



Artículo especial

Trasplante de páncreas en España, más vale tarde que...

Daniel Casanova

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

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de marzo de 2008

Aceptado el 23 de junio de 2009

On-line el 25 de noviembre de 2009

Palabras clave:

Trasplante de páncreas

Diabetes mellitus

Consenso

Indicaciones de trasplante

RESUMEN

El trasplante de páncreas es el único método que permite normalizar a largo plazo el metabolismo hidrocarbonado en pacientes diabéticos. Su aplicación en enfermos seleccionados ofrece supervivencias del paciente y del injerto al año, similares a las del trasplante de otros órganos sólidos, como el riñón, el corazón, el hígado, etc. Las indicaciones están hoy bien establecidas, y el trasplante combinado páncreas-riñón es la más frecuente, seguida de trasplante de páncreas tras un trasplante renal funcionando, y del trasplante de páncreas aislado en pacientes preurémicos. En 2005 se celebró en España bajo los auspicios de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) una reunión de consenso con las sociedades científicas implicadas en este trasplante, para tratar de regular sus indicaciones, concienciar de su beneficio y, por tanto, optimizar en nuestro país los resultados de este trasplante. En este breve artículo se exponen las conclusiones más importantes de ese consenso.

© 2008 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pancreas transplant in Spain: Better late than...

ABSTRACT

Pancreas transplant is the only method that enables diabetic patients to have a normal carbohydrate metabolism in the long-term. Its application in selected patients has shown to have patient survival rates, at one year of the graft, similar to those transplanted with other solid organs, such as kidney, heart, liver, etc. The indications are currently well established, with combined pancreas-kidney transplant being the most common, followed by pancreas transplant after a functioning kidney transplant and isolated pancreas transplant in pre-uraemic patients. In 2005, in Spain, under the auspices of the National Transplant Organisation (ONT), a consensus meeting was held with the scientific societies involved in this type of transplant, to standardise its indications and highlight its benefits in order to optimise the results of this transplant in our country. The most important conclusions of this consensus meeting are discussed in this short article.

© 2008 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Pancreas transplant

Diabetes mellitus

Consensus

Transplant indications

En 2001, en el editorial de Cirugía Española "Trasplante de páncreas en España: razones y soluciones para un viejo problema"¹, se hacía referencia al pobre desarrollo del trasplante de páncreas en España en relación con otros países de nuestro entorno cuando, además, nuestro país goza de un importante prestigio en el campo de los trasplantes de órganos sólidos. Las razones para esta limitada actividad en el trasplante pancreático obedecían, entre otras causas, a una falta de coordinación y sintonía entre los diferentes grupos de especialistas en el problema. Entre las posibles soluciones propuestas se recomendaba una reunión de consenso entre las diferentes sociedades científicas bajo el arbitraje de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

Afortunadamente, la ONT inició en 2005 un proceso de información y debate con todos los agentes implicados en el tema: cirujanos, endocrinólogos, nefrólogos, coordinadores, administraciones, investigadores, etc., representados por sus respectivas sociedades. En el documento final se abordaron los criterios de indicación, priorización, distribución de órganos, desplazamiento de equipos, extracción de páncreas para trasplante vascularizado o para islotes, y mecanismos de planificación y acreditación de centros con objeto de optimizar el tratamiento de la diabetes en nuestro país.

La necesidad del consenso se justificaba dados los grandes avances experimentados por el trasplante de páncreas, traducidos en unos mejores resultados de supervivencia tanto para el paciente como para el injerto. Asimismo, se habían producido algunos avances importantes en la investigación con islotes pancreáticos que han permitido su posterior utilización clínica en ensayos controlados en grupos seleccionados.

En el momento actual, el número de trasplantes de páncreas realizados en el mundo en 2008 fue de 2.797. De ellos, más de la mitad se realizaron en Estados Unidos, con una tasa de 4,2 trasplantes por millón de habitantes, frente a 2,3 de España en el mismo año, a pesar de disponer de casi un 50% más de donantes en relación con las tasas de población². Las supervivencias del injerto (independencia de la insulina) referidas en el Registro Internacional de Trasplante de Páncreas es del 85% al primer año, y de alrededor del 70% a los 5 años, y son superponibles a las de otros órganos sólidos³. En nuestro país existen en el momento actual 11 hospitales acreditados para trasplante de páncreas vascularizado, y se han realizado 74 trasplantes en 2003, 74 trasplantes en 2004, 100 trasplantes en 2005, 94 trasplantes en 2006, 76 trasplantes en 2007 y 104 trasplantes en 2008⁴.

Por otro lado, la aprobación de las directivas europeas (2001/20, 2003/63 CE y 2004/23 CE) sobre calidad y seguridad de células y tejidos, así como sobre productos medicinales y ensayos clínicos, plantea un nuevo escenario en la Unión Europea en lo que se refiere a la utilización de células con fines terapéuticos^{5,6}.

Aunque el trasplante de islotes pancreáticos todavía continúa en fase de ensayo clínico, a raíz de los nuevos protocolos de inmunosupresión sin esteroides (Edmonton 2000), empezó a considerarse una alternativa real en pacientes seleccionados⁷. A pesar de las dificultades técnicas y logísticas de este tipo de trasplante, se siguen procesando páncreas con fines de investigación y eventuales ensayos clínicos en al menos 7 centros de nuestro país.

Las conclusiones de la reunión de consenso celebrada en Madrid fueron las siguientes:

1. Tipo de donante

Para aceptar un donante de páncreas se recomienda edad entre 10 y 50 años, un peso mínimo de 30 kg y un índice de masa corporal (IMC) que no supere los 27,5 kg/m². Obviamente, se requieren donantes sin enfermedades infecciosas transmisibles, enfermedades malignas, y que no tengan antecedentes de diabetes, etilismo, arteriosclerosis grave, traumatismo pancreático, y que en el momento de la extracción no exista edema pancreático o no remita con la administración de albúmina o manitol. Asimismo, debe valorarse individualmente la estancia prolongada en UCI y los episodios previos de hipotensión o parada cardíaca. El tiempo de isquemia máximo no debe superar las 16 h.

2. Extracción y preservación

Existe un acuerdo general sobre la conveniencia de que sea el mismo equipo el que realice la extracción de hígado y páncreas. La técnica de extracción está bien documentada y permite varias posibilidades de reconstrucción vascular del injerto pancreático en función de que el tronco celiaco permanezca con el injerto hepático o no. En caso de duda sobre alguna estructura vascular común, la prioridad debe tenerla el injerto hepático al tratarse de un órgano vital. Es necesario extremar los cuidados del páncreas durante la extracción multiorgánica, ya que el injerto pancreaticoduodenal es más sensible que el hígado a la isquemia, y, además, debemos recordar que puede lesionarse por hiperpresión durante la perfusión. La preservación en frío a 4 °C mediante el empleo de solución de Wisconsin es de aplicación prácticamente universal, aunque en caso de utilizar la glándula pancreática para aislamiento de islotes, el procedimiento recomendado para preservarlo es el método de doble capa.

3. Selección del receptor

Los pacientes candidatos para un trasplante pancreático son enfermos con diabetes de tipo 1 con más de 20 años de evolución, con o sin complicaciones de la enfermedad y que se enmarcan en las 3 categorías clásicas, aunque recientemente se están incluyendo pacientes con diabetes de tipo 2:

Pacientes diabéticos de tipo 1 con insuficiencia renal en diálisis o prediálisis, en los que se indica un trasplante simultáneo de riñón y páncreas

Aunque se trata del tipo de trasplante más comúnmente realizado, la indicación es desigual entre los diferentes servicios de nefrología debido a diferentes criterios de inclusión en lista, no disponer de un centro de referencia cercano, y competitividad de riñones de donantes jóvenes con otros receptores especiales (hiperinmunizados, niños), etc.

Al no existir centros de referencia de trasplante de páncreas en todas las comunidades autónomas (CC. AA.), debe facilitarse una sectorización para este tipo de trasplantes, integrando a los pacientes de CC. AA. que no tengan programa de trasplante de páncreas en otras que sí lo tengan, buscando la mayor cercanía geográfica posible. Las indicaciones actuales son las siguientes:

- enfermos con insuficiencia renal crónica por diabetes de tipo 1 (péptido C inferior a 0,5 ng/ml);
- edad menor de 50 años; debe valorarse individualmente a pacientes mayores;
- ausencia de vasculopatía periférica y coronariopatía graves;
- ausencia de neuropatía motora o autonómica incapacitante;
- criterios habituales para trasplante renal,
- y ausencia de trastornos psiquiátricos o psicológicos graves y capacidad para entender lo que supone un trasplante de páncreas en relación con la colaboración en el postoperatorio, complicaciones que pueden surgir y en el seguimiento del tratamiento.

Como contraindicaciones relativas que debemos valorar de forma individual tenemos pacientes menores de 18 años y mayores de 50 años, hemorragia retiniana reciente, fumador activo, obesidad con IMC superior o igual a 30 kg/m², serología para VHC y VHB positivas y anticuerpos citotóxicos circulantes superiores al 25% (en estos casos se requiere la selección de un donante más idóneo).

El método electivo de diálisis de estos enfermos debe ser la hemodiálisis, dada la mayor incidencia de peritonitis en el trasplante de páncreas, aunque no existe contraindicación en pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal.

Es recomendable incluir candidatos para trasplante simultáneo riñón-páncreas, en situación de prediálisis, con objeto de evitar el deterioro orgánico y funcional. Los pacientes con insuficiencia renal sin necesidad de diálisis se incluirán en lista de espera a partir de un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min.

Pacientes diabéticos con un trasplante renal previo funcionante

Los resultados del trasplante renal previo funcionante (PAK, *pancreas after kidney*) han ido mejorando de manera continua. En centros con experiencia, la supervivencia del injerto renal es superior con el PAK que con el trasplante renal aislado. Por tanto, el PAK debe ofrecerse a los pacientes trasplantados renales con diabetes de tipo 1, que cumplan los mismos criterios que para el trasplante simultáneo de riñón y páncreas (SPK, *simultaneous pancreas kidney*) y que, además, mantengan un mal control de su diabetes.

Las indicaciones, por tanto, de este trasplante englobarían a los pacientes diabéticos que reúnan los siguientes requisitos:

- diabetes mellitus de tipo 1 con trasplante renal previo de donante vivo o donante cadáver;
- diabetes inestable o mal control metabólico (HbA_{1c} superior al 8%);

- empeoramiento de las lesiones crónicas a pesar del tratamiento óptimo, y tras los ajustes de la inmunosupresión;
- tolerancia al aumento de inmunosupresión para el PAK;
- fallo del injerto pancreático, después de un trasplante de riñón-páncreas,
- y función estable del injerto renal en todos los casos (aclaramiento de creatinina superior a 40 ml/min).

Pacientes diabéticos sin insuficiencia renal y con evidencia de progresión de las complicaciones secundarias. PTA (*pancreas transplant alone*)

Es necesaria una indicación individualizada en pacientes con diabetes de tipo 1 sin insuficiencia renal, pero con gran labilidad para el control de la glucemia, ya que todavía no existe una evidencia contrastada sobre el riesgo-beneficio del trasplante en este grupo. Las indicaciones para este tipo de pacientes son las siguientes:

- se requiere un aclaramiento de creatinina mayor de 60 ml/min y una proteinuria menor de 2 g/24 h;
- existencia de complicaciones metabólicas frecuentes (hipoglucemia, hiperglucemia, cetoacidosis) que requieran atención médica o amenacen la vida;
- problemas clínicos y emocionales con la insulino terapia que resulten incapacitantes;
- limitación de la insulino terapia para prevenir las complicaciones agudas,
- y niveles de péptido C inferiores a 0,48 ng/ml.

Pacientes con diabetes de tipo 2 con altas necesidades de insulina

En la actualidad, el trasplante de páncreas en la diabetes de tipo 2 representa el 6-7% de los casos del Registro Internacional de Trasplante de Páncreas. La supervivencia de pacientes e injertos son superponibles a los de diabetes de tipo 1, si la selección se hace con los criterios siguientes:

- cinco años o más en tratamiento con insulina;
- necesidades de insulina no mayores de una unidad/kg/día;
- péptido C inferior a 10 ng/ml,
- e IMC inferior a 30 kg/m².

Indicaciones para el trasplante de islotes

Las indicaciones para el trasplante de islotes son mucho más limitadas que para el trasplante vascularizado. Básicamente, el consenso recomienda este trasplante en aquellos pacientes diabéticos con una diabetes muy lábil y riesgo de hipoglucemias graves. Dado que se trata de un procedimiento en fase de investigación clínica, debe plantearse dentro de un ensayo clínico. Los requisitos del receptor de trasplante de islotes pancreáticos son edad mayor de 18 años y menor de 65 años, péptido C inferior a 0,5 ng/ml, aclaramiento de creatinina superior a 70 ml/min, IMC inferior a 28 kg/m², HbA_{1c} inferior al 12% y necesidades de insulina inferiores a 0,7 U/kg/día.

4. Aspectos organizativos y de planificación: distribución de órganos y criterios de priorización

Para optimizar este tipo de trasplante a nivel nacional, una de las decisiones consensuadas más importantes es la priorización en todas las unidades del trasplante de riñón-páncreas sobre el trasplante de riñón aislado en enfermos adultos. Por esto, cada centro debe organizar su propio programa o establecer el envío de los posibles receptores de una comunidad a otra mediante las gestiones del coordinador autonómico.

La ONT es la que identifica los donantes de páncreas potencialmente válidos y se encarga de su ofrecimiento al equipo de trasplante autorizado más cercano al lugar de generación del donante. El equipo implantador deberá realizar su extracción, a no ser que existan circunstancias excepcionales, como la extracción del páncreas del donante por parte de un equipo de trasplante con experiencia que se encuentre en el hospital del donante, ajeno al centro trasplantador. Siempre que exista un potencial donante de riñón-páncreas, éste debería considerarse para la realización del trasplante combinado, ya sea el donante del propio hospital trasplantador o de cualquier otro, tanto de su propia comunidad autónoma como de las del resto del país (esto condicionaría el establecimiento de unas normas de intercambio o devoluciones entre los diversos equipos y CC. AA.⁸).

Cada comunidad con equipo de trasplante debe establecer sus propios mecanismos de priorización para los posibles receptores; el orden de los órganos es: a) receptores de doble trasplante (SPK); b) posteriormente receptores de PAK y de PTA, analizados de manera individualizada, y c) por último, si no se dispone de receptores de órganos, se destinará para receptores de islotes.

Para evitar discrepancias a la hora de interpretar las prioridades en los potenciales donantes de páncreas se han descrito unos criterios orientadores entre órgano/islotes en función de la edad y causa de muerte del donante, como por ejemplo:

- Donante de edad inferior a 45 años fallecido por accidente cerebrovascular (ACV) o traumatismo craneoencefálico (TCE) debe tener preferencia para trasplante de órgano y valorar para aislamiento de islotes si no es válido para órgano.
- Donante de edad superior a 45 años y menor de 55 años fallecido por TCE, preferencia para trasplante de órgano.
- Donante de edad superior a 45 años y menor de 70 años fallecido por ACV, utilización para aislamiento de islotes.
- Donante de edad superior a 55 años y menor de 70 años fallecido por TCE, utilización para aislamiento de islotes.

Cuando además del páncreas se ha realizado la cesión del riñón, los criterios de devolución establecidos son los siguientes: si es comunidad de referencia, no realizar devolución; si no es comunidad de referencia, realizar devolución, y si es comunidad trasplantadora,

realizar devolución. Las devoluciones se realizarán a través de la ONT, siempre con riñón del mismo grupo y con donantes menores de 45 años. Algunos grupos han expresado discrepancias éticas, por utilizar riñones de donantes jóvenes para este tipo de pacientes diabéticos en detrimento de otros grupos de enfermos en mejor situación biológica.

Con respecto al trasplante de islotes pancreáticos debemos recordar que al iniciar un programa clínico de trasplante de islotes se necesitan procesar de 2 a 3 páncreas para la obtención de suficientes islotes viables para un trasplante. Al valorar la disponibilidad de páncreas para obtención de islotes (que serían el resto de páncreas no utilizados en trasplante de órgano sólido y algunos otros más que, por la edad, no se aceptan para trasplante de páncreas como órgano) y la necesaria experiencia que debe adquirirse en esta difícil labor de procesamiento, sería razonable una limitación de centros en España que aislasen islotes con orientación clínica. Lo contrario conduciría a un uso ineficiente de los recursos que, en este caso, tienen unos costes elevados, y además, no se alcanzaría una actividad mínima de procesamiento de islotes que garantizara la calidad del procedimiento. Por tanto, con el fin de lograr un aprovechamiento máximo, se propone un centro de procesamiento por cada 8-10 millones de habitantes. Esto significaría 4 o 5 centros para nuestro país.

Otro aspecto distinto sería el número adecuado de centros para su implante, labor menos complicada que el procesamiento. En un principio se podría arbitrar la existencia de 4 o 5 centros de implantes (donde estén ubicados los bancos de procesamiento), y una vez conseguida la suficiente experiencia, ampliar el número de éstos y hacer "viajar" a los islotes desde el centro de procesamiento al centro de implante. Un aspecto fundamental es el de alcanzar un consenso a nivel nacional sobre las indicaciones e iniciar, en cuanto la normativa lo permita, los ensayos clínicos que permitan valorar su viabilidad y desarrollar el adiestramiento de los centros de aislamiento y de implantación.

Finalmente, para tener constancia de la actividad y resultados se propuso la creación de un Registro Español de Trasplantes de Páncreas e Islotes.

Conclusiones

Creemos que la aplicación en nuestro país de este consenso entre las diferentes sociedades científicas y grupos de trabajo ha significado un verdadero acicate para el desarrollo definitivo del trasplante pancreático; se ha pasado en tan sólo 5 años de una tasa de trasplantes de 1,2 a 2,3 por millón de habitantes. Al igual que ocurrió con el trasplante hepático que supuso un cambio de mentalidad en las hepatopatías y su orientación terapéutica, el trasplante de páncreas debe consolidarse como el procedimiento de elección en el paciente diabético seleccionado con las particularidades antes referidas en el capítulo de indicaciones. Por esto, como cirujanos y miembros de equipos comprometidos en el problema debemos felicitarnos por la iniciativa de la ONT y agradecer el esfuerzo de todos los profesionales implicados durante este proceso de discusión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Casanova D. Trasplante de páncreas en España: razones y soluciones para un viejo problema. *Cirugía Española*. 2001;69:527-30.
2. International Pancreas Transplant Registry (IPTR). 2008. Disponible en: <http://www.iptr.umn.edu/>.
3. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, Stratta RJ, Johnston TD, Waid TH, et al. Long term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:464-70.
4. Newsletter transplant (informe ONT sobre donación y trasplante) vol. 14, n.º 1, septiembre 2009. ont@msc.es.
5. Directiva europea sobre calidad y seguridad de células y tejidos. *Diario oficial de la Unión Europea*. 294/32 (ES) 21.10.2006.
6. Memoria actividades consejo interterritorial de salud. 2005. Disponible en: www.msc.es/.
7. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*. 2000;343:230-8.
8. Documento de consenso sobre trasplante de páncreas e islotes. ©Organización Nacional de Trasplantes, 2005. Grupo Aula Médica SL. Madrid ISBN: 84-7885-397-9.