









Trasplante de islotes pancreáticos en humanos: ¿futura solución a un problema del pasado?

Pancreatic islet transplantation in humans: a future solution for a problem of the past?

 Cristóbal Espinoza MD MSc.¹  Alba Tixilema MD.¹  Jenny Fonseca Lcda. MSc.^{1,2}  Alicia Morocho MD. MSc.¹  Nadia Shiguango MD. MSc.¹  Julio Panchano MD.¹  Ángel Chicaiza MD.¹  Jessica Chicaiza MD.¹

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”.

²Docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador - Sede Ambato, Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristóbal Espinoza, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”. República del Ecuador. Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Received/Recibido: 06/28/2022 Accepted/Aceptado: 09/15/2022 Published/Publicado: 11/30/2022 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.7706436>

Resumen

Las estrategias actuales para el manejo de la diabetes mellitus (DM) se fundamentan en la prevención de complicaciones y prolongar la expectativa de vida. Sin embargo, la mortalidad por DM sigue siendo una de las causas líderes a nivel global, por tanto, es momento de adoptar nuevas estrategias que permitan minimizar el impacto de la DM en los índices de salud pública. Desde hace mucho tiempo se ha manejado la idea de trasplantar a los individuos enfermos con un nuevo páncreas. Aunque en la actualidad este procedimiento es posible y viable, las condiciones requeridas para poder cumplir con dicho procedimiento son muy estrictas. Además, los riesgos inherentes a un proceso quirúrgico tan complejo son abundantes y las tasas de mejoría a pesar de ser buenas, varios autores podrían concordar en que no superan los riesgos. Con la intención de superar esta limitante propia del procedimiento ha surgido el trasplante de islotes pancreáticos como alternativa. El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia que sustenta al trasplante de islotes pancreáticos como una alternativa terapéutica para el manejo de los pacientes diabéticos.

Palabras clave: Diabetes mellitus, trasplante de islotes pancreáticos, trasplante pancreático, control glicémico, tratamiento quirúrgico.

Abstract

Current strategies for the management of diabetes mellitus (DM) are founded on the prevention of complications and prolonging life expectancy. Nonetheless, DM mortality remains one of the leading causes globally, thus, it is imperative to adopt new strategies to minimize the impact of DM in public health indicators. The idea of transplanting ill individuals with a new pancreas has been proposed for a long time. Although at present this procedure is possible and viable, the conditions required to perform it are very strict. Moreover, the inherent risks to such a complex surgical process are abundant, and although the improvement rates are good, many authors consider they do not outweigh the risks. With the intention of surpassing these barriers, the transplant of pancreatic islets has emerged as an alternative. The objective of this review is to evaluate the evidence substantiating the transplant of pancreatic islets as therapeutic alternative for the management of diabetic patients.

Keywords: Diabetes mellitus, pancreatic islet transplant, pancreatic transplant, glycemic control, surgical treatment.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) representa en la actualidad uno de los problemas de salud pública más importantes dada su elevada prevalencia y alta morbimortalidad (x). Se estima que cerca de 450 millones de individuos viven con DM para el año 2017 y se predice que esta cifra puede ascender hasta los 700 millones para el 2045 en caso de no tomar medidas preventivas efectivas¹. Además, la DM representa una de las 10 causas principales de muerte a nivel global; en efecto, la DM en conjunto con el cáncer, las enfermedades respiratorias y las enfermedades cardiovasculares representan el 80% de toda la mortalidad por enfermedades no comunicables². En adición, la DM se asocia con un incremento en la mortalidad por otras causas como infecciones, ictus, enfermedad renal crónica y cáncer³.

La problemática actual radica en que las aproximaciones terapéuticas disponibles para la DM son, desde cierta perspectiva, ineficaces a la hora de resolver el problema. De hecho, el principal objetivo terapéutico estipulado por los protocolos de manejo es mantener niveles de euglicemia durante el curso de la enfermedad, pero desde ninguna perspectiva se busca un enfoque curativo⁴. Los tratamientos disponibles en la actualidad buscan disminuir la aparición de complicaciones micro y macrovasculares a través del correcto manejo de la hiperglicemia y el uso de medicamentos que han mostrado mejorar el perfil de funcionamiento cardiovascular y renal⁴. Sin embargo, la mortalidad por DM y causas asociadas sigue siendo sumamente elevada a pesar de los esfuerzos actuales⁵.

En este orden de ideas, ha surgido la necesidad por desarrollar aproximaciones terapéuticas que se distancien un poco del dogma preventivo que circunda la DM. Alternativas como la realización de trasplante de páncreas se han discutido desde hace muchos años, pero con resultados controversiales y solo viable en un puñado de los casos⁶. No obstante, el advenimiento del trasplante de islotes pancreáticos busca romper las limitantes inherentes al trasplante completo de páncreas, como la selección de candidatos, las complicaciones quirúrgicas y la tasa de rechazo⁷. El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia que sustenta al trasplante de islotes pancreáticos como una alternativa terapéutica para el manejo de los pacientes diabéticos; de igual manera, se buscara contrastar dicho procedimiento con los esquemas actuales de trasplante completo de páncreas con la intención de señalar los pros y contras de cada uno.

Trasplante de islote pancreático vs trasplante completo de páncreas: evidencia actual

El primer trasplante de páncreas se realizó en conjunto con un trasplante de riñón para el manejo de un paciente con DM tipo 1 (DM1) con uremia. Este procedimiento se llevó a cabo en 1966 en los Estados Unidos y fue realizado por

William Kelly y Richard Lillehei⁸. No fue hasta 1994 que la introducción de inmunosupresores como el tacrolimus y la evolución de la técnica quirúrgica permitieron volver de este proceso algo más rutinario y reproducible con resultados satisfactorios en diferentes centros médicos⁹. El principal objetivo del trasplante de páncreas consistía en mejorar la calidad de vida de los pacientes con DM1, proveyendo cierta independencia a la aplicación exógena de insulina y disminuyendo la aparición de complicaciones propias de la DM como la retinopatía, neuropatía y proteger al riñón trasplantado de desarrollar nefropatía¹⁰.

Convencionalmente, se aceptan tres modalidades para ejecutar el trasplante de páncreas en individuos con DM1. El primer caso, y el más frecuentemente ejecutado, es el trasplante conjunto de páncreas y riñón en individuos con enfermedad renal de estadio final, seguidamente está el trasplante de páncreas posterior al trasplante de riñón y, por último el trasplante aislado de páncreas, que resulta ser la opción menos frecuente⁶. Se requiere que el receptor sea un paciente con DM1, entre los 18 y 55 años de edad, aunque también se puede realizar en pacientes con DM2, que no padezcan complicaciones asociadas a la DM, con estabilidad emocional y social (para entender los riesgos y beneficios inherentes a la cirugía) y que no presenten fallas orgánicas de origen no rena⁶.

Los riesgos inherentes a la cirugía suponen una limitante importante a la hora de realizar el procedimiento. Además, existen riesgos propios de la cirugía como el desarrollo de pancreatitis del trasplante, formación de fistulas y sepsis con punto de partida abdominal¹¹. Se estima que cerca del 40% de los pacientes que reciben trasplante de páncreas desarrollarán pancreatitis del injerto, lo cual puede suponer un riesgo para la vida del paciente. Adicionalmente, el uso de inmunosupresores para evitar el rechazo del trasplante disminuye la capacidad del cuerpo para luchar contra las infecciones, por lo cual los pacientes requieren de una estricta vigilancia para cualquier signo de infección¹¹. Sin embargo, con los avances de la tecnología los resultados postoperatorios han mejorado mucho en la última década. En efecto, la supervivencia al año de los pacientes sometidos a trasplante en conjunto de páncreas y riñón ronda el 95%; lo cual solo desciende al 90% a los 3 años del trasplante¹². Además, se ha visto que el uso del trasplante completo de páncreas mejora significativamente el control glicémico de los pacientes al punto de llegar a un estatus euglicémico en ausencia de aplicación exógena de insulina¹³.

En relación al trasplante de islotes pancreáticos, la mayor indicación vendría siendo pacientes con DM1 que tengan niveles circulantes de péptido C negativos y que además tengan un riesgo elevado de desarrollar episodios de hipoglicemias o que presenten mucha labilidad en sus niveles de glicemia a pesar de estar controlados por un endocrinólogo¹⁴. Dentro de los criterios de inclusión se requiere que el paciente tenga al menos 5 años de padecimiento de la DM1 y que sea mayor de 18 años; además, se trata de

excluir pacientes con obesidad o que tengan requerimientos de insulina mayores a 1,0 UI/kg, para evitar problemas con aquellos que además presentan resistencia a la insulina¹⁴. Al igual que con el trasplante completo de páncreas, se puede realizar un trasplante de islote en conjunto con un trasplante de riñón, posterior al mismo o de forma aislada.

La historia en relación al trasplante de islotes resulta un poco oscura previo al siglo XXI. Entre el año 1990 y 2001 se registraron 267 trasplante de islotes voluntarios realizados en varios centros, con resultados pocos satisfactorios. Los estudios relacionados reportaron que se alcanzó la independencia insulínica en el 12% de los casos durante la primera semana y solo el 8% mantuvo estos estándares durante el primer año¹⁵. Aunque los resultados eran prometedores, no eran consistentes ya que los protocolos de inmunosupresión para la época no resultaban efectivos, lo cual generaba en consecuencia rechazo del injerto y, por tanto, falla del procedimiento¹⁶.

Fue el año 2000 donde se estableció un antes y un después en la historia del trasplante de islotes con el advenimiento del protocolo de Edmonton. De forma resumida, siete pacientes con DM1 de difícil manejo se sometieron al protocolo de Edmonton y se encontró en el 100% de los casos independencia a la insulina al año del procedimiento, lo cual significó una marcada mejoría con los estudios anteriores. Los aspectos innovadores del protocolo incluyeron el trasplante de numerosos islotes de varios donadores, uso de albumina humana en vez de suero de feto bovino como medio de procesamiento y, posiblemente el factor más relevante, inmunosupresión libre de esteroides mediada por sirolimus, tacrolimus y anticuerpos anti-interleucina 2 (IL-2)¹⁷.

Posterior a la implementación del protocolo de Edmonton como eje central en el trasplante de islotes, nuevos avances permitieron mejorar aún más la sobrevida de los trasplantes. La implementación de nuevas técnicas de preservación del páncreas ha permitido mejorar la eficacia y producción de los cultivos de islotes, resultando en mayor número de islotes por cultivo¹⁸. Asimismo, la descripción de mediadores inflamatorios de respuesta instantánea posterior a la infusión de islotes pancreáticos ha permitido diseñar mediadores antiinflamatorios específicos que permiten aumentar la sobrevida del injerto¹⁹. De igual forma, diferentes centros de investigación han reportado que la utilización de bloqueadores del TNF- α e IL-1 se asocia a mejores resultados y menor número de rechazos del injerto²⁰.

La principal fuente de islotes pancreáticos son los donadores fallecidos, quienes tienen que pasar por una serie de procedimientos minuciosos para poder obtener los islotes *per se*⁷. Posterior al aislamiento, purificación y preparación pre-trasplante se obtiene el producto final de islotes a trasplantar. Este producto final es suspendido en un medio de transporte que contiene 70 unidades de heparina por kg del receptor y es infundido a través de una cateterización percutánea de la vena porta⁷. Dado que el proceso es guiado por ecografía y es mínimamente invasivo, suele tener un

perfil de riesgos mucho menor al de trasplante completo de páncreas²¹. Posterior a la infusión de islotes se procede a retirar el catéter, dejando una pasta trombostática que permite minimizar el riesgo de sangrado, casi eliminando este riesgo del proceso quirúrgico²².

En relación a los resultados, el registro conjunto de trasplante de islotes (RCTI) reportó que 864 receptores habían mostrado una marcada mejoría a corto y largo plazo. La independencia de la insulina se alcanzó en aproximadamente el 80% de los trasplantados en conjunto con múltiples factores de buen pronóstico como la negatividad para autoanticuerpos anti islotes y una maza de islotes mayor a 5000 equivalentes de islotes por kilogramo²³. En la mayoría de los centros se reporta que el éxito del trasplante de islotes es similar al de trasplante completo de páncreas, con la excepción que el trasplante completo de páncreas tiende a tener mejores efectos a largo plazo, posiblemente por depleción progresiva de la masa de islotes²⁴. Sin embargo, un estudio reportó que en un seguimiento de 3 años a pacientes con trasplante de islotes no requerían insulina exógena y mantenían buenos niveles de hemoglobina glicosilada, glicemia en ayuno y péptido C²⁴.

Asimismo, los estudios del año 2014 del RCTI mostraron que la independencia a la insulina a los 5 años del trasplante de islotes era de aproximadamente el 50%, lo cual es un resultado muy similar al éxito a los 5 años del trasplante completo de páncreas²⁵. Recientemente, se completó un estudio clínico de fase III que confirmó que el trasplante de islotes es una forma segura y efectiva de tratar pacientes con DM1 que tengan riesgo de hipoglicemia o que hayan tenido eventos de hipoglicemia severa^{25,26}. La principal limitante en la actualidad para realizar este procedimiento recae sobre los costos del mismo y la terapia inmunosupresora. En la medida que esta última se vuelva más eficiente, la demanda por trasplante de islotes podría crecer exponencialmente. Aún se requieren de muchas investigaciones para volver el trasplante de islotes un proceso más rutinario, pero los avances en los últimos 20 años han permitido volver de este proceso una idea posible y viable para el manejo de los pacientes con DM1.

Conclusión

Las estrategias actuales para el manejo de la DM se fundamentan en el concepto de prevención de complicaciones. Casi todas las terapias disponibles se concentran en limitar el daño a órganos dianas y prolongar la vida del paciente tanto como sea posible. Sin embargo, la mortalidad por DM sigue siendo una de las causas líderes a nivel global, por tanto, es momento de adoptar nuevas estrategias que permitan minimizar el impacto de la DM en los índices de salud pública. Desde hace mucho tiempo se ha mane-

jado la idea de trasplantar a los individuos enfermos con un nuevo páncreas. Aunque en la actualidad este procedimiento es posible y viable, las condiciones requeridas para poder cumplir con dicho procedimiento son muy estrictas. Además, los riesgos inherentes a un proceso quirúrgico tan complejo son abundantes y las tasas de mejoría a pesar de ser buenas, varios autores podrían concordar en que no superan los riesgos. Con la intención de superar esta limitante propia del procedimiento ha surgido el trasplante de islotes pancreáticos como alternativa. Este procedimiento implica muchos menos riesgos que el proceso anterior y tiene unas tasas de mejoría y supervivencia similares, lo cual lo postula como una posible solución a una problemática que tiene más de 60 años buscando resolverse.

Referencias

1. Cho, N. H. et al. IDF Diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 138, 271–281 (2018).
2. Yang, J. J. et al. Association of diabetes with all-cause and cause-specific mortality in Asia. *JAMA Netw. Open* 2, e192696 (2019).
3. Bragg, F. et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China. *JAMA* 317, 280–289 (2017).
4. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 4 de diciembre de 2020;44(Supplement_1):S111-24.
5. Raghavan S, Vassy JL, Ho Y, Song RJ, Gagnon DR, Cho K, et al. Diabetes Mellitus—Related All Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults. *Journal of the American Heart Association*. 19 de febrero de 2019;8(4):e011295.
6. Meirelles RF, Salvalaggio P, Pacheco-Silva A. Pancreas transplantation: review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(2):305-9.
7. Shapiro AMJ, Pokrywczynska M, Ricordi C. Clinical pancreatic islet transplantation. *Nat Rev Endocrinol*. mayo de 2017;13(5):268-77.
8. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery*. junio de 1967;61(6):827-37.
9. Gruessner AC, Sutherland DER. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant*. agosto de 2005;19(4):433-55.
10. Mauer M, Fioretto P. Pancreas transplantation and reversal of diabetic nephropathy lesions. *Med Clin North Am*. enero de 2013;97(1):109-14.
11. Dholakia S, Royston E, Quiroga I, Sinha S, Reddy S, Gilbert J, et al. The rise and potential fall of pancreas transplantation. *British Medical Bulletin*. 1 de diciembre de 2017;124(1):171-9.
12. Gruessner AC, Sutherland DER. Pancreas transplant outcomes for United States (US) cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Clin Transpl.* 2008;45-56.
13. Andacoglu OM, Himmler A, Geng X, Ahn J, Ghasemian S, Cooper M, et al. Comparison of glycemic control after pancreas transplantation for Type 1 and Type 2 diabetic recipients at a high volume center. *Clin Transplant*. agosto de 2019;33(8):e13656.
14. Ryan, E. A., Bigam, D. & Shapiro, A. M. Current indications for pancreas or islet transplant. *Diabetes Obes. Metab* 2006; 8, 1–7.
15. Piemonti L, Pileggi A. 25 years of the ricordi automated method for islet isolation. *CellR4* 2013; 1:8–22.
16. Bottino R, Knoll MF, Knoll CA, Bertera S, Trucco MM. The Future of Islet Transplantation Is Now. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2018 [citado 8 de febrero de 2022];5. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2018.00202>.
17. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*. 2000; 343:230–8. doi: 10.1056/NEJM200007273430401.
18. Noguchi H, Ueda M, Hayashi S, Kobayashi N, Okitsu T, Iwanaga Y, et al. Comparison of trypsin inhibitors in preservation solution for islet isolation. *Cell Transplant* 2009; 18:541–7. doi: 10.1177/096368970901805-609.
19. Bennet W, Sundberg B, Groth CG, Brendel MD, Brandhorst D, Brandhorst H, et al. Incompatibility between human blood and isolated islets of Langerhans: a finding with implications for clinical intraportal islet transplantation? *Diabetes* 1999; 48:1907–14. doi: 10.2337/diabetes.48.10.1907.
20. Takita M, Matsumoto S, Shimoda M, Chujo D, Itoh T, Sorelle JA, et al. Safety and tolerability of the T-cell depletion protocol coupled with anakinra and etanercept for clinical islet cell transplantation. *Clin Transplant* 2012; 26:E471–84. doi: 10.1111/ctr.12011.
21. Shapiro, A. Islet transplantation in type 1 diabetes: ongoing challenges, refined procedures, and long-term outcome. *Rev. Diabet. Stud.* 2012; 9, 385–406.
22. Kawahara, T. et al. Portal vein thrombosis is a potentially preventable complication in clinical islet transplantation. *Am. J. Transplant* 2011; 11, 2700–2707.
23. Collaborative Islet Transplant Registry. Eighth Annual Report. *CITR* www.citrregistry.org (2014).
24. Niclauss, N, Morel, P, Berney, T. Has the gap between pancreas and islet transplantation closed? *Transplantation*. 2014;98(6):593–599.
25. Gruessner, A. C. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twentyfour years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev. Diabet. Stud.* 2011 8, 6–16.
26. Hering, B. J. et al. Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2016; 39, 1230–1240.