

Trasplante de páncreas en España. Razones y soluciones para un viejo problema

“Dedicado al Dr. David Sutherland y a los que como él tuvieron la oportunidad de cruzar y superar el desierto de la incomprensión”.

La evolución de la medicina, y en particular de la cirugía, ha sido posible por el desarrollo de múltiples factores como las ciencias básicas, las técnicas quirúrgicas, la farmacología o los conceptos de trabajo en equipo entre otros, pero, sobre todo, por la inquietud, la convicción y la perseverancia en las ideas de un grupo de personas excepcionales. El trasplante de páncreas es un fiel reflejo de esta situación, expresada en una travesía del desierto de muchos años desde su concepción e inicial aplicación clínica, a mediados de los años sesenta, hasta el momento actual en que podríamos afirmar que ha superado la barrera de la discusión metodológica y científica. Para entender las circunstancias de su nacimiento debemos recordar la situación en la que en los años sesenta vivían los pacientes diabéticos con nefropatía grave. Eran considerados como enfermos terminales, ya que tanto los nefrólogos como los diabetólogos estimaban que no existía tratamiento adecuado para estos pacientes y, por tanto, sólo se aplicaban métodos paliativos. El nefrólogo decía: “no puedo tratarle porque tiene una diabetes” y el diabetólogo contestaba: “no puedo controlarle porque tiene una insuficiencia renal”.

Esta situación cambió radicalmente cuando un grupo de cirujanos de la Universidad de Minnesota inició el primer programa de trasplante renal en diabéticos, lo que propició una nueva expectativa en la evolución de estos pacientes. En diciembre de 1966, un cirujano de dicho grupo, Richard Lillehei, dio un paso más en el tratamiento de estos enfermos, al proponer y practicar el trasplante combinado de riñón y páncreas tratando de combatir ambos frentes de la enfermedad: el metabólico y el urémico.

Desde entonces, en los casi 35 años transcurridos, más de 15.000 trasplantes realizados, cientos de publicaciones contrastadas, varias decenas de grupos de excelencia y un registro en el que se recogen los resultados de casi el 100% de la experien-

cia mundial nos han dejado una fuente de conocimiento inestimable sobre las características y ventajas de este tipo de trasplante.

Desde hace muchos años, cuando se habla o escribe sobre el trasplante de páncreas es inevitable hacer referencia al Dr. David Sutherland, profesor de cirugía de la Universidad de Minnesota, y heredero intelectual de aquel grupo pionero. Él ha contribuido con su encomiable esfuerzo clínico y de investigación de los últimos 25 años a transformar un trasplante con discretos resultados y en el que pocos creían en un procedimiento que ha superado desde hace años la frontera de la discusión del sí o el no, y que cuando se aplica de forma correcta posee el mismo porcentaje de éxito que el resto de los trasplantes de órganos sólidos. Obviamente, este esfuerzo no ha sido nada fácil y en esa larga travesía del desierto, además del Dr. Sutherland, nombres como Najarian, Sollinger, Corry, Starzl, Dubernard, Groth, Land, Squifflet, Largiader o Fernández Cruz, entre otros, han representado el mejor de los ejemplos sobre la importancia de creer en las ideas y aplicar el esfuerzo suficiente para desarrollarlas.

El resumen del mensaje es que para pacientes diabéticos seleccionados el trasplante de páncreas presenta beneficios superiores que los que supone el riesgo de practicarlo. Esto, que parece tan simple, ha sido y sigue siendo el principal obstáculo para el desarrollo de este trasplante por las reticencias en aceptarlo por parte de algunos colectivos profesionales con una gran responsabilidad en el cuidado de este tipo de pacientes.

¿Cuál es el estado actual del problema? De una forma resumida, podemos afirmar que el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 se realiza mediante la insulina, la dieta, el ejercicio y con la educación diabetológica. En estas circunstancias, está demostrado que un mejor control metabólico favorece una progresión más lenta de las lesiones secundarias, y que su normalización conllevaría una solución razonable del problema. Se sabe que el trasplante de páncreas es el único método que permite obtener la independencia de la insulina y una normoglucemia a largo plazo, produciendo una corrección en las cifras de la hemoglobina glucosilada, único parámetro que permite medir de manera integrada la normalización del metabolismo hidrocarbonado. En una situación ideal, y tratando de cumplir los objetivos expresados, el trasplante debiera aplicarse de forma

precoz, con el objetivo de evitar la progresión de la enfermedad al corregir el metabolismo hidrocarbonado alterado. Sin embargo, esto no se hace porque no todos los pacientes con diabetes mellitus juvenil desarrollan las complicaciones graves de la enfermedad, ni lo hacen en el mismo plazo. Dado que el trasplante es un procedimiento quirúrgico mayor y, por tanto, gravado con complicaciones, parece lógico que mientras no se disponga de marcadores precoces y fidedignos de mala evolución de la diabetes, deba indicarse este procedimiento quirúrgico únicamente en aquellos pacientes con evidencias claras de complicaciones o con una mala evolución de la enfermedad.

Por tanto, en más del 90% de los casos el trasplante se indica no cuando la enfermedad se diagnostica, sino cuando la enfermedad presenta algún tipo de complicación, produciendo alteraciones graves que escapan a un control médico razonable, como la insuficiencia renal.

Habitualmente los pacientes candidatos a recibir un trasplante de páncreas son incluidos en la lista cuando superan una media de 20 años o más de diabetes, y muchos meses o años de diálisis, lo que hace que los efectos devastadores de la enfermedad puedan limitar su supervivencia debido a la afección sistémica de la diabetes, incluso después de un trasplante funcionante. A pesar de esta situación tan preocupante, en muchos países europeos, y especialmente en España, los niveles de indicaciones de este trasplante son muy limitados en relación con las cifras de diabéticos existentes en diálisis.

Para tener una idea del problema, debe recordarse que, según los datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), el número de trasplantes de páncreas realizados durante el pasado año 2000 fue ligeramente superior a 40 casos a pesar de haber casi duplicado casi las cifras del año anterior. Estas cifras no se corresponden ni con mucho con las necesidades de los pacientes diabéticos sometidos a diálisis de nuestro país ni con el interés de los grupos quirúrgicos establecidos. En España, donde se realiza una gran actividad trasplantadora, se llevaron a cabo en el año 2000 casi 1.000 trasplantes hepáticos, lo que supone 24 trasplantes de hígado por cada millón de habitantes, mientras que en los EE.UU., país que constituye el paradigma de la medicina del trasplante, no llegaron a 20 trasplantes por millón. Estas cifras, que nos colocan en la cabeza del mundo en cuanto a número de trasplantes hepáticos por millón de habitantes, no tienen, sin embargo, ninguna proporción razonable en cuanto al número de trasplantes de páncreas, ya que el año 2000 se practicó sólo un trasplante por cada millón de habitantes en España, mientras que en los EE.UU. se practicaron más de 4 trasplantes por millón, es decir, una actividad cuatro veces superior en este campo.

En España, desde el primer caso realizado en Barcelona en 1983, el total de pacientes sometidos a trasplante ha sido ligeramente superior a los 200, de los que más del 80% corresponden al Hospital Clínic de Barcelona, cuyos autores publican en este número de CIRUGÍA ESPAÑOLA una revisión sobre sus resultados a largo plazo y a quienes felicitamos por su trayectoria y resultados. Desde un punto de vista cronológico, otros hospitales han iniciado programas, como es el caso del Hospital Reina Sofía de Córdoba, el Hospital Marqués de Valdecilla de Santander, el Hospital Carlos Haya de Málaga, el Hospital 12 de Octubre de Madrid, el Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, el Hospital Juan Canalejo de La Coruña, el Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia y el Hospital Clínico de Santiago de Compostela. Como podemos apreciar, la limitada experiencia española no se

corresponde con el desarrollo científico y tecnológico que posee.

¿Cuáles son las razones de estas diferencias? ¿No existen pacientes? o, en caso de existir, ¿por qué no se indica el trasplante?

En el desarrollo del trasplante de páncreas existen dos partes del problema; la primera de ellas es la selección de los pacientes candidatos, que en nuestro país es competencia mayoritaria de los servicios de nefrología; la segunda comprende aspectos más técnicos en relación con la cirugía, profilaxis de la infección, medicación inmunosupresora, controles, etc., aspectos sobre los que apenas existe discusión conceptual de fondo y, por tanto, se limitan a valorar temas puntuales de cada centro. La responsabilidad de esta segunda parte corresponde de forma mayoritaria a los cirujanos y parcialmente a los nefrólogos y endocrinólogos.

En relación con la primera parte, cuando un paciente diabético inicia una insuficiencia renal, en un plazo de pocos años es incluido en un programa de hemodiálisis o de diálisis peritoneal. Estos enfermos tienen tres opciones en función del criterio del médico que le trata: *a*) seguir en diálisis de forma indefinida, además de recibir tratamiento con insulina. En estos casos la mortalidad se incrementa anualmente hasta llegar al 100% antes de 10 años; *b*) la siguiente opción, a la que están adscritos la mayor parte de los centros de nefrología españoles, propugna que en este enfermo se realice exclusivamente un trasplante renal. En este caso el paciente no deberá someterse a diálisis, pero deberá continuar el tratamiento con insulina, con restricciones dietéticas, progreso de la enfermedad, riesgo de nueva nefropatía diabética, etc. La supervivencia a medio plazo se ve limitada por el progreso de la enfermedad diabética, y *c*) por último, el punto de vista de, afortunadamente, cada vez más centros de trasplante, propone un trasplante simultáneo de riñón y páncreas, puesto que puede realizarse con injertos procedentes del mismo donante, en el mismo acto quirúrgico y con la misma inmunosupresión. El resultado de este trasplante es un paciente libre de diálisis e insulina, sin restricciones dietéticas, con muchísima mejor calidad de vida y, sobre todo, con esperanzas en relación con su enfermedad.

¿Cuál es el riesgo de practicar este trasplante?

Con respecto al trasplante simultáneo, se estima que la mortalidad se encuentra comprendida entre el 5 y 10%, aunque si se considera el riesgo diferencial respecto al trasplante renal aislado en pacientes diabéticos dicha diferencia no es significativa en centros con experiencia. Existe un mayor riesgo de muerte en pacientes con edades superiores a los 45 años, que se relaciona con las infecciones en un primer período y con infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares en una fase posterior.

¿Cuáles son los resultados en cuanto a la función del trasplante?

La eficacia de este trasplante doble (se aplica casi en el 85% de todos los casos) se encuentra, según datos del registro mundial de trasplante de páncreas correspondiente al trienio 1996-1999, en más del 80% de supervivencia del injerto pancreático a un año, y del 91% de supervivencia del trasplante renal.

En relación con aquellos pacientes insulinodependientes a quienes, por diferentes circunstancias, sólo se les indicó el trasplante de riñón, en quienes éste está funcionando durante un período superior a los 6 meses, es posible incluirlos como candidatos para un trasplante pancreático. En estos casos se pretende la normalización del metabolismo hidrocarbonado de una

forma secuencial respecto al previo trasplante renal, bien por no aceptación previa, mal estado general, inexistencia de injerto pancreático, o bien por no disponer de un equipo quirúrgico adecuado. En estos casos (un 10% del total), el trasplante se realiza en mejores condiciones por la buena situación del paciente, aunque presenta la desventaja de que se trata de injertos de donantes diferentes, por lo que el riesgo de episodios de rechazo independientes para el páncreas y el riñón puede complicar la evolución. Los resultados del registro refieren una mortalidad del 5%, y una supervivencia del injerto pancreático del 76% durante el primer año.

Por último, existen pacientes diabéticos insulinodependientes sin insuficiencia renal en quienes el trasplante de páncreas de forma aislada se considera indicado cuando presentan episodios graves de hipoglucemia por una diabetes hiperlábil, y que no ceden a pesar de una mayor vigilancia y control. En este grupo (un 5% del total) la mortalidad del procedimiento es del 3% y la supervivencia del injerto al primer año, del 72%. Como consecuencia de estos resultados y del advenimiento de nuevos fármacos inmunosupresores, se está observando un gran interés por el trasplante pancreático en pacientes no urémicos. En centros de referencia los resultados obtenidos permiten albergar esperanzas sobre una nueva era en este procedimiento, que permita una aplicación menos restringida en la población diabética seleccionada.

En la segunda parte del problema trataremos sobre algunos aspectos técnicos relacionados con este trasplante. Existe hoy día un acuerdo general sobre la conveniencia de un injerto de páncreas completo con la segunda y la tercera porciones duodenales, que haya sido preservado en solución de Wisconsin, al igual que el resto de los órganos abdominales. Desde un punto meramente técnico, en el modelo de trasplante simultáneo riñón-páncreas, el páncreas se coloca en la fosa ilíaca derecha, mientras que el riñón se coloca en la izquierda.

A pesar de que existe la posibilidad técnica de realizar un drenaje venoso portal, las dificultades quirúrgicas son mayores, mientras que las ventajas metabólicas no lo son tanto, por lo que la mayoría de los grupos realizan las anastomosis vasculares de un injerto reconstruido con los vasos ilíacos del receptor. Aunque el drenaje venoso y, por tanto, la insulina llegan a la circulación sistémica antes de pasar por el hígado, no parece que en las circunstancias de estos pacientes esta transgresión fisiológica suponga un perjuicio importante.

El drenaje de la secreción exocrina puede practicarse de varias formas, y cada uno de los métodos posee sus ventajas y sus inconvenientes. Han sido tres las técnicas popularizadas por los diferentes grupos en función de realizar el drenaje al intestino, al sistema urinario o, incluso, anulándolo mediante la inyección de un polímero en el conducto pancreático. Hoy día, las preferencias se reparten entre la derivación vesical, técnica que en la década de los ochenta ayudó a la disminución de las complicaciones sépticas y, por tanto, favoreció el desarrollo numérico de este trasplante, y la derivación intestinal, que a pesar de ser una de las técnicas iniciales por ser más fisiológica, entre otras razones, tuvo detractores por presentar importantes complicaciones infecciosas. Actualmente, con la mayor experiencia de los equipos quirúrgicos y el mayor refinamiento técnico, es una técnica que cada día tiene más seguidores entre los equipos de trasplante.

En los últimos años estamos asistiendo a la utilización clínica de nuevos fármacos inmunodepresores: tanto la ciclosporina en forma neoral como el tacrolimus (FK506, Prograf), el mofetil-micofenolato (RS-61443, CellCept) o la rapamicina, están

siendo responsables de la disminución del porcentaje de rechazo al utilizar sus diferentes combinaciones. Los corticoides siguen utilizándose a dosis bajas, aunque en caso de rechazo, el tratamiento inicial debe llevarse a cabo con bolos de metilprednisolona. Los anticuerpos monoclonales o policlonales siguen utilizándose como fármaco de inducción en algunos protocolos, reservándose para cuando existe resistencia a los corticoides, o cuando en la biopsia se demuestra un rechazo celular. Gracias a estas nuevas combinaciones de inmunosupresión, el porcentaje de injertos que se pierden por rechazo ha disminuido espectacularmente hasta cifras del 2% en el grupo de trasplante combinado riñón-páncreas, aunque en los otros dos grupos el porcentaje de rechazo sigue superior, con cifras del 7% para el trasplante de páncreas posterior al de riñón y del 9% para el grupo de trasplante de páncreas aislado. Las razones de estas diferencias deben buscarse en la mayor incidencia y dificultad del diagnóstico del rechazo. Aunque existen métodos bioquímicos, como la determinación de amilasa en la orina, de imagen como el dúplex-Doppler, e histológicos, como la biopsia pancreática en sus diversas modalidades, ninguno de ellos, salvo la biopsia, permite un diagnóstico seguro del rechazo. La práctica de la biopsia, por otro lado, no es un método estandarizado por las propias características del trasplante.

Tras un trasplante de páncreas realizado con éxito, el enfermo se vuelve euglucémico y con una producción normal de insulina; se produce una normalización del metabolismo de los hidratos de carbono, que se traduce en la disminución de las cifras de la hemoglobina glucosilada. La calidad de vida del paciente mejora de forma ostensible con un páncreas funcionante, según el criterio expresado por los propios pacientes tras estudios realizados en dicha población. En trabajos sobre calidad de vida en grupos de pacientes que incluso habían rechazado el páncreas se pudo apreciar el grado de satisfacción de dichos pacientes, lo que deja lugar a dudas sobre la eficacia del procedimiento y la aceptación por la comunidad diabética cuando estos pacientes han sido informados con veracidad y objetividad. La influencia del trasplante en la evolución de las lesiones secundarias depende del grado de afeción de las mismas en el momento de la realización del trasplante. La reversión es un proceso lento, pero se ha demostrado una evolución favorable y significativa en pacientes con injertos funcionantes de más de 10 años.

Dentro de este análisis de previsiones futuras, es necesario considerar como aspecto negativo para este tipo de trasplante, al igual que en el resto de trasplantes sólidos, la gran desproporción que existe entre el número de previsibles donantes de órganos y los pacientes diabéticos potenciales receptores del trasplante pancreático.

Desde un punto de vista general, la complejidad del enfermo diabético hace que se minúsculen en ocasiones los beneficios de este tipo de trasplante en comparación con otros procedimientos como el trasplante cardíaco o hepático donde la función de los injertos adquiere connotaciones vitales. Sin embargo, los resultados de este trasplante en centros con amplia experiencia llegan a unas supervivencias del injerto y del paciente superponibles a las de otros trasplantes comentados anteriormente. Como consecuencia de ello, creemos que, mientras no se disponga de procedimientos para la prevención de la diabetes, la solución para los pacientes diabéticos con riesgo de complicaciones secundarias vendrá dada por la sustitución de tejido insular funcionante mediante el trasplante del mismo. La respuesta para esa sustitución es probable y deseable que pueda realizarse en el futuro y generalizarse por medio del trasplante

celular, pero es indudable que a pesar de los espectaculares avances recientes en el trasplante de islotes hoy día el cumplimiento de dichos objetivos viene, aún, de la mano del trasplante pancreático vascularizado.

Tras más de 30 años de historia, el trasplante de páncreas vascularizado debe ocupar en nuestro país el lugar que le corresponde en el arsenal terapéutico de centros de excelencia. La contemplación de los resultados del registro mundial, que corresponden a la experiencia con cientos de pacientes, no deja lugar a dudas sobre la elección del camino correcto para el tratamiento de estos pacientes. Las discusiones negativas sobre su eficacia y resultados sólo se entienden actualmente desde la ignorancia, la acomodación a la rutina o la falta de interés ante estos problemas. Los médicos responsables del cuidado del paciente diabético tienen la obligación ética y moral de informarles con rigor del estado del problema para hacerles partícipes de la decisión de aceptarlo, sin falsos paternalismos. Las controversias y diferencias de punto de vista tienen su foro de discusión en las reuniones o congresos, en los que la colaboración de diferentes especialistas contribuye, sin duda, a clarificar el problema. Es necesario, por tanto, aunar los esfuerzos de todos los profesionales implicados en el cuidado de estos enfermos para seleccionar a aquellos pacientes en quienes la práctica del trasplante de páncreas permita mejorar el futuro de su enfermedad.

Este "Editorial" no pretende sólo detectar los problemas sino que también su objetivo es buscar las soluciones. En ese sentido, creemos conveniente una nueva reunión de consenso entre las Sociedades que representan a los grupos de nefrología, endocrinología y cirugía, con el arbitraje de la ONT. Ello permitiría establecer el censo de diabéticos sometidos a diálisis en España, saber qué pacientes diabéticos han recibido un trasplante sólo de riñón y revisar nuevamente los criterios de trasplante de páncreas con objeto de incluir como candidatos al mismo a todos aquellos pacientes que cumplan los requisitos establecidos. Solamente así tendrá sentido el esfuerzo de los pioneros que trajeron de mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes diabéticos. ¡Ojalá lo consigamos entre todos!

D. Casanova

Profesor Titular de Cirugía.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Universidad de Cantabria. Santander.

Bibliografía general

- Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DER. Effects of pancreas transplantation on kidney allograft glomerular structure in type I diabetes. *Diabetes* 1989; 38 (Supl 1): 262.
- DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- Dubernard JM, Sutherland DER. International handbook of pancreas transplantation. Dordrecht, Boston, Londres: Kluwer Academic Publishers, 1989.
- Gruessner AC, Sutherland DE, Gruessner RW. Enteric versus bladder drainage for solitary pancreas transplants- a registry report. *Transplant Proc* 2001; 33: 1678-1680. Gruessner AC, Sutherland DE. Report for the international pancreas transplant registry-2000. *Transplant Proc* 2001; 33: 1643-1646.
- Humar A, Sutherland DE, Ramcharan T, Gruessner RW, Gruessner AC, Kandaswamy R. Optimal timing for a pancreas transplant after a successful kidney transplant. *Transplantation* 2000; 70: 1247-1250.
- Humar A, Kandaswamy R, Granger D, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Decreased surgical risks of pancreas transplantation in the modern era. *Ann Surg* 2000; 231: 269-275.
- Katz H, Homan M, Velosa J, Robertson P, Rizza R. Effects of pancreas transplantation on postprandial glucose metabolism. *N Engl J Med* 1991; 325: 1278.
- Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allogtransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967; 61: 827-837.
- Prieto M, Sutherland DER, Fernández Cruz L. Experimental and clinical experience with urine amylase monitoring for early diagnosis of rejection in pancreas transplantation. *Transplantation* 1987; 43: 73.
- Shapiro AM, Lakey JRT, 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: 230-238.
- Sollinger HW, Cook K, Kamps D, Glass NR, Belzer FO. Clinical and experimental experience with pancreaticocystostomy for exocrine pancreatic drainage in pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1984; 16: 749-751.
- Sutherland DE. Pancreas transplantation. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 10.
- Sutherland DER, Casanova D, Sibley RK. Role of pancreas graft biopsies in the diagnosis and treatment of rejection after pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 2329-2331.
- Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001; 233: 463-501.
- Sutherland DER. Who should get a pancreas transplant? *Diabetes Care* 1988; 11: 681-685.