. WARNOCK GL, KNETEMAN NM, RYAN E, SEELIS REA, RABINOVITCH A, RAJOTTE RV: Normoglycemia after transplantation of freshly isolated and cryopreserved pancreatic islets in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 34: 33-39, 1991.