

TRASPLANTE PÁNCREAS Y RIÑÓN EN CLÍNICA LAS CONDES

SIMULTANEOUS KIDNEY PANCREAS TRANSPLANT, CLÍNICA LAS CONDES EXPERIENCE

DR. MARIO FERRARIO B. (1), DRA. ANDREA ALBA G. (2), DR ALBERTO FIERRO C.(3), DR. ERWIN BUCKEL G. (1)

1. DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CLÍNICA LAS CONDES.
 2. DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, CLÍNICA LAS CONDES.
 3. DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA, CLÍNICA LAS CONDES.
- mferrario@clc.cl

RESUMEN

El trasplante combinado páncreas-riñón (TPR) para pacientes portadores de Diabetes Mellitus 1 con insuficiencia renal crónica terminal, ha demostrado ser la única terapia que permite alcanzar el estado de normoglicemia de manera estable, situación que lleva a una disminución de las complicaciones crónicas de la DM y mejora la expectativa y calidad de vida. En nuestro país la tasa de realización de este trasplante es aún muy baja, lo que se debe a factores asociados a la donación y a una insuficiente divulgación de los resultados nacionales.

Objetivo: Describir los resultados obtenidos por el equipo de trasplante de Clínica Las Condes en TPR desde el inicio del programa, en marzo 1994 a marzo 2009.

Método: Se recopiló la información de los 12 pacientes sometidos a TPR en nuestro centro entre 1994 y marzo 2009, analizando las variables con estadística descriptiva y la sobrevida con curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: La sobrevida actuarial de pacientes a 5 y 10 años fue de 75%. La sobrevida actuarial de páncreas fue 83% a los 5 y 10 años, y la de riñón 74% en los mismos periodos. Nueve pacientes presentan injertos funcionantes a marzo 2009, todos los cuales realizan una vida normal.

Discusión: Estos resultados son comparables a los presentados por centros extranjeros de prestigio internacional y se deben principalmente a avances en las técnicas quirúrgicas y de inmunosupresión. La baja tasa de complicaciones y alta sobrevida presentada refuerzan la necesidad de potenciar esta terapia en nuestro país.

Palabras clave: Trasplante páncreas - riñón, trasplante páncreas, trasplante renal, Diabetes Mellitus.

SUMMARY

Combined kidney-pancreas transplant (KPT) for patients with type 1 Diabetes Mellitus complicated with end stage renal disease has shown to be the best treatment to achieve a stable metabolic condition, which may lead to a decrease in chronic diabetes complications and improves quality of life and patient survival. In our country, the rate of this transplant is still very low, associated with donation issues and little knowledge of the results achieved by Chilean experience.

Objective: describe the results obtained by Clínica Las Condes transplant team in KPT, from the beginning of the program in March 1994 to March 2009.

Methods: Information of 12 patients undergoing KPT in our center from 1994 to march 2009, was collected and analyzed through descriptive statistics. Actuarial survival was calculated with Kaplan Meier formula.

Results: Patient survival was 75% at 5 and 10 years. Kidney transplant survival was 74% and pancreas survival was 83% in the same periods. Nine patients have functioning grafts, all of them living a normal life.

Discussion: These results are similar to those reported by foreign centers of international status and are due to advances in surgical techniques and immunosuppressive treatment. The low rate of complications and excellent survival presented in this article enforces the need to potentates this therapy in our country.

Keywords: Combined kidney-pancreas transplant, pancreas transplant, kidney transplant, Diabetes Mellitus.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) afecta a un 6% de la población, constituyendo a nivel mundial una de las tres primeras causas de morbimortalidad en el adulto (1). La DM es un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria y muerte de causa cardíaca, estimándose que el 80% de los diabéticos mueren por complicaciones arterioscleróticas. El daño renal terminal asociado de la DM es la complicación que más se asocia a deterioro de calidad y expectativa de vida del diabético. En nuestro medio cerca del 30% de la población que recibe tratamiento de diálisis tiene como enfermedad de base DM 1 o 2, registrándose el año 2009, 487 enfermos con DM1 en diálisis (4% del total de dializados) (1, 2). La hemodiálisis en pacientes diabéticos se asocia a una mortalidad de más del 50% en 4 años (2). Las otras complicaciones de la diabetes a largo plazo, tales como la neuropatía y retinopatía continúan progresando; el 10% de los DM serán sometidos a la amputación de algún miembro durante su existencia. La esperanza de vida después de los 55 años, es aproximadamente de 10 años, muy por debajo de una persona sana (3).

El trasplante de páncreas (TxP) es actualmente el único tratamiento que restablece el estado de normoglicemia, con una normalización a largo plazo de los niveles de hemoglobina glicosilada. El DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) ha demostrado claramente que un mejor control de la glicemia conlleva un menor número de complicaciones secundarias. Sin embargo, esto es a costa de un tratamiento insulínico intenso y un mayor número de reacciones adversas y episodios hipoglicémicos. Por consiguiente, hoy día está demostrado que el perfecto control del metabolismo de los hidratos de carbono y lipídico solo puede conseguirse con el TxP. El trasplante combinado de páncreas y riñón (TPR) busca resolver la insuficiencia renal y el déficit de insulina, mejorando así las expectativas de los pacientes con DM1 y daño renal. Si bien el tratamiento para la Insuficiencia renal crónica terminal asociada a DM es el trasplante renal, el TPR permite el control metabólico necesario para aminorar el daño crónico cardiovascular asociado a la DM, sin aumentar el riesgo quirúrgico. De hecho, en el registro de la United Network for Organ Sharing (UNOS), la supervivencia de los receptores de páncreas-riñón es comparable a la de los receptores de riñón solo. La normoglicemia alcanzada con el TPR es capaz de estabilizar las lesiones de retinopatía (o incluso de revertirlas si no son muy avanzadas) y de mejorar la neuropatía, previniendo el desarrollo de nefropatía en el injerto renal (4, 5). Así mismo, el TPR ha demostrado disminuir el riesgo de mortalidad a la mitad, al compararlo con DM en lista de espera en diálisis, con un RR 0,4 a 5 años de seguimiento (1). El primer trasplante de páncreas fue realizado en 1966 por Kelly y Lillemoen en la Universidad de Minnesota, con grandes desafíos y dificultades en inmunosupresión y drenaje exocrino del páncreas. Los resultados iniciales fueron desalentadores con supervivencia del injerto al año de 21%, debido a un gran número de complicaciones técnicas y a pérdidas por rechazo. Actualmente, son más de 10.000 los trasplantados a nivel mundial, con una supervivencia del injerto y del paciente al año del 80% y 90% respectivamente (3). En Chile, desde 1994 se han realizado 14 TPR, 12 de ellos en Clínica Las Condes. Esto da una tasa de TPR en Chile de sólo 0,06 por millón de habitantes (2), lo que

está fuertemente relacionado a una baja tasa de donación, criterios de aceptación del órgano limitados y desconocimiento de los médicos tratantes del beneficio y real indicación que tiene esta terapia en el manejo de la nefropatía diabética terminal y la DM en general.

El objetivo de este trabajo fue realizar un estudio descriptivo de la experiencia de Clínica Las Condes en TPR.

MATERIAL Y MÉTODO

Se recolectaron retrospectivamente los datos de 12 pacientes sometidos a TPR en Clínica Las Condes desde el inicio del programa en marzo 1994 a marzo 2009. Los pacientes, todos adultos, fueron ingresados según los protocolos de selección y estudio del donante y receptor aplicados en la práctica chilena.

Las variables analizadas fueron características demográficas y de condición clínica de la DM1 previo al trasplante, supervivencia actuarial de paciente y órgano, técnica quirúrgica de TPR, tipo de inmunosupresión, rechazo y condición clínica al término del período de observación. Para ello se aplicó estadística descriptiva y la supervivencia actuarial de pacientes y órganos se calcularon con fórmula de Kaplan y Meier.

RESULTADOS

El grupo de pacientes trasplantados estuvo conformado por 12 adultos, con edad promedio al momento del trasplante de 38 ± 9 años, distribución por género igual para ambos sexos y con un tiempo promedio de evolución de la DM 1 de $22 \pm 8,6$ años. El tiempo promedio de espera en diálisis fue de $10 \pm 6,8$ meses (Tabla 1).

El promedio de edad de los donantes fue de 26 ± 13 años, siendo 7 de ellos de género masculino. Los órganos de donantes cadavéricos fueron obtenidos en la misma institución en 4 casos.

El injerto renal fue abocado a vasos ilíacos izquierdos (arteria y vena) con anastomosis término lateral y el uréter implantado a vejiga con técnica antireflujo de Lich-Gregoir en todos los pacientes. El páncreas se abocó a vejiga en los primeros 7 casos y luego a íleon en los siguientes 5 pacientes. El tiempo promedio de isquemia fría (TIF) del páncreas fue en promedio de 5,6 horas, y el TIF del riñón de 7 horas (Tabla 2). El promedio de sensibilización pre trasplante medido con el PRA (anticuerpos preformados medida por técnica de citotoxicidad mediada por complemento) fue de 3,3%, con PRA máximo 27%. El promedio de mismatch HLA (MM) fue 4.3 (rango 3 a 6).

Los pacientes recibieron inducción con Timoglobulina en 5 casos, Alemtuzumab en 3 casos, y Basiliximab en 3 pacientes. Un receptor no recibió inducción. Todos los pacientes recibieron Metilprednisolona en dosis decrecientes. En el post operatorio, 5 receptores recibieron Ciclosporina y 7 Tacrolimus. El anticalcineurínico fue asociado a Azatioprina en 3 casos, a Micofenolato Mofetil en 8 receptores y a Sirolimus en 1 caso (Tabla 2).

TABLA 1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y DE LA DM 1 DE LOS RECEPTORES DE TPR

	Edad (años)	Género	Tiempo Hemodiálisis (meses)	Promedio Insulina /día (UI de Ins-NPH)	HbA1c	IMC	Péptido C (mg/dl)
1	33	F	9	23	9,6	23,4	0
2	33	M	12	10		20,7	
3	33	F	6	20	9,38	21,7	<0,2
4	26	M	4	20	10,9	21,5	<0,2
5	47	F	24	14	11	23,5	0,9
6	40	M	6	30	11,1	21,1	<0,5
7	47	F	7	22	8,2	15,4	0,3
8	39	M	11	30	12,6	21,5	<0,5
9	32	F	16	20	12	22,3	0,5
10	51	M	0	14	7,2	21,9	<0,5
11	47	M	5	55	18,9	29,4	0,04
12	24	F	18	12	9,6	20,9	0,5

F: femenino, M: masculino, HbA 1c: Hemoglobina glicosilada, IMC: índice de masa corporal.

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE DONANTE, RECEPTOR Y TRASPLANTE

	Donante		HLA MM ^a	Tiempo isquemia fría páncreas	Tiempo isquemia fría renal	PRA receptor ^æ (%)	Anastomosis páncreas	Diálisis Post tx	Inmunosupresión *
	Edad (años)	Género							
1	50	F	3	8	10	0	vejiga	No	Est/aza/CsA
2	36	M	5	6	8	8	vejiga	No	Est/aza/CsA
3	12	M	4	16	19	0	vejiga	No	Est/aza/CsA
4	34	F	5	10	12	5	vejiga	No	Est/MMF/CsA
5	14	M	4	4	5	0	vejiga	No	Est/MMF/FK
6	18	F	4	3	4	0	vejiga	No	Est/MMF/FK
7	25	M	5	5	3	0	vejiga	No	Est/Rapa/FK
8	10	M	4	4	3	0	vejiga	No	Est/MMF/FK
9	25	F	3	5	4	0	íleon	No	Est/MMF/FK
10	33	M	4	12	10	0	íleon	No	Est/MMF/FK
11	18	M	6	6	8	27	íleon	No	Est/MMF/FK
12	42	F	5	4	3	0	íleon	No	Est/MMF/FK

MM: mismatch; æ PRA: pannel reactive antibodies; *Inmunosupresion: Est: Esteroides, Aza: Azatioprina, CsA: Ciclosporina, MMF: Micofenolato, FK: Tacrolimus.

La sobrevida de pacientes fue de 75% a los 5 y 10 años. En el periodo de seguimiento fallecieron 3 pacientes: 1 caso por complicaciones vasculares severas y dos por complicaciones infecciosas, uno de ellos con función satisfactoria de ambos órganos.

La independencia de requerimientos de insulina se observó aproximadamente a los 30 minutos después de abrir la circulación de la arteria esplénica en todos los pacientes. Dos pacientes (17%) presentaron pérdida funcional de páncreas, un caso asociado a la pérdida de función renal por rechazo crónico 18 meses post trasplante y un caso con

pérdida funcional de páncreas asociado a disfunción renal y que perduró después de un segundo trasplante renal. La sobrevida actuarial de páncreas a los 5 y 10 años fue de 83%. El péptido C promedio como marcador de la producción de insulina del órgano trasplantado, en los años 1, 5, y 10 post trasplante fue: 4.3 ± 2.2 ng/ml, 3.4 ± 2.8 ng/ml y 9.3 ± 11.7 ng/ml, respectivamente.

No ocurrió ningún caso de función retardada del injerto renal, evaluada por el requerimiento de diálisis post trasplante precoz. En 15 años de observación, 3 pacientes retornaron a diálisis: un paciente por

nefropatía crónica del injerto ocurrida 12 años después del trasplante; 2 pacientes por rechazo crónico 12 y 18 meses post trasplante. En un receptor la función renal persistió hasta el fallecimiento 3 años post trasplante. La sobrevida actuarial del riñón en los años 5 y 10 fue de 74%. Los promedios de clearance de creatinina calculados en los años 1, 5 y 10 post trasplante han sido 63.8 ± 23 ml/min/m², 53.9 ± 16 ml/min/m², 35.5 ± 3 ml/min/m² respectivamente.

En el primer TPR se produjo una filtración irreparable de la anastomosis vascular arterial del riñón que obligó a la nefrectomía del injerto y el reemplazo por un segundo riñón del mismo donante. En un paciente la derivación a vejiga fue transformada en anastomosis pancreoileal cinco años post trasplante debido a la recurrencia de hematuria, uretritis y cistitis.

Un paciente perdió la función de ambos injertos 18 meses post trasplante, falleciendo 18 meses después de ingresado a diálisis a consecuencia de severo compromiso vascular sistémico asociado a obstrucción arterial progresiva, cardiopatía coronaria e insuficiencia cardiaca. Un segundo paciente sufrió 4 meses posterior al trasplante un infarto medular con paraplejía de extremidades inferiores y vejiga neurogénica. Este paciente falleció 3 años post trasplante por sepsis de focos urinario y escara sacra con los órganos funcionando. Una tercera paciente presentó disfunción de ambos órganos al año post trasplante

recibiendo un segundo injerto renal y posteriormente trasplante de islotes. La función renal del segundo injerto se mantuvo en niveles adecuados. El trasplante de islotes produjo normoglicemia y liberación de insulina por 12 meses. La evolución posterior se caracterizó por progresiva caquexia falleciendo a los 3 años y 6 meses desde el primer trasplante por una probable sepsis fúngica (Tabla 3).

Se presentaron 8 episodios de rechazo agudo, 3 pacientes se trataron solo con metilprednisolona, 2 sólo con Timoglobulina y 1 con metilprednisolona y OKT3. Dos pacientes presentaron rechazo agudo mediado por anticuerpos, confirmados con presencia de anticuerpos circulantes y C4d+ en biopsia renal. Se manejaron con Metilprednisolona, Plasmaféresis y Rituximab, en un caso asociado a Inmunoglobulina y en el otro a Timoglobulina endovenosa, con buena respuesta. En un paciente, el deterioro funcional renal tardío se debió a nefropatía crónica del injerto documentada por biopsia renal.

Un paciente requirió amputación a nivel de falanges de una extremidad inferior y otro paciente requirió amputación a nivel articular de una extremidad inferior. Un tercer paciente –ya descrito- tuvo un infarto medular a nivel lumbar, con secuela neurológica permanente.

En 9 de los 12 pacientes se produjeron las siguientes infecciones: ar-

TABLA 3. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TPR

	Año de TPR	Tiempo de seguimiento (años)	Pérdida páncreas (años post TRP)	Pérdida renal (años pos TRP)	Rechazo Agudo/ tratamiento	Condición actual del paciente	Causa pérdida o fallecimiento
1	1994	15	-	13	Celular/ Timog	Vivo/diálisis	Nefropatía cr del injerto
2	1994	3	2	1	Celular/ Esteroid	Fallece a los 3 años post trasplante.	Pérdida por rechazo. Fallece por cardiopatía y vasculopatía.
3	1995	14	-	-	Celular/ Esteroid- OKT3	Vivo	
4	1997	12	-	-	Celular/ Esteroid	Vivo	
5	2000	9	-	-	No	Vivo	
6	2001	3	3	3	Celular/ Esteroid	Fallece a los 3 años con órganos funcionando	Sepsis.
7	2001	3	2	1	Celular/ Timog	Fallece a los 3 años	Pérdida por rechazo. Fallece por sepsis.
8	2001	8	-	-	No	Vivo	
9	2004	5	-	-	Humoral/ Esteroid PPF -IgG-Ritux	Vivo	
10	2005	4	-	-	No	Vivo	
11	2006	3	-	-	No	Vivo	
12	2007	2	-	-	Humoral/ Esteroid-Timog-Ritux	Vivo	

tritis estafilocócica punto de partida catéter venoso, infección escara sacra de decúbito recurrente por *Pseudomona aeruginosa*, infección urinaria por *Cándida* en presencia de vejiga neurogénica parcial, criptococis intestinal, osteomielitis del calcáneo secundaria a micosis sistémica, onicomicosis en extremidades inferiores, mucormicosis sinusal. Se registraron 2 casos de infección por citomegalovirus, ambos tratados y curados. En 2 receptores se presentó un síndrome febril atribuido al anticuerpo Alemtuzumab después de descartar causas infecciosas: un caso respondió espontáneamente y otro caso requirió de terapia esteroideal mínima. No se presentaron enfermedades neoplásicas. Los 9 pacientes con función pancreática adecuada realizan sus actividades laborales en forma normal.

CONCLUSIONES

La experiencia de TPR en Clínica Las Condes muestra excelentes resultados en términos de sobrevida y calidad de vida post trasplante comparada con la permanencia en diálisis. Estos resultados son en todo similares a los reportados por grandes series a nivel mundial y obedecen a grandes avances en dos áreas; técnicas quirúrgicas y pautas de inmunosupresión (5, 7).

La modalidad quirúrgica del TPR actual utiliza el bloque duodeno-pancreático total con anastomosis intestinal, la que presenta menos complicaciones quirúrgicas e infecciosas que la derivación vesical y no

se ha relacionado con aumento en la tasa de rechazos. Por otro lado, los avances en las técnicas de extracción, preservación de órganos, y en anastomosis vasculares, han conducido a un menor número de pérdidas del injerto por estas causas (8, 9).

El segundo aspecto que ha mejorado los resultados del TPR son los adelantos en inmunosupresión. En los últimos años, el tacrolimus (FK 506) y el micofenolato mofetil (MMF) han reducido significativamente el riesgo de rechazo (34%) y han mejorado la función de ambos injertos a corto y largo plazo. Además, recientemente, se han introducido los anticuerpos monoclonales quimérico / humanizados anti-IL-2R y anti CD52 que parecen mejorar aún más los resultados. Así, el porcentaje de pérdidas del injerto por rechazo ha descendido al 2% para el SRP (10, 11).

Otros factores que tienen impacto en la supervivencia del injerto son la edad del donante (< 40 años), la edad del receptor (< 45 años) y la causa de muerte del donante (cerebrovascular vs traumática). Por tanto, es absolutamente necesario realizar una correcta selección tanto de los donantes como de los receptores para alcanzar resultados óptimos (11). Las complicaciones más severas en nuestro grupo provinieron de la enfermedad vascular sistémica de los sujetos con DM 1 trasplantados con TPR, lo que acentúa la trascendencia de los cuidados vasculares preventivos en esta población de pacientes, concepto válido para el periodo de diabetes previo y posterior a la complicación nefrológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poblete H. XXIX Cuenta de hemodiálisis crónica (HDC) en Chile. Sociedad Chilena de Nefrología. Agosto de 2009.
2. Sanhueza ME, Cotera A, Elgueta L y cols. Diabetes y hemodiálisis. Caracterización de una cohorte y seguimiento a cuatro años. *Rev Méd Chile* 2008;136: 279-286.
3. Andreoni KA, Brayman KL, Guidinger MK, Sommers CM and Sung RS. Kidney and Pancreas Transplantation in the United States, 1996-2005. *American Journal of Transplantation* 2007;7(Part 2):1359-1375.
4. Sollinger Lipshutz G, Wilkinson A. Pancreas-Kidney and Pancreas Transplantation for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 1015-1038.
5. White SA, Shaw J, Sutherland DE. Pancreas transplantation. *Lancet* 2009;373:1808-17.
6. Dean P, Kudva Y, Stegall M. Long-term benefits of pancreas transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2008,13:85-90.
7. Iwanaga Y, Sutherland D, Harmon J, Papas K. Pancreas preservation for pancreas and islet transplantation. *Curren Opinion in Organ Transplantation* 2008,13: 445-451.
8. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Signori S, Di Candio G, Amorese G, et al. Surgical techniques for pancreas transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2005,10:155 -168.
9. Kaufman D, Salvalaggio P. Immunosuppression for pancreas transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2005,10:169-175.
10. Singh R, Stratta R. Advances in immunosuppression for pancreas transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2008,13:79-84
11. Sutherland DE, Gruessner R, Dunn D, Matas A, Humar A, Kandaswamy R, Mauer SM, et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Annals of Surgery* 2001; 233(4): 463-501.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.