



Artículo especial

Presente y futuro del trasplante de islotes pancreáticos en el tratamiento de la diabetes mellitus

Daniel Casanova

Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Universidad de Cantabria, Santander, Cantabria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de julio de 2007

Aceptado el 23 de julio de 2008

Palabras clave:

Diabetes mellitus

Trasplante

Islotes

RESUMEN

El tratamiento de la diabetes mellitus con insulina no evita la aparición de complicaciones. Por ello son necesarios tratamientos alternativos al convencional que permitan una regulación metabólica «casi fisiológica». Esto sólo puede realizarse mediante el trasplante de tejido productor de insulina: el trasplante de páncreas vascularizado, que hoy es un procedimiento clínico ya consolidado, o mediante el trasplante de islotes, que continúa siendo un procedimiento en fase de investigación clínica. Éste tiene los mismos objetivos metabólicos del trasplante vascularizado, pero sin los riesgos de una cirugía abdominal mayor, ya que los islotes son implantados en el hígado con mínima cirugía o mediante radiología intervencionista a través de un catéter. En 2000 se publicó un ensayo clínico (Protocolo de Edmonton) que mejoraba los resultados tras el trasplante insular obteniendo períodos de normoglucemia de más de 1 año en una serie consecutiva de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 mediante un régimen sin corticoides. Ese protocolo ha sido refrendado en otros centros en diferentes ensayos. Aunque los resultados iniciales fueron buenos, la evolución de los pacientes a medio y largo plazo ha puesto de relieve que muchos de los islotes transplantados no consiguen mantener por tiempo indefinido la independencia de la insulina.

© 2007 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pancreatic islets transplantation in the treatment of diabetes mellitus: present and future

ABSTRACT

Keywords:

Diabetes mellitus

Transplantation

Islet

Diabetes treatment with insulin does not prevent the development of secondary complications. For this reason, treatments other than conventional ones are needed, which could bring about an «almost physiological» metabolic regulation. This can only be done by transplanting insulin producing tissue, such as vascularised pancreas transplantation, which is an already consolidated clinical procedure these days, or by islets transplantation, which is still a procedure in the clinical research phase. This has the same metabolic objectives as the vascularised transplant, but without the risks of major abdominal surgery, since the islets are implanted in the liver with minimal surgery or using interventionist radiology by means of a catheter. A clinical trial (Edmonton Protocol) was

published in the year 2000, which improved the results after islet transplantation by obtaining normoglycaemia periods of more than one year in a consecutive patient series with type 1 diabetes and without using corticoids. This protocol has been endorsed in other centre in different trials. Although the initial results were good, the progress of these patients has shown that many islets transplants do not manage to maintain insulin-independence indefinitely.

© 2007 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La diabetes mellitus (DM) tipo 1 se caracteriza por una destrucción selectiva de las células beta del páncreas, lo que origina una deficiencia absoluta de insulina. El tratamiento convencional con dieta, insulina, ejercicio y autocontrol metabólico no impide que con los años aparezcan complicaciones crónicas, de las que las más importantes son la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía. Es conocido que el tratamiento médico actual de la DM no consigue normalizar la glucemia durante las 24 h del día en la mayoría de los pacientes, como lo demuestran los perfiles glucémicos o las cifras de glucohemoglobina¹.

El estudio DCTT (Diabetes Control and Complications Trial) demostró que el control metabólico estricto de la DM previene las complicaciones microvasculares en los pacientes que no las padecen y retraza la evolución de las lesiones que ya existen. Los pacientes diabéticos, para intentar un control metabólico óptimo, tratan de mantener su glucemia próxima a la normalidad, pero con frecuencia sufren episodios de hipoglucemia². Asimismo, con el tiempo algunos pacientes pierden los síntomas iniciales asociados a la percepción de la disminución de la glucemia, con el riesgo añadido de episodios de hipoglucemia severa^{3,4}.

Todo ello hace que debamos desarrollar tratamientos alternativos al convencional, en los que la regulación homeostática de la glucemia se realice de una manera continua y efectiva.

El trasplante de páncreas endocrino es el único método que cumple con estos requisitos, ya que la secreción de insulina se produce en respuesta a las demandas metabólicas. Existen dos formas de realizar un trasplante pancreático: trasplantar todo el órgano o sólamente las células encargadas de la producción de insulina, es decir, los islotes de Langerhans. A la primera modalidad se la llama trasplante pancreático vascularizado y a la segunda, trasplante de islotes⁵.

El trasplante pancreático vascularizado ha pasado hace tiempo las discusiones científicas sobre su eficacia e importancia, y hoy está incorporado a la cartera de servicios de los hospitales de referencia. Sus resultados se equiparan o incluso son superiores a otros trasplantes de órganos sólidos. Sin embargo, casi el 90% de los trasplantes pancreáticos se practican en combinación con un trasplante de riñón debido a una insuficiencia renal terminal causada por la DM, lo que significa que se aplica en una fase tardía de la enfermedad⁶.

Si asumimos que un trasplante de páncreas funcionante puede influir en las complicaciones secundarias de la DM mediante la corrección del metabolismo de los hidratos de carbono, un aspecto crucial sería la precocidad en aplicarlo. En este punto, en el que todos estaríamos de acuerdo sobre el beneficio de un metabolismo de los hidratos de carbono restaurado, existen controversias sobre la indicación en

pacientes preurémicos. El balance riesgo/beneficio del trasplante no siempre se percibe de la misma forma, y por ello las indicaciones del trasplante aislado son mucho más limitadas. Las razones están en el propio riesgo de la cirugía, además de los relativos a la medicación inmunosupresora, que es necesaria durante toda la vida⁷⁻¹¹.

El trasplante de islotes pancreáticos tiene los mismos objetivos generales que el trasplante de páncreas vascularizado, ya que mediante su práctica se pretende la eliminación de las inyecciones de insulina y las restricciones dietéticas y, lo que es más importante, influir en la evolución de las complicaciones de la enfermedad mediante la normalización del metabolismo de los hidratos de carbono¹².

Si recordamos que las células endocrinas solamente son un 2% del total del páncreas, es evidente que la posibilidad de trasplantar islotes resolvería el problema de la DM de una forma precoz sin las complicaciones del trasplante vascularizado. Además, la gran desproporción existente entre el número de donantes de órganos y el de posibles receptores limita la solución de la diabetes por la vía del trasplante de órgano a un porcentaje de pacientes diabéticos muy pequeño, por lo que la utilización de las células productoras de insulina en sus diversas modalidades puede abrir nuevas posibilidades para un mayor número de pacientes.

Por lo tanto, la hipótesis corregir la DM mediante el trasplante celular, aun siendo conscientes de las deficiencias tecnológicas e inmunológicas que lo rodean, sigue siendo un objetivo razonable ya que:

- la escasez de células humanas podría suplirse con el desarrollo de células madre productoras de insulina o de células beta procedentes de animales¹³.
- Su implantación puede realizarse con técnicas mínimamente invasivas, e incluso con anestesia local.
- Su propio carácter de trasplante celular podría permitir su aplicación en estadios precoces de la enfermedad.
- Se pueden manipular las células con objeto de disminuir la antigenicidad y la inducción de tolerancia.
- Es posible que en un futuro existan bancos de islotes procedentes tanto de glándulas pancreáticas humanas fetales y adultas como de páncreas de animales, por lo que teóricamente podría haber una fuente de tejido ilimitada.

La investigación en el trasplante de islotes no es un concepto nuevo, ya que incluso antes del descubrimiento de la insulina Williams practicó el trasplante de fragmentos de páncreas de oveja en un niño diabético¹⁴. En 1972, Ballinger et al¹⁵ publicaron la posibilidad de aislar islotes y revertir la diabetes inducida experimentalmente mediante el trasplante en roedores.

En humanos, las primeras experiencias son las llevadas a cabo en 1974 por Sutherland et al¹⁶ y Najarian et al¹⁷ en Minneapolis, aunque los mejores resultados se obtuvieron en 1980 en algunos pacientes sometidos a un autotrasplante de islotes tras la práctica de una pancreatectomía total por pancreatitis crónica^{18,19}. Cuando se trató de aplicar esta misma técnica en forma de alotrasplante en pacientes diabéticos, los resultados fueron muy discretos debido a la limitación tecnológica en el protocolo de aislamiento y la poca uniformidad en la forma de interpretar los homogeneizados resultantes.

Al final de los años ochenta, Ricordi et al²⁰ perfeccionaron un método desarrollado previamente en la Universidad Washington de St. Louis (Estados Unidos). Dicho método consistía en la utilización de una cámara de acero donde se introducía la glándula pancreática. Dicha cámara estaba conectada a un circuito cerrado por donde recirculaba continuamente una solución de Hanks y collagenasa. La determinación de la digestión del páncreas se realizaba obteniendo muestras periódicas del efluente, tiñéndolas con un colorante vital llamado ditizona²¹. En el microscopio de luz invertida, se podía observar las células endocrinas teñidas en rojo y, por lo tanto, se podía apreciar el grado de digestión de la glándula y la riqueza obtenida en células endocrinas. Mediante estas observaciones, se han establecido los parámetros para los controles de calidad durante las diferentes etapas del proceso de aislamiento. Aunque son numerosos los factores que influyen en el resultado final de un aislamiento, en el momento actual, con estos métodos semiautomáticos, pueden obtenerse entre 600.000 y 800.000 islotes sin purificar de una glándula humana. Ello representa entre el 50 y el 60% del total de la masa insular.

El cálculo del aislamiento final de los islotes se valora numéricamente en equivalentes de islotes (EI). Durante el segundo Congreso de Trasplante de Páncreas e Islotes, celebrado en Minneapolis en 1989, se pudo estandarizar este concepto como vehículo necesario de entendimiento en este campo. Sabemos que los islotes pancreáticos humanos tienen un tamaño medio de 150 µm, con oscilaciones entre 50 y 400 µm²². Por lo tanto, debe hacerse una corrección del número total de islotes aislados, de forma que el resultado final pueda expresarse en los términos antes mencionados.

Con estos criterios y la estandarización de la digestión enzimática gracias a un mayor grado de purificación de la collagenasa mediante la liberasa, se pudo desarrollar protocolos de aislamiento y trasplante en centros especializados y la recogida de sus datos en un registro internacional²³⁻²⁵.

Mientras tanto, en la década de los noventa la investigación continuaba tratando de obtener mejores rendimientos en los aislamientos humanos, en el desarrollo de otras fuentes de tejido, en el desarrollo de protocolos de inmunosupresión menos tóxicos y mejores tolerados y tratando de obtener tolerancia inmunológica mediante manipulación celular²⁶⁻³¹.

Entre 1990 y 2000 se realizaron en el mundo, según el Registro de Trasplante de Islotes, 240 casos de autotrasplante de islotes en 15 instituciones diferentes, de los cuales 140 estaban bien documentados³². De ellos, el 47% mantuvo independencia de la insulina durante períodos de más de 1 año. Cuando se revisó el número de islotes que habían sido implantados, se constató que en los que recibieron más de

300.000 EI el porcentaje de insulinoindpendientes al año era del 71%. La viabilidad de la función insular ha sido demostrada a largo plazo, en algunos pacientes con más de 20 años de normoglucemia tras el autotrasplante después de una pancreatectomía por pancreatitis crónica. Por otro lado, los pacientes que no consiguieron ser independientes de la insulina mantuvieron cifras de glucemia elevadas, pero sin episodios de hipoglucemia severos, teniendo en cuenta que se había practicado una pancreatectomía total o casi total^{33,34}.

Animados por estos resultados, cada vez más grupos realizaron ensayos clínicos con alotrasplante de islotes, y demostraron sin duda en algunos casos una supervivencia de la función insular total o parcial durante 2-3 años en centros como Minneapolis, Miami, Milan, etc. En el Registro Internacional se consignaron, entre 1990 y 2000, 355 casos, de los que al menos 237 tenían un periodo de seguimiento superior a 1 año. De estos, el 41% tenía islotes funcionando 1 año después del trasplante, aunque solamente un 11% fueron independientes de la insulina. Cuando se evaluaron los resultados a los 3 años del trasplante, de un grupo de 235 pacientes, el 94% estaban vivos, y en el 24% de ellos se comprobó alguna evidencia de función insular, aunque solamente el 4% fueron independientes de la insulina³⁵.

Con respecto a la indicación, en este grupo de pacientes, correspondientes a la llamada era pre-Edmonton, la mayoría (55%) recibió un trasplante simultáneo de islotes y riñón (SIK), un 37% recibió un trasplante de islotes tras un trasplante previo de riñón (IAK) y solamente un 4% recibió solo un trasplante de islotes (ITA). En casi todos estos casos el régimen inmunosupresor se basó en los protocolos habituales usados en el trasplante renal.

En 2000, Shapiro et al³⁶, de la Universidad de Alberta en Edmonton, Canadá, publicaron los excelentes resultados de una serie consecutiva de 7 pacientes que obtuvieron independencia de la insulina con el trasplante de islotes usando un protocolo (llamado de Edmonton) basado en un régimen inmunosupresor sin corticoides y con una combinación de tacrolimus y sirolimus con daclizumab (un anticuerpo monoclonal contra los receptores de la interleucina 2).

La ventaja de este tipo de inmunosupresión, en comparación con otros protocolos utilizados previamente, es la combinación eficaz de varios fármacos en dosis pequeñas pero suficientes para controlar el rechazo con una toxicidad mínima para los islotes, lo que permitía su supervivencia a largo plazo. Otros factores importantes en dicho estudio fueron disminuir el tiempo de isquemia fría tras la extracción pancreática, el aislamiento de los islotes utilizando medios de cultivo exentos de proteínas animales y trasplantar al menos 9.000 EI/kg, lo que obligaba en la mayoría de los casos a utilizar dos donantes para un trasplante. El tipo de paciente diabético seleccionado para dicho ensayo inicial debía reunir los siguientes requisitos: DM1 de más de 5 años y con cifras de péptido C tras estimulación <0,48 ng/ml; control difícil de la DM a pesar de un control estricto con insulina; episodios de hipoglucemia severa debido a DM lóbil demostrados de forma fehaciente y con alteración de la calidad de vida; ausencia de enfermedad coronaria, y no haber tenido previamente un trasplante.

En la selección de los pacientes, es obvio que la calidad de vida es un factor decisivo, y se valoraba el riesgo de la DM

inestable respecto a los propios efectos de la medicación inmunosupresora. En el ensayo inicial se practicó el trasplante de islotes a 7 pacientes consecutivos y en todos ellos se obtuvo independencia de la insulina por un periodo superior a 1 año. El mismo grupo amplió la serie hasta 15 pacientes con un 80% de ellos independientes de la insulina durante más de 1 año. En los demás pacientes que no alcanzaron ser independientes de la insulina, la interpretación de la función residual insular podía hacerse mediante la determinación del péptido C y glucohemoglobina³⁷.

El éxito de las primeras experiencias con el protocolo de Edmonton propició un entusiasmo renovado por el trasplante de islotes. En muchos centros europeos y de Estados Unidos, y también españoles, se desarrollaron proyectos de investigación coordinados con objeto de optimizar los resultados en este campo y poner a punto nuevos ensayos clínicos³⁸⁻⁴⁰.

El objetivo inmediato del trasplante es alcanzar la normoglucemia, pero a largo plazo el objetivo más importante es la influencia en las complicaciones secundarias. Es obvio que para ello el trasplante debe realizarse antes de que se produzcan complicaciones severas. Para la evaluación de los cambios orgánicos son necesarios al menos periodos de normalidad entre 5 y 10 años.

Aunque los pacientes de las series iniciales se caracterizaban por presentar una DM muy lábil con riesgo de hipoglucemias y sin insuficiencia renal, en una segunda fase algunos centros desarrollaron ensayos combinando trasplante de islotes y trasplante renal en pacientes urémicos. Sin embargo, las dificultades logísticas para realizar y coordinar este doble trasplante favorecieron la práctica de un trasplante de islotes en pacientes con un trasplante renal previo funcionante. En estos casos era necesario modificar la inmunosupresión para suspender los corticoides y agregar tacrolimus con sirolimus a dosis bajas para evitar la toxicidad en los islotes; además, que no se produjese rechazo del trasplante renal⁴¹.

Las complicaciones del trasplante pueden ser graves en algunos casos, fundamentalmente en relación con la técnica de implante de los islotes. Las más frecuentes son la hemorragia y la trombosis parcial de la vena porta⁴². Asimismo, los efectos de la inmunosupresión son similares a otros trasplantes: ulceraciones bucales, anemia, diarrea, insuficiencia renal, riesgo de trastornos linfoproliferativos, infección por citomegalovirus, etc.

La Universidad de Alberta, junto con otros ocho grupos de las universidades de Minnesota, Miami, Seattle, Washington, Harvard, Giessen, Milán y Ginebra, realizaron un ensayo clínico multicéntrico para evaluar los resultados a largo plazo, eficacia de la inmunosupresión y efectos en las complicaciones⁴³.

Inicialmente fueron evaluados para el estudio 2.000 pacientes, pero solamente se seleccionó a 149 (7%), de los que sólo 36 cumplieron los requisitos del protocolo.

El resultado de este estudio, que incluía a los 36 pacientes con DM1, ha sido publicado en el *New England Journal of Medicine* en septiembre de 2006⁴⁴. De todos ellos, el 44% (16 casos) fueron independientes de la insulina más de 1 año, el 28% (10 casos) tuvo una función parcial y el 28% (10 casos) había perdido la función durante el primer año. De los 16 pacientes que fueron independientes de la insulina, solamente 5 (31%) continuaban sin insulina tras el segundo año.

Las conclusiones del estudio internacional eran que el trasplante de islotes puede restaurar la producción endógena de insulina con un alto porcentaje de independencia, pero que mantener ese estado a largo plazo es improbable, aunque se mantienen ventajas importantes debido a la función insular parcial, como evitar los episodios severos de hipoglucemia y la mejoría en la glucohemoglobina.

Estos pobres resultados a largo plazo han significado un nuevo jarro de agua fría a la hora de valorar esta alternativa terapéutica que, desde un punto de vista técnico, ha resuelto los problemas de aislamiento y viabilidad (autotrasplante de islotes con más de 20 años de independencia de la insulina), pues desde el punto de vista inmunológico, este trasplante caduca en un corto periodo. Por ello el entusiasmo inicial ha dado paso a un nuevo periodo de reflexión y análisis de resultados con el propósito de solventar o mejorar alguno de los problemas encontrados. Entre ellos:

- Obtener nuevas fuentes de células productoras de insulina con objeto de disponer de un número ilimitado de islotes: xenotrasplante, donantes marginales, donantes procedentes de corazón parado, ingeniería genética para que algunas células sean productoras de insulina, transformación de células madre o células pancreáticas ductales en islotes^{45,46}.
- Preservar la glándula pancreática antes del aislamiento: método de doble capa con perfluoruro de carbono⁴⁷⁻⁵⁰.
- Optimizar el método de aislamiento: liberasa, collagenasa recombinante, modificación de las fases de la digestión enzimática (el grupo de Minneapolis ha realizado una serie de 15 trasplantes con islotes procedentes de un único donante, de los que 13 fueron independientes de la insulina)⁵¹⁻⁵³.
- Purificar los islotes: optimización del método de gradientes de densidad.
- Preservar los propios islotes antes del implante en el receptor adecuado: preservación en medios de cultivo, preservación en frío, criopreservación^{54,55}.
- Controlar la reacción inflamatoria en el lugar del implante: uso de un factor inhibidor del factor de necrosis tumoral como el infliximab, bloqueo de la enzima inducible del NO⁵⁶⁻⁵⁸.
- Desarrollar nuevas combinaciones de inmunosupresión que permitan viabilidad a largo plazo y sobre todo la inducción de tolerancia inmunitaria: sustituir tacrolimus con agentes inmunosupresores no diabetógenos, pero que mantengan sinergia con el sirolimus, desoxispergualina, posibilidad de frenar las respuestas inmunitarias autógenas y alógenas mediante anticuerpos anti-CD3 y hOKT3-gamma-1, bloqueo de la señal coestimuladora de las células T, encapsulación de los islotes, etc.⁵⁹⁻⁶¹.

En Estados Unidos, en estos momentos, el NIH (National Institutes of Health) financia 10 centros de procesamiento celular y trasplante de islotes que aíslan células para sus propios pacientes y para centros vinculados al mismo protocolo, a los que envían los homogeneizados celulares preparados para su trasplante. En Europa existe el consorcio GRAGIL (Groupe Rhin-Rhone-Alpes-Geneve pour la Transplantation d'Ilots de Langerhans), que agrupa varias

universidades de Francia y Suiza, tiene la sede central en Ginebra y mantiene una actividad importante en procesamiento y trasplante⁶²⁻⁶⁴.

En España, el Instituto de Salud Carlos III favoreció, dentro del Programa de Redes de Investigación, la creación de la RETIP (Red Española de Trasplante de Islotes Pancreáticos), constituida inicialmente por cinco centros. Este grupo ha promovido la colaboración para la puesta en práctica de algunos ensayos clínicos tratando de reproducir en nuestro medio el protocolo de Edmonton⁶⁵.

Sin embargo, aunque las intenciones sean buenas y mediante esta política se trate de mantener nuestra investigación en este campo en niveles razonables, la legislación existente en materia de nuevos medicamentos, como así se considera este procedimiento, hace que desde un punto de vista operativo prácticamente ninguno de los laboratorios existentes en España cumpla dichos requisitos legales. En Estados Unidos toda la terapia génica y los trasplantes de islotes están considerados dentro de la experimentación clínica y los regula la FDA. Cada preparación que se dedica a trasplante debe certificar el origen de las muestras, su contenido, el circuito que ha tenido, la distribución existente, el contenido en impurezas y los diferentes tests y controles de calidad de la manufacturación existente. Por lo tanto, para aprobar un laboratorio dedicado al procesamiento y la distribución de células humanas, debe existir una infraestructura que va más allá de la buena intención y el conocimiento de algunos investigadores, ya que constituye un reto difícil de cumplir con los estándares «normales» de investigación existentes⁶⁶.

En 2003, la FDA a través de su Comité de Respuestas Biológicas describió lo que hoy se considera estándar para evaluar la respuesta de un trasplante de islotes. Lo dividen en cuatro apartados: independencia de la insulina, porcentaje de necesidades de insulina, episodios de hipoglucemia y calidad de vida^{67,68}:

- Independencia de la insulina: se considera que se obtiene cuando se produce una normalización del metabolismo de los hidratos de carbono sin necesidad de utilizar inyecciones de insulina exógena. El criterio principal de comparación son los pacientes que mantienen esa independencia al año.
- El porcentaje de utilización de insulina describe el éxito parcial del trasplante insular medido por el porcentaje de reducción de insulina en relación con la época previa al trasplante.
- Los episodios de hipoglucemia describen asimismo la desaparición de esta severa alteración metabólica debido a la función amortiguadora que producen los islotes funcionantes que, aunque no logren la normoglucemia, mantienen dicho margen de seguridad metabólico.
- Calidad de vida: se refiere a los diferentes estudios que han conseguido medir la repercusión en los pacientes de la eliminación de episodios de hiperglucemia e hipoglucemia, la influencia del trasplante en la eliminación de restricciones dietéticas, de la automonitorización continua de glucemia, etc. Dichos estudios se basan en Health Utilities Index, SF-36, Inmunosuppressant Quality of Life (QOL) Survey y Hypoglycemia Fear Survey⁶⁹⁻⁷¹.

En Estados Unidos, 35 centros más han solicitado procesar y trasplantar islotes, e incluso su Instituto Nacional de Diabetes ha sido encargado por Medicare sobre quiénes serían los posibles beneficiarios para estas nuevas terapias. A pesar de todo, el alto coste del procedimiento actual, las dificultades desde un punto de vista legal y los complejos requisitos administrativos, además de la dificultad en la curva de aprendizaje de la técnica y los controles de calidad existentes, hacen que muy pocos centros puedan abordar con garantía el proceso. Sin embargo, lo que parece más fácil encontrar es la asociación de centros satélites de trasplante en colaboración con el centro procesador, con el envío inicial de glándulas pancreáticas procedentes de donantes, para ser devueltos los islotes procesados y preparados para su implante en receptores diabéticos seleccionados^{72,73}.

¿Cuál es el futuro del trasplante de islotes? El Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales (NIDDK) puso en marcha el Collaborative Islet Transplant Registry (CITR) con los siguientes objetivos:

- Desarrollar e implementar el método de medir todos los estándares y resultados tras el trasplante de islotes.
- Desarrollo de una base de datos con toda la información de los pacientes trasplantados en Estados Unidos y Canadá. Los casos europeos pueden ser incluidos a través de un addendum con la Juvenile Diabetes Research Foundation.
- Incrementar la seguridad del trasplante de islotes mediante la información de todos los efectos adversos en todos los pacientes.
- Realización de análisis científico, poniendo énfasis en que estén protocolizados todos los aspectos del trasplante de islotes con objeto de incrementar su seguridad; obtener la información de todos y cada uno de los trasplantes y retransplantes realizados; reflejar los datos del donante, las características del aislamiento y el procesamiento de las muestras; los datos del receptor y el protocolo empleado⁷⁴.
- Publicar todos los resultados e informar a las instituciones implicadas y a la comunidad científica, así como estimular los estudios prospectivos en este campo.

Reflexiones finales

Es evidente que el trasplante de islotes ha alcanzado unos niveles de éxito impensables hace unos años, pero insuficientes para las esperanzas puestas por los investigadores y sobre todo por la población diabética.

Para poder entender el significado de los porcentajes de independencia de la insulina debemos compararlo con lo que ocurría al comienzo de la década de los noventa, cuando ese porcentaje en el trasplante insular era anecdótico y en el trasplante vascularizado no superaba a los 3 años el 50%.

Creemos que, al igual que con el trasplante vascularizado se produjo al final de la década de los noventa un desarrollo imparable debido al refinamiento técnico y al control del rechazo, es previsible que —aunque a diferente velocidad— ocurría algo similar en el trasplante de islotes.

Mientras tanto, las recomendaciones para nuestro país, tal como se discutió en la conferencia de consenso que hubo entre la ONT y las Sociedades Científicas en cuanto al

trasplante de páncreas e islotes, se necesitaría habilitar un centro por cada 10 millones de personas, con lo que serían suficientes cuatro o cinco laboratorios especializados en España. El resto de los hospitales interesados podría adscribirse como centros colaboradores para envío de la glándulas pancreáticas procedentes de donantes y no utilizadas para trasplante vascularizado. Creemos firmemente que esta política es la correcta para poder estar en la posibilidad de interpretar y aplicar de forma rápida los nuevos avances que se están produciendo en estos momentos. Las idas y venidas en el trasplante de islotes constituyen las líneas de puntos de una configuración futura. El desarrollo de células madre y el xenotrasplante son parte de una cadena que está desarrollándose. La lucha contra la DM necesita más tiempo, más recursos y más imaginación.

B I B L I O G R A F I A

1. Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus. En: Wilson JD, Foster DW, editores. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 1255-334.
2. The Diabetes Control and Complications Trial 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: 977-86.
3. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA.* 2003;290: 2159-67.
4. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2003;348: 2294-303.
5. Sutherland DE, Gruessner A, Hering BJ. Beta-cell replacement therapy (pancreas and islet transplantation) for treatment of diabetes mellitus: an integrated approach. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:135-48.
6. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg.* 2001;233:463-501.
7. Tyden G, Bolinder J, Selders G. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and endstage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation.* 1999;67:645-8.
8. Paty BW, Lanz K, Kendall DM, et al. Restored hypoglycemic counterregulation is stable in successful pancreas transplant recipients for up to 19 years after transplantation. *Transplantation.* 2001;72:1103-7.
9. Fioretto P, Mauer SM, Bilous RW, et al. Effects of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-independent diabetic patients with their own kidneys. *Lancet.* 1993;342:1193-6.
10. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med.* 1998;339:69-75.
11. Navarro X, Sutherland DER, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol.* 1997;42:727-36.
12. Cretin N, Caulfield A, Fournier B, et al. Insulin independence and normalization of oral glucose tolerance test after islet cell allotransplantation. *Transpl Int.* 2001;14:343-5.
13. Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, et al. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science.* 2001;292:1389-94.
14. Williams PW. Notes on diabetes treated with extract and by grafts of sheep's pancreas. *Br Med J.* 1894;2:1303.
15. Ballinger WF, Lacy PE. Transplantation of intact pancreatic islets in rats. *Surgery.* 1972;72:175-86.
16. Sutherland DER, Matas AJ, Steffes M, Najarian JS. Infant human pancreas —A potential source of islet tissue for transplantation. *Diabetes.* 1976;25:1123-8.
17. Najarian JS. Islet cell transplantation in treatment of diabetes. *Hosp Pract.* 1977;12:63-9.
18. Najarian JS, Sutherland DE, Baumgartner D, et al. Total or near total pancreatectomy and islet autotransplantation for treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 1980;192:526-42.
19. Robertson RP, Lanz KJ, Sutherland DE, et al. Prevention of diabetes for up to 13 years by autoislet transplantation after pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Diabetes.* 2001;50: 47-50.
20. Ricordi C, Lacy PE, Finke EH, et al. Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes.* 1988;37:413-20.
21. Latif ZA, Noel J, Alejandro R. A simple method for staining fresh and cultured islets. *Transplantation.* 1988;45:827-30.
22. Ricordi C. Quantitative and qualitative standards for islet isolation assessment in human and large mammals. *Pancreas.* 1991;6:242.
23. Alejandro R, Lehmann R, Ricordi C, et al. Long-term function (6 years) of islet allografts in type 1 diabetes. *Diabetes.* 1997; 46:1983-9.
24. Davalli AM, Maffi P, Soccia C, et al. Insights from a successful case of intrahepatic islet transplantation into a type 1 diabetic patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3847-52.
25. International Islet Transplant Registry (ITR). ITR Newsletter 2006.
26. Casanova D, Xenos L, Lloveras JJ, Field MJ, Barrou B, Sutherland DER, et al. Comparison of Human Islet Isolation From the Stored and Nonstored Pancreas With Two Different Protocols Using UW Solution. *Transpl Proc.* 1994;26(2):588.
27. Ricordi C, Tzakis AG, Carroll PB, et al. Human islet isolation and allotransplantation in 22 consecutive cases. *Transplantation.* 1992;53:407-14.
28. Birkeland SA, Beck-Nielsen H, Rohr N, et al. Steroid-free immunosuppression in kidney-islet transplantation: a long-term follow-up. *Transplantation.* 2002;73:1527.
29. Warnock GL, Kneteman NM, Ryan EA, et al. Long-term follow-up after transplantation of insulin-producing pancreatic islets into patients with type 1 (insulin-independent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1992;35:89-95.
30. Stock P, Sutherland DER, Dunning M, Field J, Casanova D, Prieto M, et al. Detrimental effects of triple immunosuppressive therapy on pancreatic islet allografts in canine model. *Diabetes.* 1989;38:308.
31. Ricordi C, Zeng Y, Alejandro R. In vivo effect of FK-506 on human pancreatic islets. *Transplantation.* 1991;52:519.
32. Brendel MD, Hering BJ, Schultz AO, et al. International Islet Transplant Registry update of worldwide human islet transplants. 19th International Congress of the Transplantation Society. Miami: 25-30 de agosto de 2002.
33. Farney AC, Najarian JS, Nakhleh RE, Lloveras JJ, Field J, Gores PF, et al. Autotransplantation of dispersed pancreatic islet tissue combined with total or near total pancreatectomy for treatment of chronic pancreatitis. *Surgery.* 1991;110:427-39.
34. Wahoff DC, Papalois BE, Najarian JS, et al. Autologous islet transplantation to prevent diabetes after pancreatic resection. *Ann Surg.* 1995;222:562-75.

35. International Islet Transplant Registry (ITR). ITR Newsletter 2002.

36. Shapiro AM, Lakey JRT, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *New Engl J Med.* 2000;343:230-8.

37. Ryan EA, Lakey JR, Rajotte RV. Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. *Diabetes.* 2001;50:710-9.

38. Shapiro AM, Ricordi C, Hering B. Edmonton's islet success has indeed been replicated elsewhere [carta]. *Lancet.* 2003;362:1242.

39. Markmann JF, Deng S, Huang X, et al. Insulin independence following isolated islet transplantation and single islet infusions. *Ann Surg.* 2003;237:741-9.

40. Balibrea JM, Vara E, Arias-Díaz J, García Martín MC, García-Pérez JC, Balibrea JL. Estado actual del trasplante de islotes pancreáticos. *Cir Esp.* 2007;81:177-91.

41. McAlister VC, Gao Z, Peltekian K, et al. Sirolimus tacrolimus combination immunosuppression. *Lancet.* 2000;355:376-7.

42. Casey JJ, Lakey JR, Ryan EA, et al. Portal venous pressure changes after sequential clinical islet transplantation. *Transplantation.* 2002;74:913-5.

43. Immune Tolerance Network Clinical Trial Research Summary. Multicenter trial of solitary islet transplantation in type 1 diabetic patients using the Edmonton protocol of steroid-free immunosuppression. Disponible en: <http://www.immunetolerance.org/research/islet/trials/shapiro1.html>.

44. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med.* 2006;355:1318-30.

45. Hering BJ, Wijkstrom M, Graham ML, Hardstedt M, Aasheim TC, Jie T, et al. Prolonged diabetes reversal after intraportal xenotransplantation of wild-type porcine islets in immunosuppressed nonhuman primates. *Nat Med.* 2006;12:301-3.

46. Markmann JF, Deng S, Desai NM, et al. The use of nonheart-beating donors for isolated pancreatic islet transplantation. *Transplantation.* 2003;75:1423-9.

47. Hering BJ, Matsumoto I, Sawada T, et al. Impact of two layer pancreas preservation on islet isolation and transplantation. *Transplantation.* 2002;74:1813-6.

48. Hering BJ, Kandaswamy R, Harmon JV, et al. Transplantation of cultured islets from two-layer preserved pancreases in type 1 diabetes with anti-CD3 antibody. *Am J Transplant.* 2004;4:390-401.

49. Matsumoto S, Kandaswamy R, Sutherland DE, et al. Clinical application of the two-layer (University of Wisconsin solution/perfluorochemical plus O₂) method of pancreas preservation before transplantation. *Transplantation.* 2000;70:771-4.

50. Ricordi C, Fraker C, Szust J, et al. Improved human islet isolation outcome from marginal donors following addition of oxygenated perfluorocarbon to the cold-storage solution. *Transplantation.* 2003;75:1524-7.

51. Linetsky E, Bottino R, Lehmann R, et al. Improved human islet isolation using a new enzyme blend, liberase. *Diabetes.* 1997;46:1120-3.

52. Hering BJ, Kandaswamy R, Ansitr JD, et al. Successful single donor islet transplantation in type 1 diabetes. Washington: American Transplant Congress (ATC); 2003. Abstract 567.

53. Hering BJ. Achieving and maintaining insulin independence in human islet transplant recipients. *Transplantation.* 2005;79:1296-7.

54. Casanova D, Heise JW, Field MJ, Munn SR, Sutherland DER. Successful transplantation of canine islets of Langerhans after 24 hours cold storage. *Diabetes Res.* 1989;10:31.

55. Heise J, Casanova D, Field MJ, Munn S, Najarian JS, Sutherland DER. Cold storage preservation of pancreatic tissue prior to and after islet preparation in a dog autotransplantation model. *J Surg Res.* 1989;47:30.

56. Xenos E, Stevens B, Sutherland D, Lokeh A, Ansitr J, Casanova D, et al. The role of Nitric Oxide in IL-1 β mediated dysfunction of rodent islets of Langerhans: Implications for the function of intrahepatic islet grafts. *Transplantation.* 1994;57:1208-12.

57. Xenos E, Stevens B, Gores PF, Casanova D, Farney AC, Sutherland DER, et al. IL-1 β induced inhibition of beta cell function is mediated through nitric oxide. *Transpl Proc.* 1993;25:994.

58. Xenos E, Farney AC, Widmer MB, Casanova D, Stevens RB, Blazar BR, et al. Effect of tumor necrosis factor α and of the soluble tumor necrosis factor receptor on insulin secretion of isolated islets of Langerhans. *Transpl Proc.* 1992;24:2863-4.

59. Xenos E, Casanova D, Sutherland DER, Farney A, Lloveras JJ, Gores PF. In vivo and in vitro effect of 15-deoxyspergualin on pancreatic islet function. *Transplantation.* 1993;56:144-7.

60. Gores PF, Najarian JS, Stephanian E, et al. Insulin independence in type 1 diabetes after transplantation of unpurified islets from single donor with 15-deoxyspergualin. *Lancet.* 1993;341:19-21.

61. Kaufman DB, Baker MS, Chen X, et al. Sequential kidney/islet transplantation using prednisone-free immunosuppression. *Am J Transplant.* 2002;2:674-7.

62. Kessler L, Bucher P, Milliat-Guittard L, Benhamou PY, GRAGIL Group. Influence of islet transportation on pancreatic islet allotransplantation in type 1 diabetic patients within the Swiss-French GRAGIL network. *Transplantation.* 2004;77:1301-4.

63. Toso C, Baertschiger R, Morel P, Bosco D, Armanet M, Wojtusciszyn A, the GRAGIL group, et al. Sequential kidney/islet transplantation: efficacy and safety assessment of a steroid-free immunosuppression protocol. *Am J Transplant.* 2006;6:1049-58.

64. Kempf MC, Andres A, Morel P, Benhamou PY, Berney T, GRAGIL group. Logistics and transplant coordination activity in the GRAGIL Swiss-French multicenter network of islet transplantation. *Transplantation.* 2005;79:1200-5.

65. Instituto Carlos III. Memoria FIS 2005.

66. Office of Legislative Policy and Analysis. Legislative updates: 108th Congress. Pending Legislation: Pancreatic Islet Cell Transplantation Act of 2003; H.R. 1068, S. 518, S. Amendment 1023 to S. 1. 2003. Disponible en: <http://olpa.od.nih.gov/legislation/108/pendinglegislation/pancreatic.asp>.

67. U.S. Food and Drug Administration. October 9-10, 2003 Biological Response Modifiers Advisory Comité meeting notice, draft agenda, draft questions, briefing information, slides, and transcripts. Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cber03.html#BiologicalResponseModifiers>.

68. Weber DJ, McFarland RD, Irony I. Selected Food and Drug Administration review issues for regulation of allogeneic islets of Langerhans as somatic cell therapy. *Transplantation.* 2002;74:1-5.

69. Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473-83.

70. Terada I, Hyde C. The SF-36: an instrument for measuring quality of life in ESRD patients. *EDTNA ERCA J.* 2002;28:73-6.

71. Furlong WJ, Geeny DH, Torrance GW, et al. The Health Utilities Index (HUI) system for assessing health-related quality of life in clinical studies. *Ann Med.* 2001;33:375.

72. Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing Kidney and Páncreas Transplantation Committee. Analysis of pancreas disposition and transplantation by region, donor age, donor BMI, and share type, 2000-2002. Prepared for Kidney and Pancreas

Transplantation Committee meeting May 15, 2003. Report provided by Dr. Bernhard Hering, December 19, 2003.

73. Goss JA, Schock AP, Brunicardi FC, et al. Achievement of insulin independence in three consecutive type-1 diabetic patients via pancreatic islet transplantation using islets isolated at a remote islet isolation center. *Transplantation*. 2002;74:1761.

74. Close NC, Hering BJ, Eggerman TL. Results from the inaugural year of the Collaborative Islet Transplant Registry. *Transplant Proc*. 2005;37:1305–8.