

Trasplante clínico de páncreas: resultados a largo plazo

L. Fernández-Cruz, E. Astudillo, E.N. Heredia, M.J. Ricart, E. Esmatges, J.P. Pantoja e I. Martínez

Departamento de Cirugía. Unidad de Trasplante de Riñón y Páncreas. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona.

Resumen

Objetivo. Analizar a largo plazo la estabilidad de la función pancreática y la posible repercusión sobre ella de la reaparición de los marcadores inmunológicos de la diabetes tipo 1.

Material y métodos. A partir de una experiencia global de 191 trasplantes de riñón y páncreas, se evaluó el control metabólico en 80 pacientes, con un correcto funcionamiento de ambos injertos, entre uno y 10 años. También se realizó el estudio de los marcadores inmunológicos, los anticuerpos contra la célula del islote (ICA) y los anticuerpos contra la glutámico ácido decarboxilasa (GADab).

Resultados. Los valores de glucemia basal y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) se mantuvieron dentro de cifras normales a lo largo del estudio. La insulinemia basal se mantuvo elevada de forma significativa hasta el cuarto año postrasplante. El test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) fue normal en un 82,5% de los pacientes al año del trasplante, siendo la curva intolerante en un 14% y la curva diabética en un 3,5%; ningún paciente recibía insulina. Esta proporción se mantuvo hasta los 6 años del trasplante. Los ICA fueron positivos antes del trasplante en 2 pacientes (4%) y después del trasplante en siete (14%). El GADab fue positivo en 11 pacientes (22%) al año del trasplante, de los que 10 ya eran previamente positivos.

Conclusiones. El trasplante de páncreas permite mantener la glucemia y la HbA_{1c} dentro de la normalidad a largo plazo sin necesidad de insulina ni restricciones dietéticas. El estudio de los marcadores inmunológicos de la diabetes mellitus tipo 1 debería formar parte del seguimiento de los pacientes trasplantados.

Palabras clave: Trasplante de páncreas. Control metabólico. Marcadores inmunológicos de la diabetes mellitus tipo 1.

(Cir Esp 2001; 69: 531-538)

PANCREATIC TRANSPLANTATION: LONG-TERM RESULTS

Introduction. To analyze the long-term stability of pancreatic function and the possible effects of the reappearance of immunologic markers of type I diabetes mellitus on this function.

Material and methods. The analysis was based on our overall experience of 191 kidney-pancreas transplantations. We analyzed metabolic control in 80 patients with correct functioning of both grafts for between 1 and 10 years. We also studied immunologic markers, islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies (GADab).

Results. Values of basal glycemia and glycosylate hemoglobin (HbA_{1c}) were maintained within the normal range throughout the study. Basal insulinemia remained significantly high until the fourth year after transplantation. One year after transplantation results of oral glucose tolerance test were normal in 82.5% of the patients. The curve showed intolerance in 14% and diabetes in 3.5%; all the patients were insulin-free. This proportion was maintained until the sixth year after transplantation. Islet cell antibodies were positive in 2 patients (4%) before transplantation and in 7 (14%) after transplantation. GADab were positive in 11 patients (22%) 1 year after transplantation and of these, 10 were positive before transplantation.

Conclusions. Pancreatic transplantation allows long-term maintenance of glycemia and HbA_{1c} within normal limits, without the need for insulin or dietary restrictions. Study of immunologic markers of type I diabetes mellitus should form part of the follow-up of transplant recipients.

Key words: Pancreatic transplantation. Metabolic control. Immunologic markers of type-I diabetes mellitus.

Correspondencia: Dr. L. Fernández-Cruz.
Departamento de Cirugía.
Unidad de Trasplante de Riñón y Páncreas.
Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Aceptado para su publicación en enero del 2001.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1, dependiente de la insulina, es una enfermedad que puede tener, en muchos pacientes, un carácter devastador. A pesar del tratamiento insulínico, las lesiones vasculares secundarias, macro y microangiopáticas, darán lugar a numerosas complicaciones, que producen un grave deterioro de la calidad y de la expectativa de vida de estos pacientes. La diabetes es en el mundo occidental una de las principa-

les causas de ceguera, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, amputación e impotencia.

En 1993, el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demostró con claridad que un control estricto de la glucemia a largo plazo reducía significativamente el desarrollo y progresión de las complicaciones diabéticas en la diabetes tipo 1¹. Este logro se consiguió a pesar de mantenerse elevados los valores medios de la glucemia y no normalizarse la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en la mayoría de los casos. Sin embargo, no existe en la actualidad ningún método de aporte exógeno de insulina que garantice un control constante y prolongado de la glucemia.

El trasplante de páncreas proporciona un aporte endógeno de insulina, autorregulable, en respuesta a las fluctuaciones diarias de los valores plasmáticos de glucosa, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Ello permite mantener un estado euglicémico con normalización de los valores de HbA_{1c} sin necesidad de administración exógena de insulina.

El trasplante de páncreas, además de liberar al diabético de la dependencia insulínica y eliminar las restricciones físicas y dietéticas, permitiría, a través de la normalización de la glucemia, de forma prolongada, prevenir o influir positivamente sobre la evolución de las complicaciones diabéticas, mejorando con ello tanto la calidad de vida como la supervivencia.

Tras el trasplante de páncreas se ha constatado la prevención o reversión de la nefropatía^{2,3}, la atenuación de la progresión o estabilización de la retinopatía⁴, la estabilización o reversión de la neuropatía^{5,6} y la atenuación de la enfermedad cardiovascular^{7,8}. Como consecuencia de todo ello el trasplante de páncreas mejora significativamente la calidad de vida^{9,10} y la supervivencia de los pacientes con una diabetes mellitus tipo 1^{11,12}. No obstante, para que se pongan de manifiesto los efectos beneficiosos del trasplante es necesario una supervivencia prolongada del injerto. La reversibilidad de la nefropatía ha sido demostrada en pacientes con injertos funcionantes con una supervivencia de 10 años³.

En la actualidad, más del 75% de los trasplantes simultáneos de riñón y páncreas (SRP) son funcionantes al año del implante¹³. La mayoría de estos pacientes mantendrán la función a largo plazo, teniendo casi el 90% de ellos un páncreas funcional a los 5 años, de acuerdo con los datos del registro internacional¹⁴.

Las barreras para el éxito del trasplante de páncreas a largo plazo serían, aparte de la muerte del receptor por complicaciones vasculares, las inmunológicas, incluyendo la autoinmunidad¹⁵.

El propósito de este trabajo es analizar a largo plazo la estabilidad de la función pancreática y la posible repercusión sobre ella de la reaparición de los marcadores inmunológicos de la diabetes.

Material y métodos

Entre 1983 y febrero de 2000 se han realizado un total de 191 trasplantes de páncreas, de los cuales ocho fueron de páncreas aislado (PA) y 183 SRP.

La edad media de los pacientes fue de 36 ± 6 años (rango, 24-54). De ellos, 129 eran varones y 62 mujeres. El tiempo medio de evolución de la diabetes fue de 21 ± 6 años (rango, 11-37), y el tiempo medio de estancia en diálisis de 17 ± 13 meses (rango, 0-84).

A partir de 1989 los receptores fueron estrictamente seleccionados, aceptando como candidatos pacientes de hasta 50 años de edad, sin vasculopatía grave, afectados de una diabetes mellitus tipo 1 para el trasplante de PA, y una diabetes mellitus tipo 1 e insuficiencia renal crónica en fase terminal o preterminal (aclaramiento de la creatinina inferior a 15 ml/min) para el trasplante SRP. Para descartar la existencia de una cardiopatía isquémica latente se realizó una gammagrafía cardíaca con MIBI-dipiridamol, y cuando ésta fue patológica se completó el estudio con una coronariografía.

Se evaluaron mediante angiografía los vasos ilíacos con la finalidad de conocer, de forma previa a la intervención, el grado de afección vascular, así como la mejor región para realizar las anastomosis.

No se consideró contraindicación para el trasplante la existencia de retinopatía grave con amaurosis, pero sí la presencia de amputaciones mayores.

Sólo se aceptaron donantes de una edad inferior a 50 años, descartándose los pacientes con diabetes, pancreatitis aguda o crónica, y los que presentaban antecedentes de intervenciones pancreáticas o un traumatismo pancreático.

Hasta 1989 (22 trasplantes) se utilizó para la preservación del injerto la solución de Eurocollins y a partir de 1990 la solución de Wisconsin (169 trasplantes).

Se realizó la reconstrucción vascular del páncreas en 173 casos. En 30 casos con injerto en "Y" de la arteria ilíaca y en el resto (143 casos) mediante una anastomosis terminoterminal entre la porción proximal de la arteria esplénica y la distal de la arteria mesentérica superior¹⁶. En ningún caso fue necesario alargar la porta, mediante la utilización de un segmento de la vena ilíaca del donante.

En todos los casos el implante pancreático fue intraperitoneal, en la fosa ilíaca derecha. Las anastomosis de la arteria ilíaca o mesentérica superior y la vena porta del injerto a los vasos ilíacos derechos del receptor fueron siempre terminolaterales.

En 107 casos se realizó la derivación exocrina al tracto urinario, en cuatro a la pelvis renal en situación paraaortotópica, en cinco al uréter y en 98 a la vejiga urinaria (en siete con un rodete duodenal y en 91 con un segmento de duodeno). En 83 casos se realizó la derivación intestinal de la secreción exocrina pancreática mediante una duodenoyeyunostomía laterolateral a 60 cm del ángulo de Treitz, aproximadamente. Tan sólo se utilizó en 19 pacientes un asa en "Y" de Roux para la derivación intestinal. En todos los casos las anastomosis fueron realizadas manualmente. De los 183 trasplantes SRP, cinco fueron con páncreas segmentario. En un caso se realizó el bloqueo de la secreción exocrina con prolamina (Ethiblock®).

El implante renal se realizó en 178 casos en la fosa ilíaca izquierda, con un abordaje retroperitoneal. Las anastomosis de la arteria y la vena renal se hicieron terminolaterales a los vasos ilíacos izquierdos. En 5 casos el riñón se implantó en posición ortotópica izquierda. El implante ureteral en la vejiga se realizó según la técnica de Leadbetter-Politano.

Todos los pacientes fueron ingresados en una unidad de cuidados intensivos durante las primeras 24-48 h postrasplante. La determinación de la glucemia se realizó de forma horaria durante las primeras 24 h con administración de insulina, en el caso de que fuera necesaria (glucemia mayor de 150 mg%), mediante perfusión en bomba.

Durante el período de ingreso se realizó una monitorización de la función renal y pancreática, con determinaciones diarias de creatinina, glucemia y enzimas pancreáticas en plasma y en

orina (en los casos de derivación urinaria de la secreción exocrina).

En todos los pacientes se realizaron controles de ambos injertos con ultrasonografía-Doppler, a partir de las 24 o 48 h del trasplante.

El diagnóstico de rechazo se basó en criterios clínicos, el aumento de los valores de creatinina, amilasa y lipasa en sangre (estas dos últimas también en orina en los casos de derivación urinaria de la secreción exocrina) y la punción-aspiración con aguja fina o biopsia renal. A partir de 1990 se incorporó como modalidad diagnóstica la eco-Doppler que permitió evaluar la estructura del injerto, el flujo y el índice de resistencia vascular¹⁷.

Hasta 1988 (17 casos) se utilizaron azatioprina y corticoides como tratamiento inmunosupresor. A partir de 1989 todos los pacientes recibieron terapia cuádruple. Las pautas utilizadas fueron las siguientes: en 110 casos, azatioprina, prednisona, ciclosporina y suero antilinfocitario u OKT3 (enero de 1989-junio de 1996); en 41 casos, micofenolato, prednisona, ciclosporina y OKT3 (julio de 1996-diciembre de 1998); en 12 casos, micofenolato, prednisona, ciclosporina y timoglobulina y en 11 casos, micofenolato, prednisona, tacrolimus y timoglobulina (enero de 1999-febrero de 2000). Las dosis utilizadas fueron las siguientes: ciclosporina 8 mg/kg/día, iniciando la administración en el pretrasplante inmediato; metilprednisolona 500 mg i.v. intraoperatoriamente, y después 1 mg/kg/día, con reducción progresiva de la dosis para alcanzar 0,5 mg/kg/día a los 15 días del trasplante, y posterior descenso según la evolución del paciente; OKT3 5 mg/24 h i.v. o ALG (con variación de la dosis en función del producto utilizado), con un total de 7 dosis, administrándose la primera de forma intraoperatoria; azatioprina 2 mg/kg/día o micofenolato-mofetil 2 g/día; tacrolimus 0,10 mg/kg/12 h.

El rechazo se trató con tres bolos i.v. de 500 mg o de 1.000 mg de metilprednisolona, con posterior administración de 100 mg y reducción progresiva de la dosis. En los casos de falta de respuesta al tratamiento con corticoides se administró una nueva tanda de OKT3 o ALG, utilizando uno u otro fármaco en función del que habían recibido previamente.

En los últimos 10 años la profilaxis de la infección se inició, durante la inducción anestésica, con vancomicina, en una sola dosis (1 g) y cefazolina o cefotaxima (1 g/8 h) durante los primeros 5 días del postrasplante. El fluconazol (100 mg/24 h) se administró desde el postoperatorio hasta la retirada de vías, sondas y drenajes, y la nistatina (5 ml/día [500.000 U]), por vía oral durante 3 meses. Para la prevención de infecciones urinarias y de *Pneumocystis carinii* se utilizó trimetoprima-sulfametoxazol (80 mg/400 mg/día) durante un período de 6 meses. Frente a las infecciones virales se realizó una profilaxis con ganciclovir (5 mg/kg/día) entre los días 14 y 21 postrasplante y cuando se instauró el tratamiento antirrechazo.

La profilaxis de la trombosis se realizó con heparina sódica hasta 1990. A partir de entonces se efectuó con heparina de bajo peso molecular 2.500 U/12 h durante 10 días, y ácido acetilsalicílico (125 mg/día), hasta el alta hospitalaria.

El control metabólico, a largo plazo, se evaluó en 80 pacientes con ambos injertos funcionantes durante un período superior a un año. Se estudió la función del injerto pancreático al año (57 casos), 2 años (40 casos), 3 años (33 casos), 4 años (30 casos), 5 años (17 casos), 6 años (12 casos), 7 años (7 casos), 8 años (6 casos), 9 años (un caso) y 10 años (un caso). Se realizó la valoración de los valores de glucemia y de hemoglobina

glucosilada cada 3 meses y el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG), con determinación de insulinemia y péptido C, cada año. Las muestras fueron tomadas en tiempo basal, a los 60, 90 y 120 min. El TTOG fue valorado como normal cuando la determinación de glucemia a los 120 min era inferior a 140 mg/dl, intolerante si estaba entre 140 y 200 mg/dl y diabética si era superior a 200 mg/dl. La intolerancia a la glucosa se determinó según los criterios de la Organización Mundial de la Salud y se consideró independencia de la insulina cuando no fue necesaria la administración de insulina para mantener valores correctos de glucemia basal y de hemoglobina glucosilada. La resistencia a la insulina fue valorada indirectamente por el Fasting Resistance Index (FIRI) y calculada por el producto de la glucemia y la insulinemia basal dividido por 25¹⁸.

La insulina plasmática fue determinada por radioinmunoanálisis y expresado en mU/l. La HbA_{1c} se expresó como porcentaje del total de la hemoglobina. La glucemia fue medida por el método de la glucosa oxidasa informada en mmol/l.

Este grupo de pacientes, con injertos funcionantes a largo plazo, fue comparado con un grupo control de 7 voluntarios sanos, 4 varones y 3 mujeres, con una media de edad de 31 ± 1 años. En todos ellos se realizó un test de tolerancia oral a la glucosa, que fue normal.

También se realizó el estudio de los marcadores inmunológicos de la diabetes mellitus tipo 1 en 50 pacientes con ambos injertos funcionantes durante más de un año, y de los que se disponía de muestras de suero pretrasplante congeladas. Se determinaron antes del trasplante y después del mismo, cada año, los anticuerpos contra la célula del islote (ICA) y los anticuerpos contra la glutámico ácido decarboxilasa (GADab). El ICA fue determinado por técnicas de inmunofluorescencia y el GADab por radioinmunoanálisis, ambas determinaciones de acuerdo con el XII Workshop Internacional y con una sensibilidad y especificidad del 80%. La dosificación se consideró positiva para el ICA con valores iguales o superiores a 5 U JDF y para el GADab con cifras iguales o superiores a 2 U/ml¹⁹.

Los resultados fueron expresados como medias ± DE. El test de la t de Student fue utilizado para calcular la significación de las diferencias entre los valores medios.

Resultados

Control metabólico

En los 80 pacientes, con injertos funcionantes durante un período superior a un año, los valores de glucemia basal se mantuvieron dentro de cifras normales a lo largo del estudio, aunque inferiores al grupo control. Los valores medios fueron de 78 ± 11 mg/dl al año y de 91 ± 7 mg/dl a los 10 años del trasplante (fig. 1). La insulinemia basal se mantuvo elevada a lo largo de todo el período de estudio, con unos valores muy superiores (casi tres veces) a los valores considerados de referencia y comparados con el grupo control. Los valores medios de insulina en los pacientes trasplantados fueron de 23 ± 13 mU/l al año y de 12 ± 1 mU/l en el grupo control. Esta diferencia, estadísticamente significativa, se mantuvo hasta el cuarto año postrasplante, disminuyendo luego a lo largo del seguimiento (fig. 2). No se encontraron diferencias significativas en el área bajo la curva (AUC) de los valores de glucemia e insulina entre los pacientes trasplantados y el grupo control durante los años de seguimiento (fig. 3).

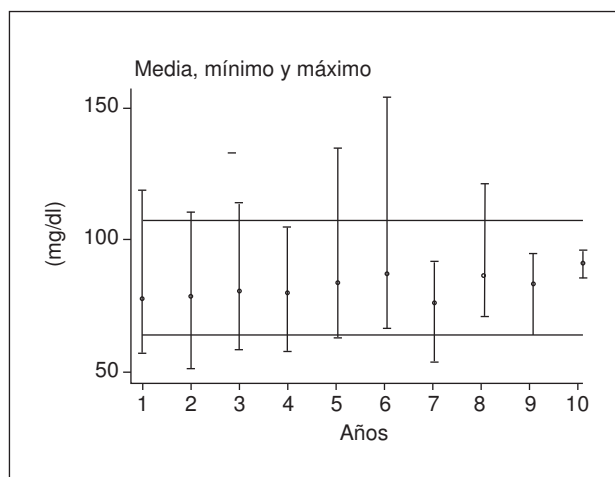


Fig. 1. Glucemia basal. Las líneas horizontales representan los valores de normalidad.

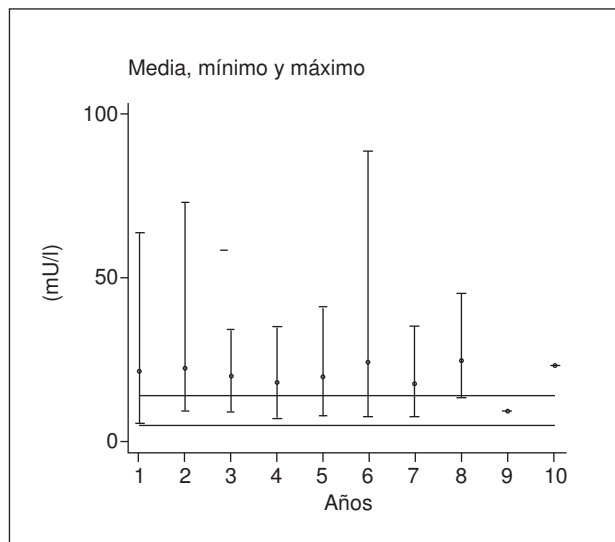


Fig. 2. Valores de insulinemia basal. Las líneas horizontales representan los valores normales de un grupo control.

Las cifras de HbA_{1c} se mantuvieron normales a lo largo del seguimiento con unos valores medios que oscilaron entre el 4,6% al año y el 5,5% a los 10 años del trasplante, respectivamente (fig. 4).

El TTOG fue normal en un 82,5% de los pacientes al año del trasplante, siendo la curva intolerante en un 14% y la curva diabética en un 3,5%. A pesar de ello, ninguno de los pacientes precisó de insulina para mantener el control glucémico. Hasta los 6 años del trasplante la proporción de pacientes con un TTOG normal se mantuvo similar; con posterioridad, el porcentaje de TTOG normales disminuyó discretamente, aumentando el número de intolerantes (tabla 1). El FIRI fue 1,5 veces más alto en el grupo trasplantado que en el grupo control, lo que sugiere que el trasplante de páncreas induce un estado de resistencia a la insulina. Esta relación se mantuvo durante el seguimiento, a pesar de haberse producido un aumento en el peso corporal (fig. 5).

Marcadores inmunológicos

En los 50 pacientes en los que se dosificaron los marcadores inmunológicos ICA y GADab, el seguimiento fue de $4,1 \pm 6,3$ años (rango, 1-9). Los ICA fueron positivos en 2 pacientes antes del trasplante (4%) y en siete después del mismo (14%). En un paciente con ICA positivos, éstos se negativizaron tras el trasplante, manteniéndose negativos durante los primeros 2 años y haciéndose positivos en el tercer año.

El tiempo medio de reaparición de los ICA durante el seguimiento fue de $3,2 \pm 2,1$ años (rango, 1-8). En todos los casos de ICA positivos los valores fueron menores o iguales a 20 U JDF.

El GADab fue positivo en 11 pacientes al año del trasplante (22%), de ellos 10 ya eran previamente positivos. Además, no se encontraron diferencias en el promedio de los títulos del anticuerpo pre y postrasplante: 31 ± 43 y 23 ± 34 U/ml, respectivamente.

No se encontró ninguna relación con el sexo, la edad, el tiempo de evolución de la diabetes, la duración en programa de hemodiálisis, el tratamiento inmunosupresor, los episodios de rechazo y la pancreatitis, con la positividad o negatividad de los ICA y los GADab postrasplante (tabla 2).

El 57% de los ICA positivos fueron GADab positivos, mientras que sólo el 16% de los ICA negativos fueron GADab positivos ($p = 0,02$). La prevalencia de HLA-DR3 en los ICA positivos fue significativamente superior a la de negativos ($p = 0,04$).

Con respecto al control metabólico, 5 de los 7 pacientes ICA positivos presentaron alteración en el TTGO, mientras que de los ICA negativos sólo 12 de los 43 pacientes presentaron un test anormal ($p = 0,02$). No se observaron diferencias entre los pacientes con positividad o negatividad del ICA, en cuanto a la HbA_{1c} , valores de insulina basal y AUC de secreción de insulina durante el seguimiento (tabla 3).

Discusión

En este estudio, hemos demostrado que el trasplante SRP permite la normalización de los valores de glucosa y de HbA_{1c} , hasta 10 años después del trasplante. De forma similar, también otros grupos han demostrado el mantenimiento de la HbA_{1c} dentro de la normalidad a largo plazo, tras el trasplante de páncreas²⁰⁻²³.

En nuestros pacientes la secreción de insulina se ha mantenido estable a lo largo del período analizado, observándose un hiperinsulinismo y cierto grado de resistencia a la insulina. Los valores de insulina fueron de dos a tres veces superiores en los pacientes trasplantados a los del grupo control durante todo el seguimiento. Esto puede estar relacionado con diversos factores, como el drenaje venoso sistémico de la secreción endocrina, la ausencia de regulación autónoma debida a la denervación del injerto y el tratamiento inmunosupresor. El hígado realiza una extracción del 60-70% de la producción pancreática de insulina, que en el caso de la derivación sistémica de la secreción endocrina no tiene lugar²⁴. La denervación también podría ejercer algún papel al condicionar una disminución de la respuesta a la estimulación de la célula beta²⁴. Sin embargo, un estudio experimental en perros ha demostrado recientemente que la denervación del páncreas no influye de manera categórica en la regulación de la secreción de insulina²⁵.

La hiperinsulinemia puede producir una resistencia a la insulina a través de la regulación a la baja del número y afinidad de

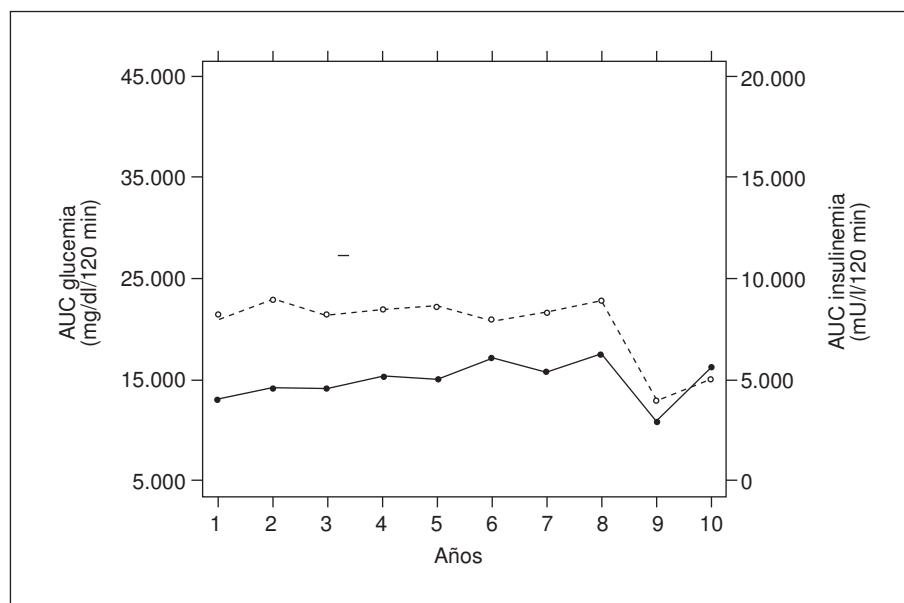


Fig. 3. Valores medios del área bajo la curva (AUC) de la glucemia (línea continua) y la insulinemia (línea de puntos).

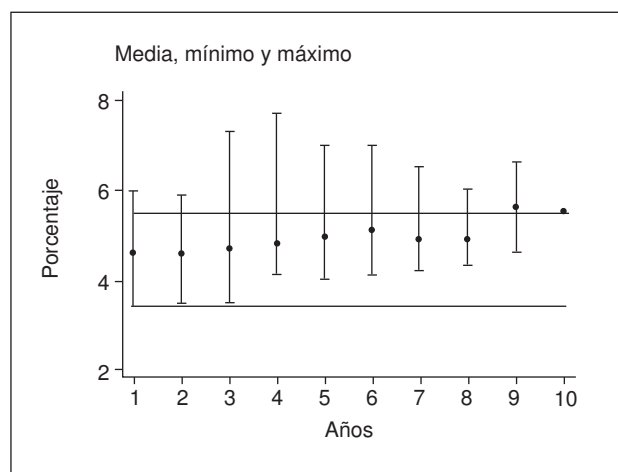


Fig. 4. Valores de hemoglobina glucosilada. Las líneas horizontales representan los valores de la normalidad.

receptores por la insulina²⁶. Por otro lado, los corticoides producen una resistencia a la insulina, que es dependiente de la dosis, habiéndose observado en un reciente estudio una mejoría de la resistencia a la insulina, dentro de los 7 años postrasplante, con la reducción progresiva de los corticoides²⁷.

El aumento de peso es otro factor conocido como causa de resistencia a la insulina; en nuestros pacientes, sin embargo, a pesar del incremento de peso observado durante el seguimiento, el FIRI, utilizado como medida indirecta de la resistencia a la insulina, se mantuvo estable a lo largo del seguimiento.

Al analizar los TTOG, observamos al año del trasplante en el 82,5% de los receptores curvas normales, en el 14% curvas intolerantes y en el 3,5% curvas diabéticas. A los 5 años, el 76,4% de los receptores presentaron curvas normales, el 17,6% curvas intolerantes y el 5,9% curvas diabéticas, manteniéndose, no obstante, los valores de glucemia y de HbA_{1c} normales. En estudios previos hemos observado, a las 24 h del trasplante, al

realizar el test de tolerancia intravenosa a la glucosa (IVGTT) que un tercio de los pacientes presentaron curvas anormales, manteniéndose los valores normales de glucemia y HbA_{1c} durante el seguimiento. Esto podría atribuirse a las altas dosis de corticoides²⁸. Por todo ello los tests de control glucémico TTGO y TTIVG no deberían utilizarse en la evaluación de la función del injerto pancreático debido a las especiales características del trasplante (hiperinsulinemia de la derivación sistémica, falta de regulación autonómica, tratamiento inmunosupresor y posición heterotópica).

El estudio DCCT, que incluía a 1.441 pacientes con diabetes mellitus tipo 1, diseñado para valorar el efecto del correcto control de la glucemia sobre las complicaciones crónicas de la enfermedad diabética, puso de manifiesto que un tratamiento insulínico intensivo disminuye significativamente el desarrollo y la progresión de estas complicaciones. A pesar del tratamiento intensivo, los pacientes mantuvieron, sin embargo, valores de glucemia elevados, 150 ± 30 mg/dl, y menos de un 5% de ellos lograron normalizar de forma estable los valores de HbA_{1c}.

Aunque no existen estudios prospectivos que comparen el tratamiento insulínico intensivo con el trasplante de páncreas, cabe pensar que el mejor control de la glucemia que éste produce debería, al menos, tener un efecto positivo similar sobre la evolución de las complicaciones diabéticas. Además, la mejora en el control de la hipertensión y en los valores de colesterol que se produce tras el trasplante debería ayudar a atenuar la evolución y a disminuir las complicaciones de la enfermedad arteriosclerótica en estos pacientes de alto riesgo²¹.

El mayor inconveniente del tratamiento intensivo en el estudio DCCT¹ fue el riesgo de episodios hipoglucémicos, dos-tres veces mayor a los observados con el tratamiento estándar. En este estudio, dos de las muertes y 54 hospitalizaciones estaban directamente relacionadas con la hipoglucemia. No obstante, tras el trasplante de páncreas no se observan muertes ni hospitalizaciones atribuibles a la hipoglucemia²¹.

La muerte del paciente, con el órgano funcionante, y el rechazo crónico son las causas más frecuentes de pérdida tardía del injerto pancreático²¹. Algunos trabajos recientes han llamado la atención sobre la posibilidad de pérdida de la función del

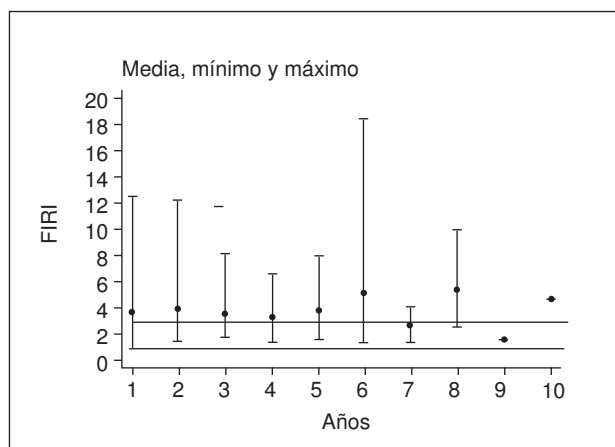


Fig. 5. Valores medios de FIRI. Las líneas horizontales representan los valores normales en un grupo control.

injerto pancreático por recurrencia de la autoinmunidad frente a la célula beta²⁹⁻³².

La observación de varios pacientes que perdieron la función del injerto, sin que se objetivaran signos histológicos de rechazo crónico, han llevado a la hipótesis de recidiva de la enfermedad autoinmune. Sutherland et al²⁹ han observado la reaparición de anticuerpos contra las células beta de los islotes (ICA) en 8 receptores de páncreas procedentes de gemelos o hermanos con HLA idéntico, sin inmunosupresión o con inmunosupresión ligera. Bossi et al³⁰, durante el seguimiento de 25 pacientes trasplantados de páncreas con inmunosupresión estándar, han observado la reaparición de los ICA en siete de ellos. Tyden et al³¹ hallaron la destrucción selectiva de las células beta en 2 pacientes, que sufrieron un rechazo del injerto pancreático a pesar de la inmunosupresión.

A pesar del tratamiento inmunosupresor, en el 30% de nuestros pacientes se detectaron inmunomarcadores de la diabetes ICA y GADab durante el seguimiento. El 50% de éstos ya presentaban positividad de los inmunomarcadores antes del trasplante. La prevalencia de los GADab fue mayor que la de los ICA, antes y después del trasplante, a pesar de la larga evolución de la diabetes mellitus tipo 1, que en algunos casos superaba los 37 años. Se conoce poco sobre el efecto que los inmunosupresores tienen sobre los marcadores inmunológicos de la diabetes mellitus tipo 1. El tratamiento con ciclosporina disminuye de forma significativa la prevalencia y la concentración de los ICA³³. Sin embargo, no se ha demostrado que la inmunosupresión influya en la respuesta humoral contra el antígeno GAD. Nuestros resultados sugieren que el tratamiento inmunosupresor no modifica la existencia de GADab y que, por tanto,

TABLA 2. Características clínicas, tratamiento inmunosupresor, y HLA DR de los pacientes en relación con el estado de los marcadores inmunológicos después del trasplante de páncreas

	ICA ⁺	GAD ⁺	ICA ⁺ /GAD ⁺	ICA ⁻ /GAD ⁻
N.º de pacientes	3	7	4	36
Edad (años)	34 ± 2	38 ± 6	46 ± 8	40 ± 6
Sexo (V/M)	1/2	2/25	3/1	26/10
Duración de la diabetes (años)	19 ± 3	24 ± 5	24 ± 8	21 ± 4
Tiempo de diálisis (meses)	12 ± 4	9 ± 4	30 ± 37	18 ± 13
Tratamiento				
OKT3 (%)	66	29	25	19
ALG (%)	33	71	75	81
Azatioprina	100	71	50	56
Rechazo (%)	100	100	100	86
N.º de episodios/paciente	1,6 ± 0,9	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,4	1,5 ± 0,6
Pancreatitis (%)	33	43	50	50
N.º de episodios/paciente	0,6 ± 0,9	0,7 ± 1,0	0,7 ± 0,8	1,0 ± 1,3
HLA receptor				
DR ₃ (%)	100	71	100	69
DR ₄ (%)	100	29	50	55
DR ₃ /DR ₄ (%)	100	29	50	31
DR ₂ (%)	0	14	0	2
HLA donante				
DR ₃ (%)	0	0	50	19
DR ₄ (%)	33	57	0	14
DR ₃ /DR ₄ (%)	0	0	0	6
DR ₂ (%)	33	0	25	22

su detección no debería ser considerada como una recurrencia de la diabetes mellitus tipo 1. A pesar del trasplante y del tratamiento inmunosupresor no hubo variación en los pacientes GADab positivos antes y después del implante: de los 11 positivos en el seguimiento, 10 ya lo eran previamente al trasplante. Estos resultados concuerdan con otros estudios que refieren que los GADab persisten en el 80% de los pacientes después del diagnóstico durante largos períodos de tiempo³⁴.

En relación con los ICA, observamos que 7 pacientes negativos se positivizaron durante el seguimiento postrasplante. No hallamos relación con episodios de rechazo o pancreatitis que pudieran haber sido causas de exposición del antígeno. Sin embargo, se constató una prevalencia significativamente mayor del antígeno HLA-DR3 en los pacientes ICA positivos. No encontramos relación entre la aparición de ICA y los HLA-DR2, que se ha sugerido que tienen un efecto protector contra el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 1 en la población general³⁵. Tampoco encontramos relación entre los ICA positivos y los donantes con HLA-DR3 y DR4, lo que contradice el concepto de que la recurrencia de los ICA se relaciona con el HLA-DR expresado por el páncreas trasplantado. Todos los pacientes con ICA positivo presentaron en el seguimiento curvas de tole-

TABLA 1. Resultados del TTOG

Años del trasplante	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N.º de pacientes	57	40	33	30	17	12	7	6	1	1
TTOG normal (%) (glucemia < 140 mg/dl a los 120 min)	82,5	72,5	75,8	80	76	75	57	67	100	—
TTOG intolerante (%) (glucemia 140-200 mg/dl a los 120 min)	14	25	15,2	10	17,6	8,3	28	33	—	100
TTOG diabética (%) (glucemia > 200 mg/dl a los 120 min)	3,5	2,5	9,1	10	5,9	16,7	14	—	—	—

TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

TABLA 3. Características metabólicas, HLA-DR del donante y receptor y grado de compatibilidad DR de los pacientes

	ICA ⁺	ICA ⁻
TTOG anormal	5	12 ^a
HbA _{1c} (%)	4,7 ± 0,2	5,2 ± 0,6
Insulinemia (mU/l)	18 ± 4	31 ± 15
AUC insulina (mU/l/120 min)	7.325 ± 1.911	9.019 ± 2.114
HLA receptor (%)		
DR ₃	100	69 ^b
DR ₄	42	56
DR ₃ /DR ₄	71	30
DR ₂	66	0
HLA donante (%)		
DR ₃	28	20
DR ₄	14	25
DR ₃ /DR ₄	0	6
DR ₂	66	20
N.º de identidades DR ₃	2	6
N.º de identidades DR ₄	1	4

^ap = 0,02; ^bp = 0,04.

rancia oral a la glucosa anormales; no obstante, los valores de glucemia y HbA_{1c} fueron normales, manteniéndose la independencia de la insulina. Sin embargo, la posibilidad que la aparición de los ICA durante el seguimiento del trasplante de páncreas exprese la reaparición de la diabetes mellitus tipo 1 no puede ser descartada de manera absoluta. Una posible interpretación de la elevación de los ICA tras el trasplante es que la inmunosupresión no es suficiente para impedir su producción por los linfocitos B. Otra interpretación podría ser que la diabetes clínica no reaparece después de la aparición de los ICA precisamente debido a la inmunosupresión. En este caso, el tratamiento debería ser capaz de modificar el riesgo que estos autoanticuerpos confieren a otros grupos de riesgo, como son los familiares de pacientes diabéticos.

Creemos que es necesario un mayor seguimiento para poder responder a todos estos interrogantes y poder establecer el verdadero significado de la detección de los ICA en el paciente trasplantado de páncreas.

Conclusiones

El control metabólico obtenido con el trasplante de páncreas permite mantener las cifras de glucemia y HbA_{1c} dentro de la normalidad, a largo plazo, sin necesidad de insulina ni restricciones dietéticas. El trasplante de páncreas tiene, por tanto, una eficacia superior a la de cualquier otro tratamiento, para conseguir un correcto control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1. El hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina no tienen repercusión sobre el control glucémico.

Cabe esperar que el correcto control metabólico, a largo plazo, tenga efectos positivos sobre las complicaciones diabéticas, tanto evitando la aparición de nuevas lesiones como logrando la estabilización e incluso la regresión de las ya establecidas.

Desconocemos el riesgo que puede implicar la aparición de los ICA después del trasplante y el papel de la inmunosupresión sobre su evolución. Sin embargo, la prevalencia superior de TTOG anormales en los pacientes con ICA positivo no nos permite descartar que su aparición puede ser la expresión de una posible recidiva de la enfermedad diabética.

Bibliografía

1. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
2. Bilous R, Maner SM, Sutherland DER, Najarian JS, Goetz FC, Steffes MW. The effects of pancreatic transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1989; 371: 80-85.
3. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69-75.
4. Wang Q, Klein R, Moss SE, Hoyer C, Burke K, Sollinger HW et al. The influence of combined kidney-pancreas transplantation on the progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1994; 101: 1071-1076.
5. Gaber AO, Hatway DK, Abell T, Cardoso S, Hartwing MS, El-Gebeley S. Improved autonomic and gastric function in pancreas-kidney vs. kidney alone transplantation contributes to quality of life. *Transpl Proc* 1994; 26: 515-516.
6. Laftavi MRA, Chapuis F, Vial C, Rahbar M, Lefrançois N, Feitosa LC et al. Diabetic polyneuropathy outcome after successful pancreas transplantation 1 to 9 years follow-up. *Transpl Proc* 1995; 27: 1406-1409.
7. Chewng ATW, Pérez RV, Basadonna GP, Cox KL, Bry WI. Microangiopathy reversal in successful simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transpl Proc* 1994; 26: 493-495.
8. Gaber AO, El-Gebeley S, Sugathan P, Elmer DS, Hathaway DK, McCully RB. Changes in cardiac function of type I diabetes following pancreas-kidney and kidney alone transplantation. *Transpl Proc* 1995; 27: 1322-1323.
9. Esmatjes E, Ricart MJ, Fernández-Cruz L, González Clemente JM, Sáenz A, Astudillo E. Quality of life after successful pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant* 1994; 8: 75-78.
10. Adang EM, Engel GL, Van Hooff JP, Kootstra G. Comparison before and after transplantation of pancreas-kidney and pancreas-kidney with loss of pancreas a prospective controlled quality of life study. *Transplantation* 1996; 62: 754-758.
11. Tyden G, Bolinder J, Solders G, Brattstrom C, Tibell A, Groth CG. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 645-648.
12. Smets YF, Westendorp RG, Van der Pijl JW, De Charro FT, Ringers J, De Fijter JW et al. Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Lancet* 1999; 353: 1915-1919.
13. Sutherland DER, Cecka M, Gruessner AC. Report from the International Pancreas Transplant Registry-1998. *Transpl Proc* 1999; 31: 597-604.
14. Sutherland DE, Gruessner A. Long-Term function (> 5 years) of pancreas grafts from the International Pancreas Transplant Registry database. *Transpl Proc* 1995; 27: 2977-2982.
15. Castano L, Eisembarth GS. Type I diabetes: a chronic autoimmune disease of human, mouse and rat. *Annu Rev Immunol* 1990; 8: 647-679.
16. Fernández-Cruz L, Astudillo E, Sanfey H, Llovera JM, Sáenz A, López-Boado MA et al. Combined whole pancreas and liver retrieval: a new technique for arterial reconstruction of the pancreas graft. *Br J Surg* 1992; 79: 239-240.
17. Gilabert R, Bru C, Ricart M J, Astudillo E, Sáenz A, Fernández-Cruz L et al. Pancreatic transplant rejection: evaluation by duplex-Doppler ultrasound with urinary amylase monitoring correlation. *Transpl Proc* 1992; 24: 11-16.
18. Duncan MH, Singh BM, Wise PH, Carter G, Alaghband-Zadeh J. A simple measure of insulin resistance. *Lancet* 1995; 346: 120-121.
19. Fernández Balsells M, Esmatjes E, Ricart MJ, Casamitjana R, Astudillo E, Fernández-Cruz L. Successful pancreas and kidney transplantation: a view of metabolic control. *Clin Transplantation* 1998; 12: 582-587.
20. Martín X, Feitosa Tapre LC, Benchaib M, Dawahra M, Lefrançois N, Dubernard JM. Long-term outcome of pancreas transplantation. *Transpl Proc* 1997; 29: 2423-2428.
21. Sudan D, Sudan R, Stratta R. Long-term outcome of simultaneous kidney- pancreas transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 550-555.
22. Robertson RP, Kendall D, Teuscher A, Sutherland D. Long-term metabolic control with pancreatic transplantation. *Transpl Proc* 1994; 26: 386-387.

23. Tibell A, Tyden G, Bolinder J, Larsson M, Groth CG. Metabolic control in recipients of segmental pancreatic grafts functioning beyond 8 years. *Transpl Proc* 1995; 27: 3029-3030.
24. Osei K, Henry ML, O'Dorisio TM, Tesi RJ, Sommer BG, Ferguson RM. Physiological and pharmacological stimulation of pancreatic islet hormone secretion in type I diabetic pancreas allograft recipient. *Diabetes* 1990; 39: 1235-1242.
25. Berry SM, Friend LA, McFadden DW, Brodish RJ, Krusch DA, Fink AS. Pancreatic denervation does not influence glucose-induced insulin response. *Surgery* 1994; 116: 67-75.
26. Boden G, Chen X, Ruiz J, Heifets M, Morris M, Badosa F. Insulin receptor down-regulation and impaired antilipolytic action of insulin in diabetic patients after pancreas/kidney transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 657-663.
27. Nankivell BJ, Chapman JR, Bovington KJ, Spicer ST, O'Connell PJ, Allen RD. Clinical determinants of glucose homeostasis after pancreas transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1705-1711.
28. Esmatjes E, Fernández-Cruz L, Ricart MJ, Casamitjana R, López-Boado MA, Astudillo E. Metabolic characteristics in patients with long-term pancreas grafts with systemic or portal venous drainage. *Diabetologia* 1991; 34: 40-43.
29. Sutherland DE, Goetz FC, Sibley RK. Recurrence of disease in pancreas transplants. *Diabetes* 1989; 38: 85-89.
30. Bosi E, Bottazzo GF, Secchi A, Pozza G, Shattock M, Saunders A et al. Islet immunity in type I diabetic patients after HLA-mismatched pancreas transplantation. *Diabetes* 1989; 38: 82-84.
31. Tyden G, Reinholdt FP, Sundkrist G, Bolinder J. Recurrence of autoimmune diabetes mellitus in recipient of cadaveric pancreatic grafts. *N Engl J Med* 1996; 335: 860-863.
32. Thivolet Ch, Abou-Amarse S, Martin X, Lefrancois N, Petruzzo P, McGregor S et al. Serological markers of recurrent beta cell destruction in diabetic patients undergoing pancreatic transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 99-103.
33. Mandrup-Poulsen T, Molvig J, Andersen HU, Helqvist S, Spinas GA, Munck M. Lack of predictive value of islet cell antibodies, insulin antibodies and HLA-DR phenotype for remission in cyclosporin-treated IDDM patients. The Canadian-European Randomized Control Trial Group. *Diabetes* 1990; 39: 204-210.
34. Kang SM, Schwartz H, Melzer J, Stock P, Baekkeskov S. High prevalence of GAD and IA-2 specific autoantibodies in recipients of pancreas/renal transplant [resumen]. *Diabetologia* 1996; 39: A239.
35. Rewers M, Bugawan TL, Norris JM, Blair A, Beaty B, Hoffman M et al. Newborn screening for HLA markers associated with IDDM: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *Diabetologia* 1996; 39: 807-812.