Trasplante de páncreas y de células de los islotes 10

DONALD C. DAFOE

Por lo general, la diabetes mellitus insulinodependiente (DMID) aparece en individuos jóvenes y delgados y se caracteriza por la hiperinsulinemia y la tendencia a la cetosis. El estudio histológico del páncreas muestra la destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans. Se considera que la autoinmunidad es el fenómeno central en la patogenia de la destrucción de esas células. La hiperglucemia y otros trastornos metabólicos pueden llevar a complicaciones neurovasculares graves, como retinopatía, neuropatía periférica e insuficiencia renal. En la actualidad, ningún régimen de administración exógena de insulina (incluyendo las dosis múltiples o la administración con bombas de infusión con control de la glucemia) puede reproducir el control fisiológico de la glucosa. El trasplante de células funcionantes de los islotes, como injerto de páncreas vascularizado o como injerto particular de islotes, ha sido practicado con la intención de restaurar el metabolismo normal de la glucosa. El receptor de un páncreas bien funcionante no necesita la administración de insulina, puede liberalizar su dieta y recibe beneficios psicológicos evidentes. Las evidencias acumuladas sugieren que el mantenimiento de un metabolismo normal de la glucosa –principal motivo del trasplante pancreático– detiene o retrasa la progresión de las complicaciones propias de la diabetes.[3]

TRASPLANTE DE UN INJERTO VASCULARIZADO DE PÁNCREAS

Técnicas quirúrgicas

Para el trasplante de un injerto vascularizado de páncreas se han utilizado dos técnicas principales: 1) injerto segmentario, que consiste en la cola del páncreas con su conducto obturado y, 2) páncreas completo, con su conducto drenado en el intestino o en la vejiga urinaria.

El aporte sanguíneo del segmento injertado depende de la arteria y vena esplénicas (fig. 10-1). Para suprimir la secreción exocrina se liga el conducto pancreático del segmento injertado o se lo ocluye con polímeros solidificantes (por ej. neoprene).[2] El inconveniente de la técnica del injerto segmentario es que sólo se trasplanta la mitad de toda la masa de islotes. Otra preocupación es la pérdida de la función endocrina que se produce con el correr del tiempo como consecuencia de la fibrosis del injerto. Si el conducto se deja abierto y drenado en la cavidad peritoneal, es probable que se produzca una ascitis pancreática. El conducto del injerto pancreático también ha sido drenado en un asa de intestino delgado con la técnica en Y de Roux, en la vejiga y en el uréter; sin embargo cada uno de estos procedimientos posee sus propias consecuencias adversas.

En la década del 80, en los centros de trasplante de los Estados Unidos, se han utilizado injertos de todo el órgano con mayor frecuencia. Comparada con la técnica segmentaria, el injerto total del órgano aumenta la masa de islotes aportados. La vascularización intacta puede mitigar las trombosis observadas en el injerto. El aporte arterial proviene del tronco celíaco y la arteria mesentérica superior. El drenaje venoso de todo el injerto se realiza a través de la vena porta del injerto. Una técnica muy utilizada ha sido el avenamiento del conducto pancreático a través de un segmento de duodeno dador ubicado en la vejiga urinaria (fig. 10-2).[14] La vejiga urinaria proporciona un colector estéril para las secreciones externas. Por otra parte, la medición de la amilasa urinaria sirve como indicador de la disfunción del injerto. La

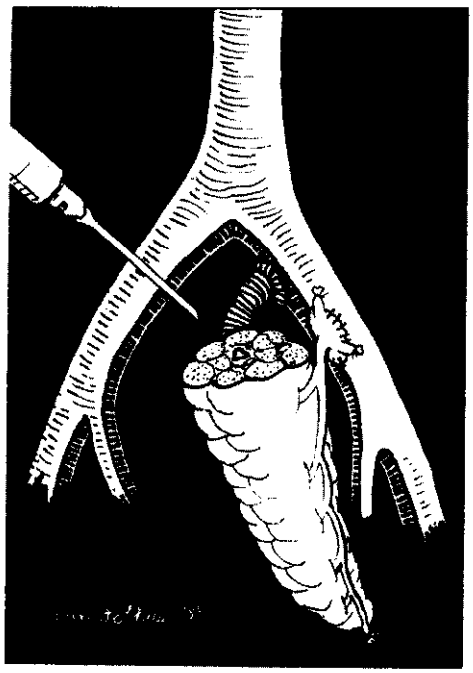


Fig. 10-1. Se muestra un injerto segmentario realizado con la cola del páncreas. La circulación se cumple a través de las arteria y vena esplénicas. La obturación del conducto pancreático se obtiene inyectando polímeros solidificantes que producen la supresión de la secreción externa. Esta técnica es utilizada por algunos centros europeos, que han obtenido resultados comparables con los arrojados por el injerto total de órgano.

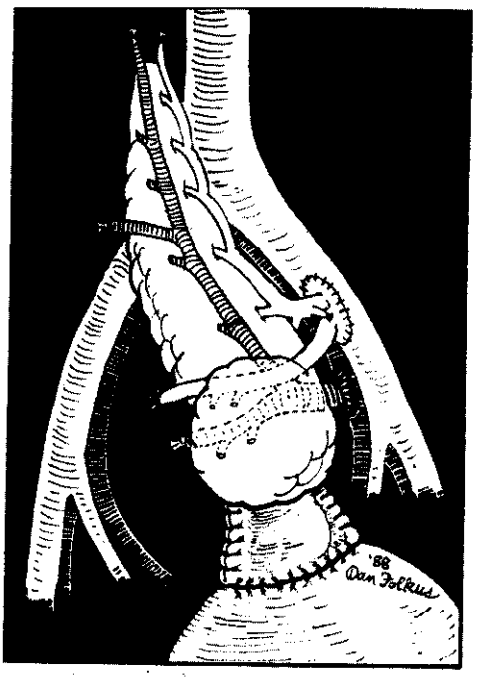


Fig. 10-2. Trasplante total de páncreas. El páncreas se coloca por vía intraperitoneal a través de una incisión mediana. El aporte sanguíneo proviene de la arteria ilíaca primitiva del receptor a la que se sutura, con la técnica de Carrell, un parche de la aorta del dador que sostiene el tronco celíaco y la arteria mesentérica superior que llegan al injerto. El drenaje venoso del injerto se realiza por la vena porta dadora en la vena ilíaca primitiva del receptor. Se incluye un segmento del duodeno dador para poder realizar una anastomosis segura entre el injerto y la vejiga.

caída de la amilasa urinaria ha sido considerada como un precursor del rechazo agudo del injerto.[11] Dada la falta de enteroquinasa en la vejiga, las enzimas pancreáticas no son activadas. Entre los inconvenientes del drenaje del conducto en la vejiga urinaria se incluyen las pérdidas importantes de bicarbonato y proteínas. Si existe insuficiencia renal puede aparecer una importante acidosis metabólica que necesitará la administración de grandes cantidades de bicarbonato.[10] Todo el injerto puede ser drenado en el intestino; sin embargo pueden aparecer dehiscencias de las anastomosis, formación de abscesos y fístulas.

Candidatos para el trasplante de páncreas

La mayor parte de los receptores de injertos de páncreas presentan antecedentes de una prolongada DMID y una nefropatía diabética terminal. El candidato debe tener un sistema cardiovascular suficiente y un estado general que permita tolerar la operación y la inmunosupresión. También debe estar compenetrado de los riesgos y posibles beneficios de la técnica. Son componentes importantes la presencia, en el perfil del candidato, de una fuerte motivación y estabilidad psicosocial.

En los pacientes con nefropatías diabéticas terminales, el trasplante simultáneo de riñón y páncreas puede ser tenido en cuenta. El enfoque alternativo es, primero, el injerto renal, con un riñón proveniente de un familiar o de un dador cadavérico y, más tarde, el trasplante de páncreas. Algunos centros de trasplante han comenzado a aplicar el trasplante pancreático a individuos que no han llegado todavía a la etapa terminal de la nefropatía diabética en vez de someter a esa operación a pacientes portadores de complicaciones diabéticas irreversibles.[15] A medida que se van solucionando los inconvenientes de los trasplantes pancreáticos, se han ido estableciendo criterios para identificar el grupo de pacientes diabéticos que tiene una indicación temprana referida a un posible deterioro futuro y a su mortalidad. Por ejemplo, la proteinuria marcada parece ser un buen indicador. Además, esos pacientes son capaces de to-

lerar mejor la operación y sus complicaciones potenciales. Sólo consiguiendo trasplantes exitosos en esos candidatos, antes de que los cambios diabéticos neurovasculares lleguen a etapas irreversibles, puede considerarse el verdadero efecto producido por los trasplantes pancreáticos.

Dador cadavérico, obtención y conservación

Los dadores cadavéricos han constituido la fuente de la mayor parte de los injertos de páncreas. La donación de segmentos de órganos por parte de familiares vivos no se practica en forma amplia por el riesgo potencial que ofrece la cirugía para el dador y la posibilidad de que ese mismo dador pueda convertirse en un diabético en el futuro. Los donantes cadavéricos deben carecer de antecedentes de intolerancia a la glucosa, infecciones, neoplasias e hiperamilasemia importante. En el dador con cerebro muerto y corazón activo, la ablación quirúrgica del páncreas suele ser sólo una parte de la remoción múltiple de órganos. La técnica preferida para las ablaciones es la perfusión in situ (por ejemplo, canulación de la aorta abdominal y perfusión de las vísceras con soluciones conservadoras frías). Luego del lavado con la solución de Belzer, o de plasma filtrado con gel de silicón, los injertos de páncreas se conservan en hielo. Se considera el plazo de 24 horas como el máximo de tiempo que el injerto puede ser mantenido almacenado con las soluciones conservadoras actualmente disponibles.

Evolución posoperatoria

Dentro de las 12 horas siguientes al trasplante debe observarse una glucemia casi normal (<150 mg/dl) sin necesidad de administrar insulina exógena. La hiperamilasemia no es infrecuente en el período posoperatorio temprano. El momento de mayor riesgo para la aparición de la trombosis venosa se produce durante las primeras 48 horas que siguen al trasplante. La aparición de una brusca hiperglucemia en ese período y la aplicación de algún estudio de flujo con radioisótopos, que muestre ausencia de perfusión en el injerto, indican que se ha producido la trombosis. En la mayoría de los casos el paciente presenta una recuperación sin incidentes. A partir del 5º al 7º día del posoperatorio pueden manifestarse las complicaciones técnicas (dehiscencias de las anastomosis, abscesos) o aparecer las manifestaciones del rechazo agudo.

Inmunosupresión

En la actualidad, la mayor parte de los receptores de trasplantes de páncreas son mantenidos en inmunosupresión mediante la administración de ciclosporina, azatioprina y prednisona. De acuerdo con el informe del año 1986 del Registro de Trasplantes, los pacientes mantenidos con esos tres inmunosupresores presentaban los índices más elevados de pacientes con 1 año de buena evolución y una supervivencia del injerto del 88 y el 47%, respectivamente. Algunos grupos utilizaron la globulina antilinfoblástica Minnesota en OKT-3 como tratamiento de inducción.

Rechazo agudo: diagnóstico y tratamiento

En la clínica, el rechazo agudo del injerto de páncreas es anunciado por fiebre, leucocitosis e intolerancia a la glucosa. Si las secreciones exocrinas del injerto han sido drenadas en la vejiga urinaria, las determinaciones de la amilasuria pueden mostrar descensos antes de que aparezca la intolerancia a la glucosa. La amilasa y la lipasa séricas pueden aumentar. Si el receptor ha recibido un injerto renal simultáneo, proveniente del mismo dador cadavérico, existen muchas posibilidades de que se trate de un "rechazo en tándem" de ambos injertos.[1] Por lo tanto, los signos comunes del rechazo renal (por ejemplo, la elevación de la creatinina) pueden preceder a los signos propios del rechazo pancreático. Puede ser necesario efectuar de inmediato una biopsia a cielo abierto del injerto para poder hacer el diagnóstico de rechazo agudo. La endovasculitis y la infiltración con células mononucleares del tejido acinar también apoyan el diagnóstico de rechazo agudo (fig. 10-3).[13]

El tratamiento del rechazo agudo es similar al que se utiliza en otros trasplantes de órganos. Se deben administrar elevadas dosis de esteroides u otras preparaciones antirrechazo (por ejemplo, globulina antilinfoblastos, globulina antitimocítica, o anticuerpos monoclonales anti-células T). Si existe hiperglucemia es poco probable que se pueda conseguir la detención del rechazo. Por otra parte, si el tratamiento antirrechazo se inicia en el comienzo del rechazo agudo, apoyado en los estudios de amilasa urinaria o la elevación de la glucosa posprandial, puede esperarse una remisión de esa complicación. La pérdida de una satisfactoria función endocrina dependiente del rechazo agudo puede acompañarse con fiebre y dolor y exige la extracción del injerto.

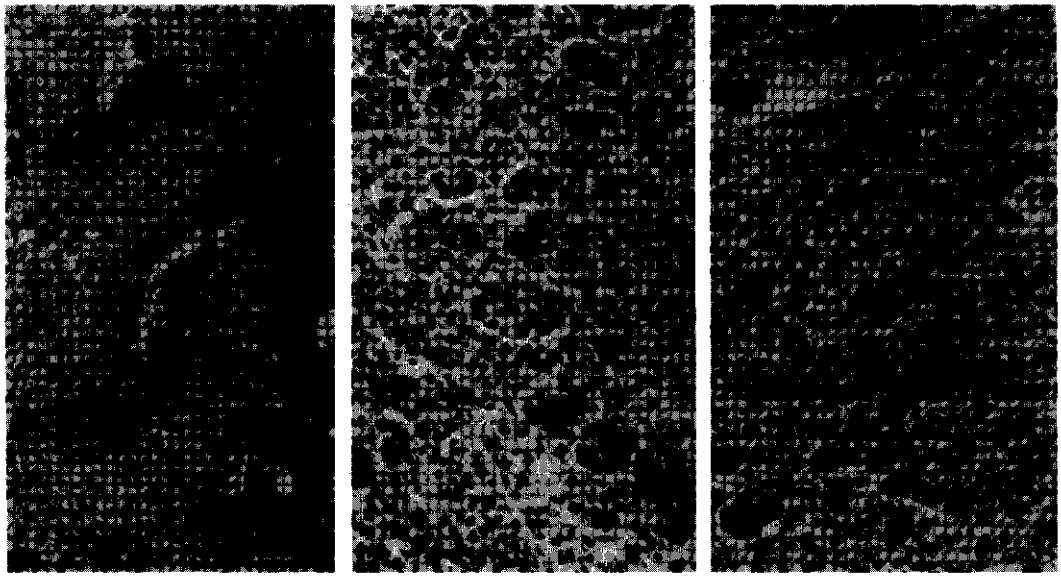


Fig. 10-3. Rechazo de un aloinjerto pancreático. **A.** Endovasculitis. **B.** Infiltrado del tejido acinar con células mononucleares. **C.** Ataque inmune de un islote, llamado "insulitis", que forma parte de la enfermedad de rechazo o enfermedad autoinmune recidivante.

Resultados

En forma aproximada, 1.800 trasplantes de páncreas han sido llevados a cabo en todo el mundo desde que se realizó el primer trasplante en 1966. Los resultados de casi todos esos trasplantes han sido publicados en el Registro Internacional de Trasplantes Pancreáticos.[17] Entre 1986 y 1988, la supervivencia de 1 año de los injertos (ausencia de dependencia de la insulina exógena) observada en 988 trasplantes de páncreas fue del 54%, de acuerdo con el registro mencionado. La supervivencia de 1 año de los pacientes fue del 87%. La mayor parte de los receptores que recibieron injertos de páncreas entre 1984 a 1988 tenían insuficiencia renal y recibieron injertos de riñón del mismo dador cadavérico. La mortalidad se ha debido, en forma especial, a afecciones cardiovasculares o a complicaciones infecciosas posoperatorias. El fallo tardío del injerto ha sido atribuido al rechazo crónico. Este rechazo es difícil de diferenciar de la fibrosis del injerto cuyos conductos han sido ocluidos o de la destrucción recidivante autoinmune de los islotes.[13]

La supervivencia de los injertos pancreáticos está por debajo del 70 al 80% de la observada en los trasplantes de corazón y riñón provenientes de dadores cadavéricos; en esa reducción no parece existir una base inmunológica. La naturaleza del páncreas y su componente exocrino contribuyen a la reducción relativa de los buenos resultados. La activación de las enzimas exocrinas puede producir complicaciones técnicas (por ejemplo, trombosis, fallas en las anastomosis y fístulas). Las complicaciones técnicas afectan a cerca del 25% de los trasplantes de páncreas. Otro factor que contribuye a reducir los buenos resultados es la particular población en que esos injertos han sido realizados. La razón más importante por la que se observa una reducción de la supervivencia de 1 año es la mortalidad de los pacientes. Desde el punto de vista histórico, la mayor parte de los receptores de injertos de páncreas presentan insuficiencia renal crónica y otras afecciones neurovasculares avanzadas, entre las que se incluyen las neuropatías autónomas y la enfermedad coronaria, que pueden contribuir a la mortalidad.

Aunque la independencia de la insulina constituye el criterio que indica el buen resultado, otro criterio más apropiado para medir el éxito del trasplante pancreático está dado por el efecto beneficioso observado en la progresión de las complicaciones diabéticas neurovasculares.

La recopilación de datos provenientes de centros de trasplantes afirma el valor de los trasplantes pancreáticos.[8] La normoglucemia se recupera y los glucósidos de hemoglobina se normalizan en la mayor parte de los trasplantados. La mejoría de las neuropatías periféricas y autónomas, la estabilización de la retinopatía, los beneficios en la microcirculación, la reducción de los triglicéridos séricos y del colesterol, la protección del injerto renal contra los cambios tempranos indicadores de una nefropatía



Fig. 10-4. Tejido insular *(flecha grande)* y células acinares *(flecha pequeña)* luego del implante de islotes en el bazo del perro. (Tomado de Mirkovitch V. and Campiche M.: Succesful intrasplenic autotransplantation of pancreatic tissue in totally pancreatectomized dogs. Transplantation 21:265, 1976. Reproducida con autorización.)

diabética futura y una sensación evidente de bienestar, han sido documentados en los trasplantes de páncreas funcionantes. Sólo a través de estudios continuados y cuidadosos análisis de los datos podrá ser establecido el verdadero papel que el trasplante de páncreas posee en el tratamiento de DMID.

TRASPLANTE DE CÉLULAS DE LOS ISLOTES

En la DMID, teniendo en cuenta que las células beta de los islotes del Langerhans están destruidas, resulta razonable trasplantar sólo esas células en vez de realizar un injerto pancreático vascularizado complejo. El trasplante de células beta o de islotes aislados es atractivo por varias otras razones. Los islotes inyectados en la vena porta se alojan en los sinusoides hepáticos.[5] También han sido realizados esos trasplantes en la pulpa esplénica (fig. 10-4).[9] El alojamiento hepático o esplénico es considerado fisiológico ya que la insulina es liberada en la circulación portal. Este camino de ingreso de la insulina evita el hiperinsulinismo periférico que se observa en los injertos vascularizados, que se drenan en la circulación sistémica. Otra ventaja de los trasplantes de islotes es la capacidad de preservar islotes durante lapsos prolongados.[12] En los laboratorios de investigación se ha intentado la alteración inmunológica de los islotes por la depleción de células inmunogénicas dendríticas mediante el uso de oxígeno hiperbárico, preparaciones de anticuerpos, exposición a los rayos ultravioletas y otras manipulaciones.[7] Esos estudios indican que es posible evitar una acción intensa de inmunosupresión inicial y que esa inmunosupresión puede ser mantenida durante largo tiempo.

Por desgracia, a pesar de la intensa investigación desarrollada sobre los trasplantes de células de los islotes en los últimos 20 años, ese tipo de injerto no ha mostrado, en la clínica, resultados satisfactorios.[16] Luego de los trasplantes de este tipo se han publicado resultados que muestran la producción transitoria de péptido-C y la independencia de la insulina, pero ningún receptor ha llegado a la normoglucemia por períodos prolongados. Un problema importante es la incapacidad para obtener preparaciones puras que contengan un número suficiente de islotes a partir de páncreas humanos. No obstante, los buenos resultados obtenidos en los trasplantes de islotes, realizados en animales grandes, permiten considerar que es probable que esta técnica, aplicada a los humanos, pueda tener buenos resultados en el futuro.[4,7]

BIBLIOGRAFÍA

1. Baumgartner, D., Largiader, G., Uhlschmid, G., et al.: Rejection episodes in recipients of simultaneous pancreas and kidney recipients. Transplant. Proc., *XV(1)*:1330, 1983.
2. Dubernard, J., Traeger, J., Basi, E., et al.: Transplantation for the treatment of insulin-dependent diabetes: Clinical experience with polymer-obstructed pancreatic grafts using neoprene. World J. Surg., *8*:262, 1984.
3. Gerich, J.E.: Insulin-dependent diabetes mellitus: Pathophysiology. Mayo Clin. Proc., *61*:787, 1986.
4. Gray, D.W.R., and Morris, P.J.: Development in isolated pancreatic islet transplantation. Transplantation *43*:321, 1987.
5. Kemp, C.B., Knight, M.J., Scharp, D.W., et al.: Effect of transplantation site on the results of pancreatic islet isografts in diabetic rats. Diabetologia *9*:486, 1973.
6. Kneteman, N.N., Alderson, D., and Scharp, D.W.: Long-term normoglycemia in pancreatectomized dogs following pancreatic islet allotransplantation and cyclosporine immunosuppression. Transplantation *44*:595, 1987.
7. Lacy, P.E.: Experimental immunoalterations. World J. Surg., *8*:198, 1984.
8. Land, W., and Landgraf, R., (eds.): Clinical pancreas transplantation—the world experience. Transplant. Proc., *XIX* (Suppl. 4):4, 1987.
9. Mirkovitch, V., and Campiche, M.: Successful intrasplenic autotransplantation of pancreatic tissue in totally pancreatectomized dogs. Transplantation *21*:265, 1976.
10. Nghiem, D.D., Gonwa, T.A., and Corry, R.J.: Metabolic effects of urinary diversion of exocrine secretions in pancreatic transplantation. Transplantation *43*:70, 1987.
11. Prieto, M., Sutherland, D.E.R., Fernandez-Cruz, L., et al.: Urinary amylase monitoring for early diagnosis of pancreas allograft rejection in dogs. J. Surg. Res., *40*:597, 1986.
12. Rajotte, R.V., Warnock, G.L., and Kneteman, N.N.: Cryopreservation of insulin-producing tissue in rats and dogs. World J. Surg., *8*:179, 1984.
13. Sibley, R.K., and Sutherland, D.E.R.: Pancreas transplantation—an immunohistologic and histopathologic examination of 100 grafts. Am. J. Pathol., *128*:151, 1987.
14. Sollinger, H.W., Kalayoglu, M., Hoffman, R.M., et al.: Results of segmental and pancreaticosplenic transplantation with pancreaticocystostomy. Transplant. Proc., *XVII(1)*:360, 1985.
15. Sutherland, D.E.R., Goetz, F.C., and Najarian, J.S.: One hundred pancreas transplants of a single institution. Ann. Surg., *200*:414, 1984.
16. Sutherland, D.E.R., and Kendall, J.: Clinical pancreas and islet transplantation registry report. Transplant Proc., *17*:307, 1985.
17. Sutherland, D.E.R., Chow, S.Y., Moudry-Munns, K.C.: International pancreas transplant registry—1988. Clin. Transplantation *3*:129, 1987.