

Trasplante pancreático y tolerancia inmunológica

Hugo Mendieta-Zerón*

RESUMEN

La época moderna del trasplante pancreático empezó en 1987 con la introducción del esquema cuádruple de inmunosupresión con base en azatioprina, prednisona, y ciclosporina, más la globulina antilinfocítica, la globulina antitimocítica, o los anticuerpos monoclonales (OKT-3). Actualmente se ha incrementado el éxito con el trasplante pancreático, pero paradójicamente se ha creado alta dependencia del manejo inmunosupresor con sus efectos colaterales, como mielosupresión y nefrotoxicidad. Nuevas técnicas dejan entrever la posibilidad del desarrollo de la tolerancia como principal objetivo para aceptar trasplantes, y que esta tolerancia sustituya a la inmunosupresión que acarrea riesgos peligrosos incluso para la vida.

Palabras clave: Inmunosupresión, páncreas, tolerancia, trasplante.

ANTECEDENTES

Desde la descripción original de la técnica del trasplante pancreático en animales, como un trasplante pedicular en 1892, libre en 1913, y como un órgano vascularizado en 1927, han aparecido diversas modificaciones para el manejo de las secreciones exocrinas, así como en relación a las anastomosis vasculares, y de la función postrasplante con base en la terapia inmunosupresora.¹

Se han intentado distintas técnicas de trasplante simultáneo de páncreas con un segmento de duodeno.^{2,3} A fines del siglo XIX y principios del XX, se demostró la aceptable preservación del páncreas después de haber sido tratado el conducto con la simple ligadura del mismo;⁴ sin embargo, se presentan fallas debido a la presencia de numerosos conductos

ABSTRACT

Modern age of pancreatic transplants began in 1987, with the introduction of quadruple immunosuppressive therapy based on azathioprine, prednisone, cyclosporine, antilymphocytic globulin, antithymocytic globulin or monoclonal antibodies (OK-T3). Recently, successful outcomes have increased with the pancreatic transplant, however there is a high dependence to immunosuppressive therapy with its collateral effects such as myelosuppression and nephrotoxicity. New techniques are available that may help to develop tolerance, where the main objective is to succeed in all transplants by substituting immunosuppression and its dangerous, life-threatening side effects.

Key words: *Immunosuppression, pancreas, tolerance, transplant.*

pancreáticos accesorios. Entre otras técnicas se ha intentado el uso del neopreno para ocluir químicamente el conducto pancreático.⁵

En 1984,⁶ Calne describió el drenaje portal del páncreas trasplantado, mediante la colocación paratópica del trasplante. La posible ventaja de esta técnica para el éxito del trasplante fue la liberación más fisiológica de insulina, evitando el hiperinsulinismo y disminuyendo potencialmente la incidencia de lesiones arterioescleróticas y enfermedad coronaria atribuidas a éste.⁷

El inicio del uso de la ciclosporina, reportado en 1982, mejoró sustancialmente el manejo del rechazo del páncreas trasplantado.^{8,9} Se considera que la etapa contemporánea del trasplante pancreático empezó en 1987 con la introducción del esquema cuádruple de inmunosupresión con base en azatioprina, prednisona y ciclosporina, más la globulina antilinfocítica (ALG), la globulina antitimocítica (ATGam), o los anticuerpos monoclonales (OKT-3) que constituyó la terapia inmunosupresora convencional para el trasplante de páncreas.^{10,11}

La segunda causa de disfunción del páncreas trasplantado, después de la relacionada con el dre-

* Medicina Interna. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

Recibido para publicación: 10/03/03. Aceptado para publicación: 19/05/03.

Dirección para correspondencia: Dr. Hugo Mendieta Zerón
Felipe Villanueva Sur núm. 1209, Col. Rancho Dolores, 50170 Toluca,
Estado de México. Tel: 01-722-2176605. E-mail: mezh_74@yahoo.com

naje de las secreciones exocrinas, ha sido la que involucra las complicaciones trombóticas.^{12,13} Una de las principales razones de esto es el bajo flujo sanguíneo que tiene el páncreas. El manejo actual inmunosupresor controla el fenómeno inflamatorio del rechazo agudo o crónico, condicionante efectivo del fenómeno trombótico.¹⁴

El empleo de mejores métodos de inmunosupresión y las recientes soluciones de preservación han permitido disminuir significativamente la incidencia de trombosis, con lo cual, en el último lustro, la supervivencia del injerto ha llegado al 65% a dos años.¹⁵

Actualmente se ha incrementado el éxito con el trasplante pancreático; pero paradójicamente se ha creado alta dependencia del manejo inmunosupresor con sus efectos colaterales, como mielosupresión por azatioprina, nefrotoxicidad por ciclosporina y sangrado intestinal y perforación por esteroides. La ciclosporina y los esteroides también incrementan la presión arterial y alteran el perfil lipídico.¹⁶

INDICACIONES

El trasplante pancreático es una alternativa de tratamiento de la enfermedad diabética juvenil y es la única posibilidad potencial de control adecuado del complejo manejo del metabolismo de los carbohidratos, proporcionado por la secreción regular de las hormonas producidas por el páncreas endocrino, no exclusivamente a base de insulina. Lamentablemente, el momento de su ejecución se realiza en estadios tardíos de la enfermedad diabética, con lo que la posibilidad de la regresión de la polipatía es mínima. Cuando falla el trasplante, es necesario regresar al manejo insulínico.

Un trasplante pancreático exitoso es el único método que ha demostrado controlar en límites normales los niveles de hemoglobina glucosilada.¹⁷ Se ha demostrado que el trasplante pancreático mejora la neuropatía, incluyendo la velocidad de conducción nerviosa y los potenciales musculares evocados.¹⁸ También mejora la función colinérgica y adrenérgica, el vaciamiento gástrico, la calidad de vida¹⁹ y, aunque no hay mejoría en la retinopatía,²⁰ sí disminuye la progresión de estadios iniciales de la misma.

Para hacer el diagnóstico de rechazo del trasplante se tienen los siguientes criterios:²¹

- 25% de disminución de la amilasa urinaria.
- Aumento de 0.3 mg/dL de la creatinina sérica.
- Incremento de 30% del tripsinógeno sérico.
- Disminución de 20% del rango de desaparición de la glucosa, comparado con rangos previos.

El trasplante simultáneo de páncreas y riñón es una intervención en aumento como tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con falla renal en estadio final.²² Para pacientes diabéticos que sufren de uremia, el trasplante combinado de páncreas y riñón usualmente elimina la necesidad de dependencia de insulina y de diálisis, y tiene menor rechazo que el trasplante de páncreas solo; sin embargo, requiere de mayor inmunosupresión y, por lo tanto, involucra mayor riesgo de complicaciones.²³

TRASPLANTE DE ISLOTES PANCREÁTICOS Y DE CÉLULAS BETA

El empleo de las células de los islotes pancreáticos ha evolucionado de una fase experimental (que incluso ha demostrado que es posible el trasplante de islotes pancreáticos porcinos con un periodo de supervivencia de meses),²⁴ a una alternativa para pacientes altamente seleccionados que acepten los variables efectos que se tienen mediante esta técnica.^{25,26}

La identificación de membranas inmunoprotectoras biocompatibles no fue posible hasta el desarrollo de microcápsulas formuladas en alginato rico en ácido glucurónico.²⁷

Con base en estudios preclínicos, se ha estimado que una dosis terapéutica de islotes encapsulados sería de 20,000 por kilogramo, seis meses después de una dosis inicial de aproximadamente 10,000 islotes por kilogramo. Se registra la secreción de insulina a las 24 horas del trasplante de los islotes.

Con la mejoría en las técnicas de aislamiento y trasplante de células de los islotes pancreáticos se alcanzarán muchos de los beneficios de un trasplante pancreático, pero sin los riesgos quirúrgicos y de supresión inmunológica que conlleva éste.

Uno de los inconvenientes del trasplante de islotes pancreáticos es que generalmente se necesita más de

un donador para proveer la cantidad suficiente de islotes para alcanzar la independencia de la aplicación exógena de insulina. El número de islotes en el páncreas humano varía de 300 mil a 1.5 millones y, con las técnicas actuales, sólo 30 a 50% de los islotes se logran recuperar para trasplante.²⁸

Como alternativas al trasplante pancreático y al implante de células beta, y debido a los riesgos de hipoglucemia con la aplicación de insulina subcutánea, se han desarrollado bombas peritoneales programadas para la aplicación de insulina.²⁹

En todo caso, lo que se busca en los pacientes diabéticos es obtener un control estricto de los niveles de glucosa para prevenir las complicaciones micro y macrovasculares de acuerdo al *Diabetes Control and Complications Trial*.³⁰

SISTEMA INMUNE Y TOLERANCIA

Hacia 1900, Paul Ehrlich postuló que el sistema inmune adquiere un estado de tolerancia a los propios antígenos.³¹ Los trabajos subsecuentes, realizados a mediados del siglo XX por investigadores como Ray Owen,³² MacFarlane Burnet³³ y Peter Medawar,³⁴ establecieron los mecanismos básicos para el desarrollo de la tolerancia inmunológica.

Actualmente, los avances que se han alcanzado en el campo de la inmunología pueden ser el inicio para prevenir el rechazo de trasplantes de órganos con mayor eficiencia para evitar los efectos adversos de los distintos inmunosupresores que existen.

Se requiere la expresión de las moléculas clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés: *Major Histocompatibility Complex*) para la activación de linfocitos T por células presentadoras de antígenos en el marco de una respuesta inmune; también se requiere la expresión de estas moléculas para la selección del repertorio de células T durante la ontogenia del timo. En general, todos los genes del MHC clase II (HLA-DR, DQ y DP) son regulados globalmente. La expresión aberrante de estas moléculas se relaciona con enfermedades autoinmunes y con el rechazo a trasplantes.³⁵

La tolerancia se define como un estado de falta de respuesta inmunológica a los antígenos, pudiendo ser éstos propios o extraños. Los antígenos son reco-

nocidos por receptores específicos expresados en la superficie de células T y B.

La tolerancia resulta por uno de los siguientes mecanismos: a) delección clonal en la que el reconocimiento antigénico lleva a la activación de muerte inducida de linfocitos específicos; b) anergia cutánea, en la que los linfocitos no son muertos, sino que se anula su respuesta ante los antígenos reconocidos y c) supresión mediada por células T, en la que dichas células inhiben activamente una respuesta inmune ante un antígeno.

Los linfocitos inmaduros son más susceptibles de inducción de tolerancia que los linfocitos maduros, y la tolerancia se puede inducir en los primeros, ya sea central o periféricamente.

La tolerancia central se adquiere cuando los linfocitos inmaduros encuentran antígenos en los órganos que generan estas células: el timo (células T) y la médula ósea (células B).

Las células T reconocen antígenos que han sido procesados en péptidos y presentados en un complejo con las moléculas del MHC. Por lo tanto, las células T deben ser capaces de reconocer el propio MHC. Esta capacidad de discernir entre lo propio y lo extraño toma lugar en el timo.

Las células T que reconocen el MHC propio se someten a un proceso de selección positiva o negativa.

La tolerancia periférica se alcanza de tres maneras diferentes. La más común es la falla de células T con receptores de baja afinidad de reconocer autoantígenos en la periferia. La falla en respuesta a un antígeno propio podría simplemente reflejar una afinidad que está debajo del umbral de activación para la célula T.

Las células T con alta afinidad para antígenos propios pueden permanecer en estado inactivo si el autoantígeno es secuestrado de las células inmunológicas efectoras.

Un segundo mecanismo de tolerancia periférica se debe a la eliminación de células T autorreactivas por apoptosis. Este proceso es análogo al de delección clonal en el timo.

Un tercer mecanismo de tolerancia periférica se explica por la adquisición de anergia después de la unión del complejo con el receptor de célula T.³⁶ El mecanismo más extensamente caracterizado de este proceso ocurre cuando hay unión con el receptor de la célula T en ausencia de coestimulación.

El bloqueo de las señales de coestimulación por anticuerpos monoclonales o antagonistas recombinantes de los receptores confiere una supresión inmunológica potente que permite la aceptación de trasplantes de piel, corazón, y páncreas en roedores.³⁷

Las células T CD4⁺ y CD25⁺ pueden suprimir la enfermedad de injerto contra huésped en alotrasplantes, y pueden prevenir enfermedades autoinmunes en diferentes modelos animales.³⁸ Consecuentemente, estas células probablemente jueguen un papel importante en mantener la tolerancia periférica a los propios antígenos.

Un acercamiento para evitar la inmunosupresión es promover la tolerancia del trasplante con nuevas técnicas, por ejemplo, la reportada por Posselt y colaboradores, de desarrollar la falta de respuesta específica a una donación por medio del trasplante intratímico de islotes.³⁹

Las últimas técnicas dejan entrever la posibilidad del desarrollo de la tolerancia como principal objetivo para aceptar trasplantes, y que esta tolerancia sustituya a la inmunosupresión que acarrea riesgos peligrosos incluso para la vida.

En una época en la que se ha llegado a los límites de las conductas científica y ética al proponer incluso la obtención de órganos a partir de fetos humanos, una opción permisible sería desarrollar en el periodo intrauterino, considerando la ontogenia del timo, la tolerancia a un "pool" de antígenos determinados por el MHC, de tal forma los seres humanos sean capaces de aceptar órganos con mayores posibilidades de éxito.

BIBLIOGRAFÍA

- Toledo-Pereyra LH, Rodríguez QFJ. Evolución histórica de las técnicas quirúrgicas del trasplante de páncreas. *Gac Med Mex* 1994; 130 (6): 487-494.
- Houssay BA. Technique de la greffe pancreaticoduodenale an cou. *Cr Soc Biol* 1929; 100: 138-140.
- Dubnard JM, Sutherland DER. Introduction and history of pancreatic transplantation. *International handbook of pancreas transplantation*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1989; 1-11.
- Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922; 7: 251-266.
- Dubnard JM, Traeger J, Neyra P et al. A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: Trials in dogs and in man. *Surgery* 1978; 84: 633-639.
- Calne RY. Paratopic segmental pancreas grafting: A new technique with portal venous drainage. *Lancet* 1984; 1: 595-597.
- Ishitani MB, Rosenlof LK, Hanks JB, Pruett TL. Successful paratopic pancreas transplantation: A report of three cases with venous portal drainage and enteric exocrine drainage. *Clin Transplant* 1993; 7: 28-32.
- Calne RY, White DJG. The use of cyclosporin a in clinical organ grafting. *Ann Surg* 1982; 196: 330-337.
- Toledo-Pereyra LH. Pancreatic transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 157: 49-56.
- Lopez-Rangel J, Xavier R, Toledo-Pereyra LH. Strategies in the immunosuppressive management of the combined kidney-pancreas transplant patient. A current perspective. *Transplantation* 1992; 3: 30-33.
- López Rangel J, Xavier R, Toledo-Pereyra LH, Chousleb A. Inmunosupresión en el trasplante simultáneo de riñón-páncreas. *Cir Cir* 1991; 58: 199-203.
- Du Toit DF, Reece-Smith H, Mc Shane Pet et al. A successful technique of segmental pancreatic autotransplantation in the dog. *Transplantation* 1981; 31: 395-396.
- Dubnard JM, Martin X, Camozzi L, Sanseverino R. Segmental pancreatic transplantation with ductal filling by polymer injection. In: *Pancreatic transplantation*. Groth CG (ed). Philadelphia: WB Saunders, 1988; 154-168.
- Ozaki CF, Stratta RJ, Taylor RJ et al. Surgical complications in solitary pancreas and combined pancreas-kidney transplantation. *Am J Surg* 1992; 164: 546-551.
- Najarian JS. Landmarks in clinical pancreatic transplantation. In: *Pancreatic transplantation*. Groth CG (ed). Philadelphia: WB Saunders, 1988; 15-19.
- Remuzzi G, Ruggenti P, Mauer SM. Pancreas and kidney/pancreas transplants: Experimental medicine or real improvement? *Lancet* 1994; 343: 2731.
- Morel GD, Goetz F, Moudry-Munns K et al. Serial glycosylated hemoglobin levels in diabetic recipients of pancreatic transplants. *Transplant Proceed* 1990; 22: 649-650.
- Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC et al. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1031-1037.
- Nakache R, Tyden G, Groth CG. Quality of life in diabetic patients after combined pancreas-kidney or kidney transplantation. *Diabetes* 1989; 38 (suppl 1): 40-42.
- Ramsey RC, Goetz FC, Sutherland DER et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 208-214.
- Hughes CB, Grewal HP, Shokouh-Amiri MH, Gaber AO. Solid organ pancreas transplantation: A review of the current status and report of one institution's experience. *Am Surgeon* 1994; 60: 669-673.
- Kuo PC, Shaffer D, Madras P, Sahyoun AI, Monaco AP. Retroperitoneal renal and intraperitoneal pancreatic transplantation. *J Am Coll Surg* 1979; 349-350.
- Remuzzi G, Ruggenti P, Mauer SM. Pancreas and kidney/pancreas transplants: experimental medicine or real improvement?. *Lancet* 1994; 343: 27-31.
- Groth CG, Korsgren O, Tibell A, Tollemar J, Möller E et al. Transplantation of porcine fetal pancreas to diabetic patients. *Lancet* 1994; 344: 1402-1404.
- Ballinger WF, Lacy PE. Transplantation of intact pancreatic islets in rats. *Surgery* 1972; 72: 175-186.
- Gray DWR, Morris PJ. Transplantation of isolated pancreatic islets. In: *Pancreatic transplantation*. Groth CG (ed). Philadelphia: WB Saunders, 1988; 363-390.

27. Soon-Shiong P, Heintz RE, Merideth N, Yao QX, Yao Z, Zheng T et al. Insulin independence in a type 1 diabetic patient after encapsulated islet transplantation. *Lancet* 1994; 343: 950-951.
28. Toso C, Oberholzer J, Ris F, Triponez F, Bucher P et al. Factors affecting human islet of Langerhans isolation yields. *Transplant Proceed* 2002; 34: 826-827.
29. Broussolle C, Jeandidier N, Hanairé-Broutin H. French multicentre experience of implantable insulin pumps. *Lancet* 1994; 343: 514-515.
30. 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: 977-986.
31. Ehrlich P, Morgenroth J. On haemolysis: Third communication. *Berlin Klin Wochenschr* 1900; 37: 343.
32. Owen R. Immunogenetic consequences of vascular anastomosis between bovine twins. *Science* 1945; 102: 400.
33. Burnet F. Clonal selection theory, a modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Aust J Sci* 1957; 20: 67.
34. Billingham R, Brent L, Medawar P. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 1953; 172: 603.
35. Mach B. MHC Class II regulation-Lessons from a disease. *N Engl J Med* 1995; 332 (2): 120-122.
36. Lechler R, Chai JG, Marelli-Berg F et al. T-cell anergy and peripheral T-cell tolerance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356: 625.
37. Yu X, Carpenter P, Anasetti C. Advances in transplantation tolerance. *Lancet* 2001; 357: 1959.
38. Schevach EM. Certified professionals: CD4(+)CD25(+) suppressor T cells. *J Exp Med* 2001; 193: F41.
39. Posselt AM, Barker CF, Tomaszewski JE et al. Induction of donor-specific unresponsiveness by intrathymic islet transplantation. *Science* 1990; 249: 1293-1295.

Premio Nobel de Medicina 1969

Max Delbrück
Alfred Day Hershey
Salvador Edward Luria

Alfred Day Hershey (1908-1997). Nació el 4 de diciembre de 1908 en Owosso, Michigan. Realizó sus estudios en el *Michigan State College* y recibió el doctorado en ciencias de la Universidad de Chicago en 1967. De 1934 a 1950, se dedicó a la enseñanza e investigación en el Departamento de Bacteriología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington. En 1950, pasó a ser parte del Departamento de Genética del Instituto Carnegie de Washington y, en 1962, fue nombrado director de la Unidad de Investigación Genética de ese mismo instituto. Recibió el Premio Nobel en 1969 por sus descubrimientos acerca de los mecanismos de replicación y la estructura genética de los virus. Falleció en 1997.