

Trasplante de páncreas: ¿una solución para la diabetes tipo 1?

Pancreas transplant: a solution for type 1 diabetes?

 Daniela Alexandra Quinde Pulla, MD¹ daniquinde23@gmail.com

 Ana Belén Urgilés Cabrera, MD¹ belu.urgil28@gmail.com

 Manuel Antonio Fajardo Heredia, MD¹ manuelharcap@gmail.com

 Roberto Carlos Durán Gutiérrez, Lcdo² roberto181996@gmail.com

 Andrei Mauricio Reyes Vega, MD, MgSc³ andrei_rv5@hotmail.com

 Wilson Marcelo Sigüencia Cruz, MgSc PHD^{4*} wilsonsigue76@gmail.com

¹Médico(a) General. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

²Enfermero. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico Ocupacional. Universidad Cayetano Heredia de Lima, Perú.

⁴Médico Especialidad Medicina de Familia. Coordinador Técnico Centro Salud San Pedro del Cebollar. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Wilson Marcelo Sigüencia Cruz, Médico Especialidad Medicina de Familia. Coordinador Técnico Centro Salud San Pedro del Cebollar. República del Ecuador. Correo electrónico: wilsonsigue76@gmail.com
Received: 06/24/2022 Accepted: 09/19/2022 Published: 10/25/2022 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7410439>

Abstract

La diabetes mellitus tipo 1, aunque no tan prevalente como la diabetes mellitus tipo 2, igual representa una enfermedad en crecimiento que repercute en los ámbitos de salud pública. La terapéutica normalmente se concentra en sustituir la falta de insulina con inyecciones exógenas de la misma en diferentes presentaciones. Lo anterior supone muchas veces múltiples inyecciones y constante monitorización por el riesgo de hipoglicemia, y que esta condición sea más prevalente en individuos pediátricos solo dificulta más la adherencia al tratamiento. Por tal motivo, el trasplante de páncreas ha surgido como una posible solución a la problemática de la terapia insulínica. Aunque no todos los individuos son candidatos a dicho procedimiento, aquellos que califican suelen beneficiarse en gran medida del procedimiento. Los perfiles glicémicos y la calidad de vida suelen mejorar significativamente posterior al procedimiento. Para aquellos que no califican para un procedimiento de tal envergadura sigue existiendo la posibilidad de realizar un trasplante de islotes, lo cual supone menos riesgos con una eficacia similar a la del trasplante completo. En líneas generales, se debe seguir estudiando y perfeccionando las técnicas de estos procedimientos para volverlos procesos más rutinarios y menos extraordinarios, con la intención de poder proveer mejor calidad de vida a todos los pacientes. El objetivo de esta revisión es evaluar las diferentes opciones dentro del concepto de trasplante de páncreas, con sus respectivas indicaciones y complicaciones.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1, trasplante de páncreas, trasplante de islotes pancreáticos, terapia insulínica, control glicémico.

Resumen

Type 1 diabetes, although not as prevalent as type 2 diabetes, is also a disease in growth with repercussions in public health. Treatment typically concentrates in substituting the lack of insulin with exogenous injections and constant monitoring due to the risk of hypoglycemia; the fact that this condition is most prevalent in pediatric individuals only further hinders adherence to treatment. Thus, pancreatic transplant has emerged as a possible solution to the problems of insulin therapy. Although not all subjects are candidates for this procedure, those who qualify tend to greatly benefit from the procedure. Glycemic profiles and quality of life tend to improve significantly after the procedure. Those who do not qualify may instead benefit from an islet transplant. In general, the techniques of these procedures must remain under study so that they become more routinely and less extraordinary, with the intention of providing improved quality of life to patients. The objective of this review is to evaluate the different options within the concept of pancreas transplant, with their respective indications and complications.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus, pancreas transplant, pancreatic islet transplant, insulin therapy, glycemic control.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica no transmisible de índole metabólico que se caracteriza, dependiendo del tipo, por un déficit de secreción en la insulina o por una disminución en su actividad periférica¹. Globalmente se reconoce que la DM es un genuino problema de salud pública dada su elevada prevalencia, especialmente la DM tipo 2 (DM2). Sin embargo, la DM tipo 1 (DM1) también afecta un porcentaje no despreciable de la población y suele tener implicaciones más severas en etapas más tempranas de la vida que la DM2². En concreto, la DM1 se caracteriza por ser una condición autoinmune donde existe afectación significativa de los islotes pancreáticos, lo cual conlleva a un déficit absoluto de insulina en etapas muy tempranas de la vida, ya que dicha condición es más prevalente en individuos jóvenes¹.

Diferentes estudios han mostrado que la incidencia de la DM1 ha incrementado globalmente en las últimas décadas. Por ejemplo, la incidencia anual de DM1 en individuos jóvenes pasó de ser de 9 casos por cada 100.000 individuos al año a un alarmante número de 12.5 casos por cada 100.000 en la pasada década en Estados Unidos³. Dado que la DM1 confiere un riesgo importante de desarrollar complicaciones vasculares y neurológicas, el diagnóstico temprano y oportuno, así como el correcto manejo terapéutico son imperante para evitar complicaciones⁴. El pobre control glicémico en pacientes con DM1 se ha relacionado a daño a largo plazo, representado por daño en diferentes órganos como los riñones, corazón, retina, nervios periféricos y vasos sanguíneos⁵. No obstante, alcanzar las metas terapéuticas es un reto en muchos casos, por lo que ha surgido la necesidad por desarrollar nuevos métodos que permitan ofrecer diferentes alternativas a los pacientes⁶⁻¹¹.

Una de estas alternativas, tal vez no tan convencional, es el trasplante de páncreas el cual se puede ejecutar como un trasplante completo de páncreas o como trasplante de islotes pancreáticos¹². Esta opción emergió como una idea experimental, pero recientemente ha ganado mucho terreno en el ámbito médico, especialmente la alternativa del trasplante del islote debido a ser menos invasivo y tener una menor tasa de complicaciones que el trasplante completo de páncreas¹³. El objetivo de esta revisión es evaluar las diferentes opciones dentro del concepto de trasplante de páncreas, con sus respectivas indicaciones y complicaciones; además, se buscará comparar la eficacia entre las diferentes alternativas del trasplante de páncreas, incluido el trasplante de islotes.

Perspectiva general del trasplante de páncreas

Para un niño con DM1, la premisa de someterse a múltiples inyecciones de insulina y varios chequeos diarios de la glicemia capilar puede resultar sumamente abrumador,

pudiendo llevar a una pésima adherencia al tratamiento. El horario flexible de alimentación de los niños, en conjunto con la ansiedad de los padres por generar hipoglucemias han conllevado a buscar alternativas libre de inyecciones de insulina que permitan mejorar la calidad de vida del paciente y de los familiares¹⁴. En este sentido, el trasplante de páncreas se postula como una alternativa tentadora para solucionar esta problemática debido a que minimiza la necesidad de chequeos intensivos de glicemia en conjunto con las múltiples inyecciones de insulina¹⁵.

En términos generales existen tres tipos de trasplantes de páncreas que se pueden subdividir en función de la función renal del individuo. En la mayoría de los casos, la primera opción es realizar un trasplante de páncreas en conjunto con un trasplante de riñón en individuos que tienen nefropatía diabética y han desarrollado enfermedad renal crónica¹⁶. La segunda modalidad es realizar el trasplante de páncreas posterior a la realización de un trasplante de riñón en individuos con un perfil similar al anterior, esta modalidad representa cerca del 20% de los individuos¹⁷. Finalmente, la tercera modalidad es la de realizar solo el trasplante de páncreas lo cual representa la minoría de los casos en individuos con una función renal estable; en efecto, con frecuencia estos individuos representan la población que tiene mayor cantidad de problemas para adherirse a las inyecciones de insulina¹⁷.

No obstante, por diversas razones el trasplante de páncreas se realiza con mayor frecuencia en adultos diabéticos que en pacientes pediátricos. Primeramente, la nefropatía y otras complicaciones suelen ser infrecuentes en la población pediátrica; además, la terapia insulínica aunque de difícil adherencia, suele ser preferible a los riesgos quirúrgicos que supone el trasplante de páncreas¹⁸. Debido a la alta tasa de complicaciones y de rechazo a los trasplantes, surgió la idea de realizar un trasplante mínimamente invasivo de islotes pancreáticos, el cual requiere de menor tiempo de terapia inmunosupresora, supone menos riesgos quirúrgicos y provee un control glicémico igual o mejor al del trasplante pancreático completo¹⁹.

En relación a la trasplantación simultánea de riñón y páncreas, usualmente se reserva para pacientes con DM1 con niveles indetectables de péptido C en conjunto con la presencia de nefropatía o enfermedad renal de estadio final, los cuales se pueden acompañar de hospitalizaciones recurrentes por cetoacidosis, enteropatía o neuropatía²⁰. La técnica empleada para el procedimiento varía según la institución, aunque la mayoría de los trasplantes se realizan por un abordaje intraperitoneal para la colocación del injerto. El páncreas se suele trasplantar a una ubicación heterotópica, usualmente la fosa iliaca derecha, mientras que el riñón es trasplantado a la fosa iliaca contralateral. Aunque existen otras maneras de abordar el trasplante como una ubicación ipsilateral de ambos injertos o un abordaje extraperitoneal, el descrito anteriormente suele presentar el menor número de complicaciones postoperatorias²¹.

Se ha propuesto que la realización de una trasplantación simultánea de riñón y páncreas puede extender la sobrevi-

da del paciente de forma significativa que si solo se hiciera el trasplante de riñón. En líneas generales, la supervivencia a los 5 años del procedimiento es del 82%²². Las tasas de supervivencia anteriormente mencionadas superan con creces la de aquellos pacientes con DM1 que están en terapia hemodialítica o en espera para un trasplante de riñón²³. Asimismo, las tasas de aceptación de los trasplantes suelen ser alta. En efecto, el trasplante de páncreas suele tener una vida útil de 10 años, con una tasa de supervivencia al año del 86% y a los 10 años del 53%, mientras que las tasas de supervivencia de los trasplantes de riñón suelen tener estadísticas similares²⁴.

En relación a la calidad de vida, el trasplante de páncreas tiene un impacto gigantesco en esta esfera. Inicialmente, el trasplante supone la eliminación de la necesidad por terapia hemodialítica, en conjunto con otras complicaciones como la dependencia a la insulina, la necesidad por la automonitorización y las restricciones dietarias²⁵. Por otro lado, en lo que a control glicémico supone, los pacientes con trasplante de páncreas suelen tener cifras que rayan en la normalidad para un paciente diabético. En efecto, se ha demostrado que el control glicémico otorgado por el trasplante en conjunto de páncreas y riñón es superior al otorgado por las bombas de insulina e incluso superior al trasplante de islotes pancreáticos y riñón^{26,27}. Un estudio realizó un seguimiento durante 15 años y demostró que posterior a la cirugía los niveles de hemoglobina glicada (HbA1C) se mantuvieron dentro de rangos normales desde el primer hasta el último año de estudio²⁸.

En comparación, el trasplante de islotes se realizó por primera vez de forma exitosa en 1989 alcanzando independencia a la insulina por un periodo de 1 mes solamente, debido a rechazo del injerto por inadecuada terapia inmunosupresora²⁹. No fue hasta el año 2000, que se desarrolló el protocolo de Edmonton para el trasplante de islotes, que esta alternativa se volvió viable como opción terapéutica. No obstante, ya que los métodos de purificación de los islotes se han vuelto progresivamente más sofisticados, resulta difícil comparar tasas de supervivencia de estudios de diferentes años debido a que estos se vuelven rápidamente desactualizados³⁰. En esencia, el protocolo de Edmonton introdujo los conceptos de inmunosupresión libre de esteroides en conjunto con la obtención de más islotes por kilogramo de tejido; asimismo, el proceso de purificación introducido por Edmonton permitía la eliminación de xenoproteínas³¹.

El procedimiento como tal se puede subdividir en dos vertientes, la primera siendo la trasplantación de un donador y la segunda siendo la autotrasplantación de islotes. La alotrasplantación involucra la extracción de islotes de un donador fallecido que suelen ser trasplantados a pacientes con DM1. En contraste, la autotrasplantación se suele utilizar en pacientes que atraviesan un proceso de pancreatoclectomía producto de una pancreatitis para evitar la severidad de la diabetes posterior a la extracción del páncreas³². Comparado con la trasplantación completa de páncreas, el trasplante de islotes supone un proceso

menos invasivo y con menor cantidad de riesgos inherentes al procedimiento. Los islotes son introducidos por vía percutánea transhepática con un catéter guiado, lo cual supone un proceso mucho más sencillo en comparación con la trasplantación completa de páncreas¹⁶.

En relación al control glicémico, se ha demostrado que los pacientes con trasplante de islotes que han recibido previamente trasplante de riñón o que recibieron el trasplante de riñón en conjunto con los islotes, muestran niveles de HbA1C normales durante el periodo postoperatorio y se mantienen así al menos por 5 años²⁶. Sin embargo, las modificaciones de la HbA1C no son tan significativas ni tan duraderas como las proveídas por el trasplante completo de páncreas. En contraposición, este proceso provee una solución a la problemática con riesgos aceptables en relación a los beneficios obtenidos. Debido a que no todos los pacientes cumplen con los requisitos para recibir un trasplante de páncreas completo, esta alternativa queda como una opción viable y efectiva con una menor tasa de efectividad, pero igualmente con una menor tasa de complicaciones²⁶.

Conclusiones

La DM1, aunque no tan prevalente como la DM2 igual representa una enfermedad en crecimiento que repercute en los ámbitos de salud pública. La terapéutica normalmente se concentra en sustituir la falta de insulina con inyecciones exógenas de la misma en diferentes presentaciones. Lo anterior supone muchas veces múltiples inyecciones y constante monitorización por el riesgo de hipoglicemia, y que esta condición sea más prevalente en individuos pediátricos solo dificulta más la adherencia al tratamiento. Por tal motivo, el trasplante de páncreas ha surgido como una posible solución a la problemática de la terapia insulínica. Aunque no todos los individuos son candidatos a dicho procedimiento, aquellos que califican suelen beneficiarse en gran medida del procedimiento. Los perfiles glicémicos y la calidad de vida suelen mejorar significativamente posterior al procedimiento. Para aquellos que no califican para un procedimiento de tal envergadura sigue existiendo la posibilidad de realizar un trasplante de islotes, lo cual supone menos riesgos con una eficacia similar a la del trasplante completo. En líneas generales, se debe seguir estudiando y perfeccionando las técnicas de estos procedimientos para volverlos procesos más rutinarios y menos extraordinarios, con la intención de poder proveer mejor calidad de vida a todos los pacientes.

1. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med.* 13 de octubre de 2020;10(4):174-88.
2. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep.* 8 de septiembre de 2020;10(1):14790.
3. Bullock A, Sheff K. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med.* 2017 Jul 20; 377(3):301.
4. Kahanovitz L, Sluss PM, Russell SJ. Type 1 Diabetes – A Clinical Perspective. *Point Care.* marzo de 2017;16(1):37-40.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014 Jan; 37 Suppl 1():S81-90.
6. Espinoza Diaz C, Basantes Herrera S, Toala Guerrero J, Barrera Quilligana P, Chiluisa Vaca P, Sánchez Centeno P, et al. Explorando nuevas opciones farmacológicas en el tratamiento de la diabetes mellitus. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica.* 2019;38(6):754-7.
7. Maestre C, Tiso D'Orazio G, Contreras F. Relación entre hemoglobina glicosilada y descompensación en pacientes diabéticos tipo 2. *Diabetes Internacional.* 2011;3(1):17-25.
8. Ortíz R, Garcés Ortega JP, Narváez Pilco VF, Rodríguez Torres DA, Maldonado Piña JE, Olivar LC, et al. Efectos pleiotrópicos de los inhibidores del SGLT-2 en la salud cardiometabólica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Síndrome Cardiometabólico.* 2018;8(1):27-42.
9. Pérez Miranda PJ, Torres Palacios LP, Chasiliquin Cueva JL, Hernández Avilés GA, Bustillos Maldonado EI, Espinosa Moya JI, et al. Rol de la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: situación actual. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica.* 2019;38(2):234-9.
10. Dávila LA, Escobar Contreras MC, Durán Agüero S, Céspedes Nava V, Guerrero-Wyss M, De Assis Costa J, et al. Glycemic Index Trends and Clinical Implications: ¿Where Are We Going? *Latinoamericana de Hipertensión.* 2018;13(6):621-9.
11. Velásquez Z. E, Valencia B, Contreras F. Educación Diabetológica. *Diabetes Internacional.* 2011;3(1):4-7.
12. Meirelles RF, Salvalaggio P, Pacheco-Silva A. Pancreas transplantation: review. *Einstein (Sao Paulo).* 2015;13(2):305-9.
13. Kochar IS, Jain R. Pancreas transplant in type 1 diabetes mellitus: the emerging role of islet cell transplant. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* junio de 2021;26(2):86-91.
14. Cryer PE. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Sep; 39(3):641-54.
15. 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.
16. Aref A, Zayan T, Pararajasingam R, Sharma A, Halawa A. Pancreatic transplantation: Brief review of the current evidence. *World J Transplant.* 26 de agosto de 2019;9(4):81-93.
17. Lerner S. Kidney and pancreas transplantation in type 1 diabetes mellitus. *Mt Sinai J Med.* 2008 Aug; 75(4):372-84.
18. Khubutia MS, Pinchuk AV, Dmitriev IV, Balkarov AG, Storozhev RV, Anisimov YA. Surgical complications after simultaneous pancreas–kidney transplantation: A single-center experience. *Asian Journal of Surgery.* 1 de octubre de 2016;39(4):232-7.
19. Bertuzzi F, De Carlis L, Marazzi M, Rampoldi AG, Bonomo M, Antonioli B, et al. Long-term Effect of Islet Transplantation on Glycemic Variability. *Cell Transplant.* mayo de 2018;27(5):840-6.
20. Meloche RM. Transplantation for the treatment of type 1 diabetes. *World J Gastroenterol.* 21 de diciembre de 2007;13(47):6347-55.
21. Becker BN, Odorico JS, Becker YT, Groshek M, Werwinski C, Pirsch JD, Sollinger HW. Simultaneous pancreas-kidney and pancreas transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Nov; 12(11):2517-2527.
22. Orsenigo E, Fiorina P, Cristallo M, Soggi C, La Rocca E, Maffi P, et al. Long-term survival after kidney and kidney-pancreas transplantation in diabetic patients. *Transplant Proc.* mayo de 2004;36(4):1072-5.
23. Vijayan M, Radhakrishnan S, Abraham G, Mathew M, Sampathkumar K, Mancha NP. Diabetic kidney disease patients on hemodialysis: a retrospective survival analysis across different socioeconomic groups. *Clin Kidney J.* diciembre de 2016;9(6):833-8.
24. Ziaja J, Chudek J, Kolonko A, Kami ska D, Kujawa-Szewieczek A, Kuriata-Kordek M, Król R, Klinger M, Wiecek A, Patrzalek D, Cierpka L. Does simultaneously transplanted pancreas improve long-term outcome of kidney transplantation in type 1 diabetic recipients? *Transplant Proc.* 2011 Oct; 43(8):3097-101.
25. Hanlon M, Cooper M, Abrams P. Quality of life after pancreas transplantation: time to look again. *Current Opinion in Organ Transplantation.* agosto de 2019;24(4):451-5.
26. Lehmann R, Graziano J, Brockmann J, Pfammatter T, Kron P, de Rougemont O, et al. Glycemic Control in Simultaneous Islet-Kidney Versus Pancreas-Kidney Transplantation in Type 1 Diabetes: A Prospective 13-Year Follow-up. *Diabetes Care.* 9 de febrero de 2015;38(5):752-9.
27. Jiang AT, BHSc, Rowe N, Sener A, Luke P. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: The role in the treatment of type 1 diabetes and end-stage renal disease. *Can Urol Assoc J.* 2014;8(3-4):135-8.
28. Mora M, Ricart MJ, Casamitjana R, Astudillo E, López I, Jiménez A, Fernández-Cruz L, Esmatjes E. Pancreas and kidney transplantation: long-term endocrine function. *Clin Transplant.* 2010 Nov-Dec; 24(6):E236-40.
29. Scharp DW, Lacy PE, Santiago JV, McCullough CS, Weide LG, Falqui L, Marchetti P, Gingerich RL, Jaffe AS, Cryer PE. Insulin independence after islet transplantation into type I diabetic patient. *Diabetes.* 1990 Apr; 39(4):515-8.
30. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med.* 2000 Jul 27; 343(4):230-8.
31. Health Quality Ontario. Pancreas Islet Transplantation for Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Clinical Evidence Review. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2015;15(16):1-84.
32. Bottino R, Knoll MF, Knoll CA, Bertera S, Trucco MM. The Future of Islet Transplantation Is Now. *Frontiers in Medicine [Internet].* 2018 [citado 25 de enero de 2022];5. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2018.00202>.