

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Presente y futuro del trasplante de islotes pancreáticos, un tratamiento innovador para la diabetes tipo 1

Angie Sabogal¹, Luz A. Casas², Luis G. Arango³, Karen Feriz², Guillermo Guzmán³, Óscar Gutiérrez⁴, Carlos Durán⁵, Alejandra Jerez⁶, Óscar Serrano⁷, Luis Caicedo⁷ y Gabriel J. Echeverri⁷

¹ Médica Rural, Ingeniera Biomédica, Centro para la investigación en cirugía avanzada y trasplantes (CICAT), Universidad ICESI, Fundación Valle del Lili, Escuela de Medicina, Cali, Colombia.

² Médica, especialista en Medicina Interna y Endocrinología, Fundación Valle del Lili, Escuela de Medicina, Universidad ICESI, Cali, Colombia.

³ Médico, especialista en Medicina Interna y Endocrinología, Fundación Valle del Lili, Escuela de Medicina, Universidad ICESI, Cali, Colombia.

⁴ Médico, especialista en Medicina Interna, maestría en Farmacología, Universidad del Valle, Escuela de Medicina, Cali, Colombia.

⁵ Médico, especialista en Medicina Interna y Nefrología, Fundación Valle del Lili, Escuela de Medicina, Cali, Colombia.

⁶ Médica, Universidad ICESI, Fundación Valle del Lili, Escuela de Medicina, Cali, Colombia.

⁷ Médico, especialista en Cirugía de Trasplante de Órganos Abdominales, Fundación Valle del Lili, Escuela de Medicina, CICAT, Universidad ICESI, Cali, Colombia.

Autor para correspondencia:

Dr. Gabriel Jaime Echeverri J. MD,

Cirujano hepatobiliar y de trasplantes

Fundación Valle del Lili

Universidad ICESI

Email: gjecheverri@icesi.edu.co

Introducción

El trasplante de islotes pancreáticos (TI*) se ha convertido en una opción terapéutica prometedora para algunos pacientes diabéticos con historia de hipoglicemia frecuentemente no percibida y labilidad glicémica severa⁽¹⁾. A pesar de ser un procedimiento relativamente joven en el área de trasplante de órganos y células, en las dos últimas décadas el TI pasó de ser una curiosidad quirúrgica en el área de trasplantes a posicionarse como una realidad terapéutica. Esto gracias al desarrollo de novedosos protocolos de TI que proponen una nueva terapia de inmunosupresión, preparación de islotes de alta calidad, recepción de tejido proveniente de múltiples donantes y selección cuidadosa de candidatos para trasplante⁽²⁾.

Los principales avances obtenidos en la década pasada en el TI fueron introducidos por el Protocolo de Edmonton en el año 2000⁽³⁾, el cual incluyó varias modificaciones, entre ellas el uso de un esquema de inmunosupresión libre de corticoesteroides y una masa de trasplante de 11.000 IE/kg (IE: islotes equivalentes), mejorando significativamente los resultados hasta entonces obtenidos en pacientes sometidos a TI. De los datos evaluados

en los 65 pacientes sometidos a TI bajo este protocolo, se destaca que la mayoría logró independencia de la insulina durante el primer año y mejoría en la inestabilidad glicémica a los cinco años postrasplante. Sin embargo, sólo 7,5% de los pacientes adquirieron independencia de la insulina luego de cinco años⁽⁴⁾.

Estos resultados permitieron revelar el TI al ámbito científico como un campo investigativo promisorio, con grandes necesidades de avances futuros para conseguir una preservación de la función de los islotes trasplantados a largo plazo⁽⁴⁾, lo que promovió ampliamente la investigación sobre el tema y la creación de centros especializados desde entonces alrededor del mundo.

La habilidad de los receptores de TI para lograr y mantener independencia de la insulina varía entre los centros de trasplante y es influenciada por factores tanto del donante como del receptor^(5,6). Según los últimos reportes, la independencia de la insulina puede ser alcanzada en la mayoría de los receptores, pero a menudo requieren de dos o más procedimientos de trasplante; además la independencia no es a largo plazo.

De acuerdo con el séptimo reporte anual del CITR* (*Collaborative Islet Transplant Registry*) sobre la actividad mundial de TI con aloinjerto, en el año 2010 se registraron 571 receptores que recibieron 1.072 infusiones de islotes provenientes de 1.187 donantes. El 66% de los procedimientos de TI fueron realizados en Norteamérica; el resto en Europa y Australia. De los receptores, 31% recibió una única infusión de islotes, 47% recibió dos, 20% recibió tres y tan solo 2% recibió de cuatro a seis infusiones⁽⁷⁾.

La independencia de la insulina se reduce con el tiempo, de aproximadamente 70% al año del trasplante a aproximadamente 10% a los cinco años⁽⁸⁾. No obstante, pese a que la mayoría de pacientes no logran mantenerse independientes de la insulina, sí se benefician de una mayor estabilidad de la glucosa en sangre como resultado del trasplante, cuyo funcionamiento se confirma por una secreción sostenida de péptido C y reducción de los requerimientos de insulina exógena⁽⁵⁾. Adicionalmente, algunos estudios pequeños y a corto plazo sugieren estabilización de la patología microvascular como la retinopatía y la neuropatía⁽⁹⁾. Los resultados sobre desenlaces renales son variados; sin embargo, reportes recientes sugieren que la tasa de ultrafiltración glomerular alcanzada no difiere significativamente de la observada en población no diabética^(10,11). Inclusive se ha encontrado que el TI mejora la calidad

*Por sus iniciales en inglés

de vida, por reducción de eventos de hipoglicemia severa y la disminución del uso de insulina exógena⁽¹²⁾, aunque puede tener un impacto negativo a causa de los efectos adversos de los medicamentos inmunosupresores requeridos⁽¹³⁾.

Es relevante destacar que, aunque la investigación sobre el trasplante de páncreas (TP) es mucho más madura y este procedimiento ha demostrado beneficios a largo plazo, también implica gran morbilidad y mortalidad quirúrgica para los pacientes, principal razón por la que ha crecido el interés por el TI como una nueva opción terapéutica, debido a su seguridad quirúrgica, mayor que la del TP⁽¹⁴⁾. En este contexto, al comparar el TP y el TI, ambos requieren de inmunosupresión a largo término, la cual está asociada a varios riesgos y efectos adversos (EA). Sin embargo, es imprescindible indicar que los EA generalmente son moderados y se solucionan con ajustes en las dosis o cambio de la medicación. Y aunque se reportan infecciones que ponen en peligro la vida y malignidades asociadas con la inmunosupresión, son poco frecuentes. Por lo tanto, los riesgos frente a las ventajas pueden adquirir menor peso al analizar cuidadosamente los posibles beneficios del TI frente al TP en pacientes seleccionados⁽¹³⁾.

El alotrasplante de islotes consiste básicamente en infusiones de islotes aislados de páncreas cadavéricos, suministrados a través de la vena porta hacia el hígado, ya sea solo o en asociación con trasplante renal. Cuando el TI es exitoso, se logra normoglicemia con reducción o eliminación de la hipoglicemia, por encima de lo que se puede lograr con el *gold standard* de terapia médica, las inyecciones de insulina o incluso con la terapia con bomba de insulina^(8,15).

Por las razones aducidas, el TI tiene gran impacto social y económico, más si se tiene en cuenta que alrededor de 382 millones de personas en el mundo sufren de diabetes⁽¹⁶⁾. La prevalencia de diabetes mellitus tipo 1 es el 5% de todos los casos de diabetes en los Estados Unidos⁽¹⁷⁾. En Colombia, la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 es de 3-4 por 100.000 niños menores de 15 años y la prevalencia se estima en un 0,07%⁽¹⁸⁾. Esta patología está ligada a una considerable carga económica sobre los pacientes y sistemas de salud. Se estima que más de 10% de la inversión global en salud es destinada a gastos relacionados directamente con la diabetes. A su vez, 90% de esta inversión está representada por diabetes tipo 2, lo que sugiere que hay que enfatizar más en los esfuerzos encaminados a la prevención y al tratamiento temprano de esta patología en todas sus formas⁽¹⁹⁾.

Adicionalmente, aunque el paradigma actual en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 está basado en la terapia intensiva con insulina, ésta es de difícil adherencia, costosa e incrementa los eventos de hipoglicemia severa, los cuales a su vez ocasionan secuelas cardiovasculares y/o cognitivas indeseadas. Todo ello provoca además efectos negativos en la autoestima y el funcionamiento social de los pacientes⁽²⁰⁾. A pesar de la mejora constante de la calidad de la atención de la dia-

betes, por ahora pensar en una curación real no es factible y los pacientes se encuentran enfrentados a graves complicaciones.

En consecuencia, el TI ha adquirido gran importancia como opción terapéutica por encima de los tratamientos usados tradicionalmente en pacientes diabéticos con control complicado de la glicemia. Por lo cual, la presente revisión pretende exponer un recuento histórico, el estado actual, los avances realizados y los retos futuros en el proceso de implementación e investigación del TI.

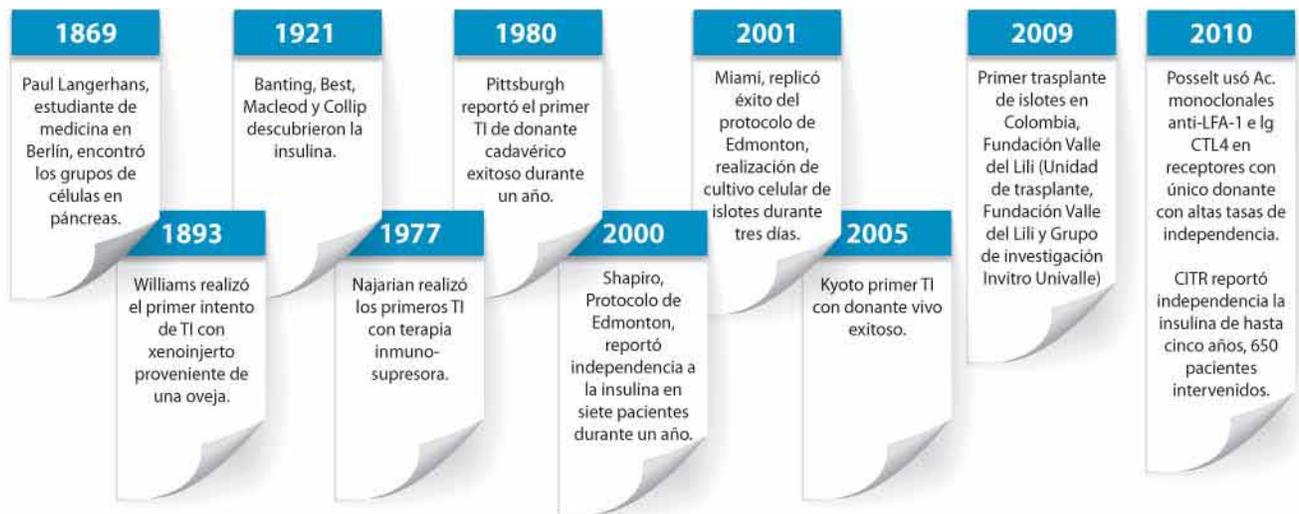
Historia del trasplante de islotes

Paul Langerhans (1869) identificó los islotes pancreáticos, describiéndolos como islotes discretos o islotes rodeados por tejido exocrino. El primer intento de TI fue desarrollado por el Dr. Watson-Williams hace 100 años en el *BRI (Bristol Royal Infirmary)* de Inglaterra, en un joven moribundo de 15 años a causa de una cetoacidosis diabética no controlada, en quien se implantó un xenoinjerto proveniente de una oveja. Aunque hubo una mejoría temporal en el control de la glucosa antes del fallecimiento, el injerto seguramente se hubiera perdido por la falta de inmunosupresión⁽²¹⁾. Los primeros TI con aloinjertos que incluyeron terapia inmunosupresora fueron reportados por Najarian en 1977⁽²²⁾. Pero sólo hasta 1980 fue reportado un TI exitoso, el cual se mantuvo durante un año, y fue realizado con una técnica de purificación de islotes provenientes de un donante cadavérico. Posteriormente, en el año 2000, Shapiro reportó TI con un desenlace 100% exitoso en siete pacientes. Los buenos resultados obtenidos estuvieron relacionados con la modificación de las indicaciones terapéuticas del TI sugeridas por el Protocolo de Edmonton que, en general, propuso: el uso de sirolimus y tacrolimus, evitando el uso de corticoides como inmunosupresión, restricción en el peso del receptor y múltiples infusiones de islotes provenientes de diferentes donantes, obteniendo un número mayor de IE (islotes equivalentes) que aumenten la posibilidad de independencia de la insulina⁽³⁾.

Con base en los prometedores resultados obtenidos con el protocolo Edmonton se han constituido nuevos programas de investigación en trasplante de islotes, de esta forma el número de trasplantes se ha incrementado significativamente en los últimos años (**figura 1**). Sin embargo, la independencia de la insulina no perdura en el tiempo, aunque la mayoría de pacientes son controlados con dosis bajas de insulina, disminuyendo así el riesgo de recurrencia de hipoglicemia durante tres a cinco años postrasplante. Alrededor de 25% de los pacientes requieren una nueva infusión de islotes postrasplante al segundo o tercer año⁽¹⁾.

De acuerdo con el reporte de los CITER, los resultados son cada vez mejores, y se destaca que la prevalencia de eventos de hipoglicemia severa disminuye dramáticamente en los pacientes sometidos a TI, además de que presentan una mejoría sustancial de los niveles de HbA1c. En los reportes más recientes

Figura 1. Línea del tiempo de los eventos determinantes en el desarrollo del trasplante de islotes



se destaca que en su mayoría los pacientes presentaron una HbA1c <6,5% y la ausencia de episodios de hipoglicemia severa pasó de 2% preinfusión a 51-60% a un año posinfusión⁽⁷⁾.

Los esfuerzos actuales están encaminados en gran parte a mejorar la efectividad del TI, en aspectos como falla del injerto, técnica quirúrgica del trasplante y lugar de implantación del injerto. En cuanto a la eficiencia del TI se está trabajando arduamente para evitar la pérdida a largo plazo de la independencia de la insulina en los pacientes. Se ha encontrado una relación directa entre la respuesta inflamatoria denominada reacción inflamatoria instantánea mediada por sangre (IB-MIR*) y la gran pérdida de islotes que ocurre después de la infusión. Dicha respuesta inflamatoria inicia con la activación del complemento y la cascada de la coagulación, que lleva a formación de coágulos e infiltración de leucocitos en los islotes, comprometiendo la integridad del injerto y causando su eventual destrucción.

Este daño inicial y la posterior reacción de rechazo de trasplante ocasionan falla temprana de los islotes y traen como consecuencia periodos cortos de independencia de la insulina. Para evitarlo se están desarrollando varias propuestas, entre las cuales están: heparinización peritrasplante, tratamiento inmunosupresor más potente, desarrollo de biotejidos que encapsulen el injerto, xenoinjertos, cultivos celulares de islotes de Langerhans y protocolos de aislamientos del injerto más avanzados⁽²³⁾.

A pesar de que hasta el momento no se ha conseguido independencia de la insulina a largo plazo en pacientes sometidos a TI, es innegable su desarrollo como tratamiento médico-quirúrgico y la evolución investigativa de la última década, que ocasionó el paso de una independencia de la insulina no mayor a un año reportada en los estudios de Shapiro et. al, en el 2000, a la independencia de la insulina de cinco años reportada en publicaciones recientes. Esto revela que la brecha

entre TP y TI cada vez es más estrecha, y el establecimiento del TI como una opción terapéutica real está cercano⁽¹⁹⁾.

Estado actual

Para entender el desarrollo experimental en el área de TI, primero definiremos algunos conceptos. En cuanto a los criterios del seguimiento experimental de los pacientes sometidos a TI, se ha definido que la independencia total de la insulina se obtiene cuando los pacientes presentan adecuado control de la glicemia sin uso de insulina exógena. El adecuado funcionamiento del injerto de islotes se definió como un nivel de péptido-C en sangre >0,3 ng/ml e independencia total de la insulina. El estado parcial del injerto está definido como un nivel de péptido-C en sangre de >0,3 ng/ml y requerimiento de insulina exógena. La pérdida del injerto es definida por el incremento del péptido-C pero seguido de un decrecimiento <0,3 ng/mL y suplencia total con insulina⁽²⁴⁾.

En la actualidad, el TI que más se está realizando en el mundo es el aloinjerto de islotes en diabéticos tipo 1 (**tabla 1**). Los pacientes seleccionados para TI generalmente se encuentran en tratamiento con terapia intensiva con insulina, pese a lo cual presentan mal control metabólico (**tabla 2**). Aunque según el reporte del DCCT* (*Diabetes Control and Complications Trial*), la terapia intensiva con insulina mejora la HbA1c, reduce el riesgo de retinopatía en 76% y de neuropatía en 50%, los pacientes tienen un alto riesgo de sufrir episodios de hipoglicemia severa^(1,2), por lo cual el TI se destaca como una terapia alternativa para estos pacientes, ya que evita el riesgo de una cirugía mayor como el TP.

A pesar de que la mayoría de pacientes no logran independencia de la insulina a largo plazo al ser sometidos a TI, existe fuerte evidencia que indica que el TI tiene un impacto similar al

Tabla 1. Tipos de trasplantes clínicos de islotes⁽²¹⁾

Autoinjerto de islotes en pacientes bajo total o casi total pancreatectomía
Aloinjerto de islotes posterior a pancreatectomía total
Aloinjerto de islotes en diabéticos tipo 1
Aloinjerto de islotes fetales o xenoinjerto en diabéticos tipo 1
Aloinjerto de islotes en diabéticos tipo 2

Tabla 2. Características del paciente con indicaciones de TI⁽²¹⁾

<ul style="list-style-type: none"> • Menores de 60 años • Sensibilidad a la insulina con diagnóstico previo de diabetes tipo 1 • Control de glicemia en sangre altamente inestable a pesar de un régimen de insulina óptimo (labilidad glicémica severa)
Pobre reconocimiento de hipoglicemia subjetiva
<ul style="list-style-type: none"> • Episodios recurrentes, frecuentes y severos de hipoglicemia • Péptido C negativo < 0,3 ng/mL • Índice de masa corporal < 30 kg/m² • Niveles plasmáticos de HbA1c < 10% • Presión arterial < 160/100 mmHg • Sin evidencia de infarto de miocardio en los seis meses previos al procedimiento • Sin evidencia angiográfica de enfermedad coronaria no tratable • Sin historia reciente de malignidad • Sin infección activa • Fracción de eyección ventricular izquierda > 30% reportada con ecocardiograma • Proteinuria macroscópica < 300 mg/24 h • Tasa de filtración glomerular (TFG) > 80 (hombres) / > 70 (mujeres) mL/min/1.73m² • Retinopatía proliferativa clínicamente estable • Panel de anticuerpos reactivos (PRA) < 20% • Pacientes con trasplante renal previo

del tratamiento médico para revertir y estabilizar complicaciones secundarias en el paciente diabético. En un estudio de cohorte, prospectivo, cruzado, del grupo de Vancouver, el impacto del TI es comparable con la mejor terapia médica (incluyendo la terapia intensiva con insulina, el adecuado control de la presión arterial y de la dislipidemia)⁽²³⁾. Thomson et al., recientemente demostraron que el TI, en comparación con el grupo de tratamiento médico intensivo, es un factor protector de la tasa de filtración glomerular y reduce las complicaciones microvasculares, entre ellas la progresión de la retinopatía. Adicionalmente, se observó una mejoría no significativa estadísticamente en la velocidad de la conducción nerviosa posterior al trasplante de islotes⁽²⁵⁾.

De hecho, según los reportes mundiales, los resultados son cada vez mejores. Según los estudios, la independencia de la insulina tres años postrasplante mejoró de 27% en la era tem-

prana (1999-2002, n=214) a 37% en la era media (2003-2006 n=255) y a 44% en la era más reciente (2007-2010, n=208; P=0,006 para los años por era, P=0,01 para cada era). El péptido C de 0,3 ng/mL, indicativo de la función del injerto, se mantiene más tiempo en la era reciente (P=0,001). La estabilización rápida de la glucosa en sangre también mejoró en la era reciente. Adicionalmente, existe una reducción modesta de la ocurrencia de EA. La tasa de reinfusión de islotes es más baja: 48% para el primer año, en el periodo comprendido entre 2007-2010 vs. 60-65% en el periodo de 1999-2006 (P=0,01)⁽⁶⁾.

Aunque la tasa de reinfusión de islotes ha disminuido, sigue siendo alta como consecuencia del rechazo del injerto; es decir, el problema del rechazo persiste y el requerimiento de múltiples infusiones es un agravante. Hasta el momento, se sabe que la sensibilización a la exposición del HLA está determinada por la presencia de anticuerpos anti-HLA clase I en el receptor. El panel de anticuerpos reactivos (PRA) realizado antes de la infusión de islotes y al primer año y a los seis años post-TI está directamente correlacionado con el aumento o la disminución de la falla del injerto de islotes. El número acumulado de alelos HLA reactivos se incrementa con cada infusión de islotes adicional; se reporta que, la mediana de tres por una sola infusión se incrementa a nueve por tres infusiones. El PRA pre-TI no predice la falla del injerto de islotes. Sin embargo, el desarrollo de PRA >20 % post-TI está asociado con el incremento de 3 a 6 veces (p<0,001) del *hazard ratio* (HR) de falla del injerto. Pacientes con pérdida completa del injerto que discontinuaron la inmunosupresión tienen un HR significativo de PRA ≥ 20% en comparación con aquellos pacientes con injertos funcionales que también mantienen la inmunosupresión⁽²⁶⁾.

La exposición repetitiva del HLA clase I del donante y el receptor para encontrar mayor compatibilidad en la segunda o tercera infusión de islotes resulta en una frecuencia menor de desarrollo de anticuerpos HLA clase I *de novo*, cuando se compara con el incremento de la sensibilidad al HLA del donante en los casos donde no se realizaron pruebas de compatibilidad previa. El desarrollo de anticuerpos de HLA clase I durante la inmunosupresión está asociado con falla del injerto. El riesgo de sensibilización puede ser reducido con la minimización del número de donantes usados por receptor y en ausencia de un donador compatible específico, se debe repetir la prueba de compatibilidad de HLA clase I con cada infusión subsecuente de islotes⁽²⁶⁾.

En este sentido ocurrió un gran avance desde el 2000 con el desarrollo del protocolo de Edmonton, en el cual la abolición de los esteroides, la inducción con anticuerpos anti-IL-2RI, el uso de altas dosis de rapamicina y bajas dosis de inhibidores de la calcineurina trajeron como consecuencia mayor supervivencia del injerto. Posteriormente, usando el régimen terapéutico original del protocolo de Edmonton, el grupo de la Universidad de Lille demostró que además de la terapia inmu-

nosupresora, la función primaria del injerto es determinante de su función a largo término. Encontraron que la función óptima del injerto primario está asociada con una supervivencia prolongada del injerto y mejor control metabólico⁽¹⁵⁾. El objetivo del grupo de Lille consistió en conseguir la función óptima del injerto lo más rápido posible, realizando dos o tres infusiones de islotes de forma secuencial los primeros tres meses. En esta cohorte de 14 sujetos, seguidos en promedio durante 3,3 años, 11 (78,5%) de los pacientes consiguieron una función primaria óptima del injerto y estuvieron libres de insulina, en comparación con 3 (21%) que alcanzaron una función primaria subóptima del injerto inmediatamente terminado el periodo de infusión de islotes. Sorprendentemente, la tasa de independencia de insulina a largo plazo, de toda la cohorte fue de 57%⁽¹⁵⁾. El grupo denominado *Groupe Rhin-Rhône-Alpes-Genève pour la transplantation d'îlots de Langerhans* (GRAGIL) reportó recientemente que los receptores de islotes de un único donante tienen independencia de la insulina y una positividad del péptido C más corta comparados con pacientes que recibieron dos trasplantes de islotes secuenciales, enfatizando en la importancia de la masa de islotes trasplantada para la función del injerto a largo término⁽²⁷⁾. Esto hace suponer que aunque la masa de islotes inicial sugerida de aproximadamente 11.000 IE/Kg es determinante, existen otras variables de gran importancia como la calidad de los islotes, la función primaria del injerto y el estado inmunológico del paciente que determinan la independencia a la insulina a largo plazo alcanzada por los pacientes.

Adicionalmente, se ha observado que la reserva de células beta encontradas inmediatamente post-TI ha mejorado ampliamente con el uso de un protocolo que integra la inducción de globulina antitumoral y la inhibición de factor de necrosis tumoral⁽²⁴⁾. Además, el efecto de los agentes de depleción de células T en conjunto con inhibidores de TNF conlleva a independencia de la insulina de forma más duradera: 50–62% de los receptores son independientes de la insulina desde 3 a 5 semanas después de la última infusión de islotes, en comparación con un 34 a 43% de los pacientes que no recibieron esta medicación⁽⁶⁾.

En un estudio similar publicado por la Universidad de Minnesota se reportaron resultados prometedores con la combinación de varios protocolos de agentes de depleción de células T y TNF durante la inducción. La tasa de independencia de la insulina fue de 50% a los cinco años. Este mismo resultado fue obtenido por otros grupos y por el CTR, por lo cual, los resultados aparentemente son independientes del efecto del centro en el cual fue realizado el TI⁽²⁸⁾.

De igual forma, la inmunosupresión de inducción pos-infusión estuvo significativamente asociada con cinco años de independencia de la insulina post-TI ($p=0,03$), no relacionada con la inmunosupresión de mantenimiento u otros factores. Estos hallazgos soportan el gran potencial del uso de una

terapia de inducción potente para obtener independencia de la insulina post-TI de forma prolongada, con anti-CD3 Ab o TCDAb+TNF- α ⁽²⁸⁾.

Terapia de inmunosupresión de mantenimiento

En cuanto a los protocolos de inmunosupresión de mantenimiento, según el registro mundial de los pacientes sometidos a TI, únicamente 52% recibieron durante la primera infusión daclizumab, sirolimus, o tacrolimus como terapia de inmunosupresión. Daclizumab fue el único anticuerpo de células T usado en un 59% durante primeras infusiones. La globulina antitumoral fue administrada, sola o en combinación, en 14% de las primeras infusiones⁽⁷⁾. En particular, se reportó que a corto plazo el sirolimus y la Ig IL-2 más la Ig IL-15 citolítica antagonista mutada administrada en post-TI resulta en un mantenimiento prolongado del injerto libre de medicamentos⁽²⁹⁾.

Otros protocolos innovadores de terapia inmunosupresora han sido utilizados por la Universidad de California en San Francisco y la Universidad Emory, en los cuales combinan bloqueadores coestimulantes como efalizumab (anticuerpos monoclonales anti-LFA-1) y belatacept o abatacept (inmunoglobulina CTL4), evitando o minimizando el uso de esteroides e inhibidores de calcineurina, lo cual resulta en altas tasas de independencia a largo plazo, en receptores de islotes provenientes de un donante único^(30,31).

Aunque experimentalmente se demostró que los inhibidores de la calcineurina (CNI*) en altas dosis producen toxicidad a las células beta, todas las estrategias inmunosupresoras exitosas han incluido CNI y se ha demostrado éxito terapéutico a bajas dosis. Se ha reportado que 100% de los pacientes con TP bajo regímenes terapéuticos que incluyen CNI, presentan capacidad secretora normal de las células beta⁽³²⁾, sugiriendo que estos agentes se pueden utilizar e incluso ser necesarios para el éxito de la terapia inmunosupresora en TI⁽⁶⁾. Estos resultados demuestran el gran esfuerzo en investigación invertido en la obtención de mejores protocolos de inmunosupresión.

En contraste, pese a que los mecanismos de regulación de las células beta en el páncreas siguen siendo pobremente entendidos, hay varias teorías que se oponen a los protocolos de inmunosupresión actualmente usados para mantenimiento y explican el porqué de la limitada supervivencia de los injertos de islotes. Nir et al. realizaron un estudio en ratones diabéticos en el cual observaron la regeneración de células beta y administró doxiciclina. Encontraron que la administración de doxiciclina resulta en la apoptosis del 80% de las células beta. Observaron un efecto similar para los tratamientos con sirolimus y tacrolimus, los cuales además de que son inhibidores de la regeneración de células beta promueven su pérdida. Por lo tanto, estos resultados indican que la inmunosupresión afecta negativamente la proliferación de células beta.

Todo lo anterior puede estar relacionado con el hecho de que pese a las nuevas alternativas propuestas, no se han conseguido resultados exitosos de forma indefinida, razón por la cual se han evaluado varias estrategias para promover la tolerancia al injerto de islotes en modelos murinos, que incluyen el uso de linfocitos T supresores (Tregs), células madre mesenquimales (MSCs) o células dendríticas inmaduras (DCs). Sin embargo, la mayoría de las estrategias han fallado cuando son probadas en primates no-humanos⁽²³⁾.

Técnicas de aislamiento de islotes

Otro eje central de la investigación de TI gira entorno a la calidad del aislamiento de los islotes; Jansson y Carlsson encontraron que la perfusión de sangre y la tensión de oxígeno en el tejido se reducen en los islotes, lo cual está relacionado con la alta disrupción de tejido vascular de los islotes aislados. Otros factores fisiológicos estresantes propuestos que disminuyen la eficacia del TI incluyen: baja eficiencia de aislamiento, disrupción de la membrana basal y respuesta inflamatoria mediada por el huésped (Patel et al., 2014). En relación con esta necesidad de aislamiento de células beta, en el pasado se creía que los mejores resultados se obtenían al aislar los islotes y realizar el trasplante lo más rápido posible. En contraste, en años recientes, la preferencia gira hacia realizar un cultivo corto de las células, esto sustentado en que las células no viables son removidas de esta manera; así se disminuye la expresión del factor de expresión tisular que puede ocasionar inflamación no específica y pérdida de los islotes después del trasplante desencadenando IBMIR⁽³³⁾.

A lo anterior se debe sumar que la disminución de la supervivencia del trasplante está relacionada con el hecho de

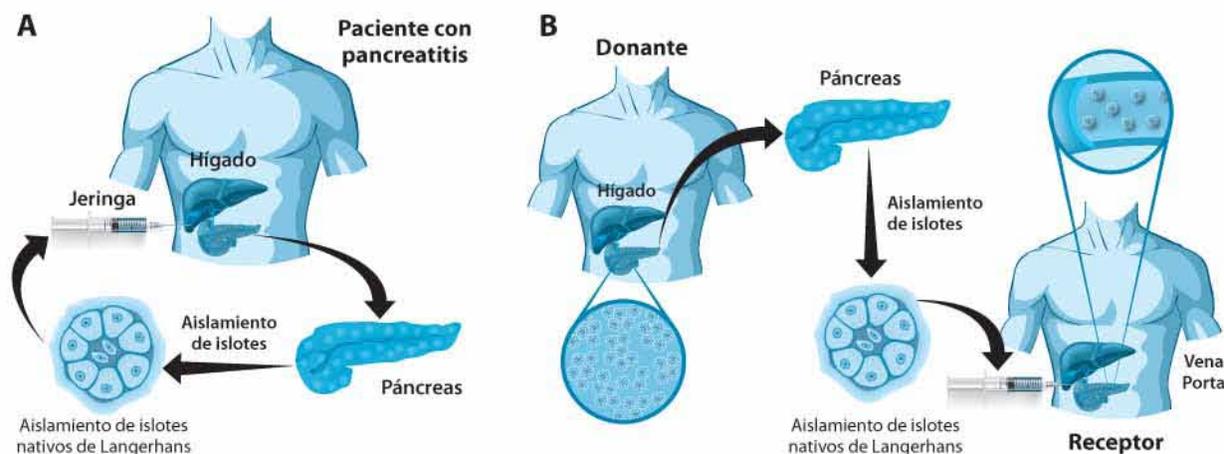
que cada receptor de TI requiere de 2 a 4 páncreas de donante cadavérico, lo cual disminuye toda la calidad del tejido. Razones por las cuales gremios y pioneros en el campo de la medicina regenerativa se están esforzando por superar estas limitaciones existentes no sólo en el TI, sino en las múltiples estrategias para tratar la diabetes. Los esfuerzos colectivos están encaminados al desarrollo de tecnologías de encapsulación, investigando la importancia de la membrana extracelular y redefiniendo los métodos de recellularización con el fin de crear tejidos capaces de reemplazar el páncreas, permitiendo con ello la independencia de la insulina a largo plazo (Patel et al., 2014).

Técnicas quirúrgicas de trasplante de islotes (infusión)

Otro aspecto fundamental del TI está relacionado con la técnica quirúrgica (**figura 2**). La infusión percutánea tiene grandes ventajas, pero ocasionalmente puede resultar en hemorragia intraperitoneal y trombosis venosa de ramas portales. Sin embargo, reportes recientes demuestran que estas complicaciones han ocurrido con menos frecuencia en la presente era⁽⁶⁾.

En relación con ello, en el séptimo reporte anual del CITR informan de una aparente alta incidencia de EA relacionados con el procedimiento^(7,31). En 1.072 infusiones de islotes, la incidencia de EA a los 30 días fue de 36,8%, de los cuales 27,8% estuvieron relacionados con el procedimiento de infusión de islotes; de ellos, 19,4% fueron categorizados como EA severos. Se debe tener en cuenta que el TI es un procedimiento que está bajo un nivel inusual de escrutinio, lo que hace que la morbilidad sea sobreestimada. Una mirada a los reportes del CITR

Figura 2. Trasplante de islotes con aproximación quirúrgica a través de la vena porta para realizar el injerto a nivel hepático; A) Autoinjerto de islotes en paciente con pancreatitis, infusión de células nativas funcionales por la vena porta, B) Aloinjerto de islotes provenientes de donante (vivo o cadavérico) a paciente con diabetes, infusión de células funcionales por la vena porta



revela que 71,4% de los EA severos fueron identificados como anomalías del laboratorio, principalmente elevación transitoria de las pruebas de función hepática y leucopenia.

Las complicaciones más comunes del procedimiento quirúrgico de infusión de islotes descritos son: hemorragia, trombosis de la vena porta, perforación u obstrucción intestinal y colecistitis. De hecho, las complicaciones significativas son especialmente vistas después del trasplante por aproximación percutánea, radiológica y extremadamente raras cuando se usa una aproximación quirúrgica abierta. La mortalidad es notoriamente baja, tres muertes en un año (0,5%), ninguna de ellas relacionadas con el procedimiento en sí⁽¹⁹⁾.

Trasplante de islotes vs trasplante de páncreas

Es relevante destacar que al comparar los resultados actuales de independencia de la insulina a largo plazo, obtenidos en TI durante la nueva era son muy similares a los del TP (52% de independencia de la insulina a cinco años en pacientes sometido a TP), reportados al centro de investigación en trasplantes. Por lo cual, se puede afirmar que existe una brecha cada vez más estrecha entre estas dos opciones terapéuticas (Niclauss et al., 2014). Finalmente, al comparar el TI con el TP respecto a los costos, se encuentra que son similares para los procedimientos, pero un poco más bajo es el de TI, especialmente cuando es realizado con un solo donante. Sin embargo, debe reconocerse que la carga financiera recae en cierta forma en el TI por las normas regulatorias que deben cumplir las instituciones que procesan los islotes. También existe una gran brecha financiera entre ambos procedimientos porque no existe un reembolso del TI por el sistema de salud en la mayoría de los países⁽³⁴⁾. Este ha sido un factor que limita grandemente el desarrollo del TI alrededor del mundo⁽¹⁹⁾.

Perspectivas y desafíos futuros

Posterior a la publicación del ensayo clínico en el que se implementó el Protocolo de Edmonton, éste fue acogido por sus buenos resultados y llevado a experimentación en varios centros. Los reportes actuales indican desenlaces favorables con el desarrollo de esta técnica; sin embargo, incluso con el progreso de los pacientes hasta el momento, teniendo en cuenta las nuevas modificaciones y experimentación, el TI hasta el momento no ha logrado mantener indefinidamente la independencia a la insulina⁽³⁵⁾.

Nuevos desafíos

Estos malos resultados a largo término han forzado un cambio de la visión investigativa en el sentido de la evaluación terapéutica, ya que desde el punto de vista técnico no se han resuelto los problemas de aislamiento y la viabilidad (trasplante de islotes autólogos con más de 20 años de indepen-

dencia de la insulina), ya que desde la perspectiva inmunológica este trasplante expira dentro de un corto tiempo. Por esta razón, el entusiasmo inicial ha sido remplazado por un nuevo periodo de reflexión y análisis de los resultados, que busca resolver algunos de los problemas y desafíos encontrados, como:

- Producir nuevas fuentes de células productoras de insulina.
- Preservación de la glándula pancreática antes del aislamiento.
- Optimización del método de aislamiento.
- Preservación de islotes antes de la implantación al receptor.
- Control de reacción inflamatoria en el sitio del implante.
- Desarrollo de nuevas combinaciones inmunosupresoras que permitan la viabilidad a largo término sin inducir tolerancia inmunitaria.
- El desarrollo y la implementación de métodos para la medición de los estándares y resultados en el TI.
- Encontrar mejores sitios de implantación de islotes.
- Opciones terapéuticas y xenotrasplante.

La escasez de donantes de páncreas, los efectos adversos asociados con la terapia de inmunosupresión, el rechazo del injerto de tipo innato o aloinmune y la recurrencia de autoinmunidad son las principales limitantes de la aplicación generalizada de TI. Se han propuesto varias estrategias clínicas y experimentales para disminuir la falta de donantes; entre ellas se encuentran receptores de donante único de islotes, la inclusión de donantes cadavéricos que sufrieron paro cardíaco, pancreatomía parcial de donante vivo y el desarrollo de fuentes alternativas y sostenibles de islotes como xenotrasplante de islotes porcinos y diferenciación de células madre o células progenitoras a células beta.

Recientemente se ha reconocido al xenotrasplante de islotes obtenidos del páncreas porcino como una opción con gran potencial⁽³⁶⁾. Se han logrado avances significativos en la generación de porcinos genéticamente manipulados. Los islotes obtenidos están libres del principal xenoantígeno agalactosil y expresan proteínas como la Hcd46, la cual se destaca por ser una proteína reguladora del complemento humano⁽³⁷⁾. Se han desarrollado otros transgenes específicos en porcinos y muridos por su relación con mecanismos fisiológicos relevantes en los humanos, como el inhibidor del factor tisular humano (hTFPI), el cual tiene como objetivo la inhibición de la coagulación e inflamación asociada con IBMIR y el CD39 humano. El hTFPI disminuye la activación plaquetaria y previene la formación de coágulos a través de su actividad ATPasa, como se ha observado en modelos muridos transgénicos⁽³⁸⁾. El aislamiento de trasplantes de cerdos ha demostrado disminución de la antigenicidad e incremento de la supervivencia en modelos de primates no humanos sometidos a TI^(37,39,40).

Seis grupos han reportado de forma independiente trasplantes de islotes de cerdo a primates no humanos, en los

cuales se ha mantenido la normoglucemia durante más de seis meses y se están esperando mejores resultados por la manipulación genética a los islotes trasplantados en Pittsburgh⁽⁴¹⁾. Bottino et al., por su parte, usaron islotes de cerdo genéticamente modificados en primates no humanos, pusieron en evidencia la disminución de la destrucción de islotes en comparación con los islotes de cerdo trasplantados sin modificaciones; sin embargo, el injerto genéticamente modificado sólo sobrevivió hasta cinco meses⁽³⁷⁾. Recientemente, se han hecho algunos desarrollos experimentales en xenotrasplantes con receptores humanos en China, Rusia, y México^(42,43). En el 2005, el grupo de México reportó el seguimiento durante cuatro años de 12 pacientes diabéticos que no estaban recibiendo terapia de inmunosupresión, y que recibieron de uno hasta tres implantes subcutáneos que contenían islotes pancreáticos porcinos y células de Sertoli. Las células de Sertoli son inmunoprivilegiadas, por lo cual fueron adicionadas, ya que confieren inmunoprotección al tejido endocrino trasplantado. El seguimiento mostró una reducción en los requerimientos de insulina en 50% de los pacientes, pero la disminución de la HbA1c fue menor al 50% en los pacientes que no tenían respuesta favorable al trasplante. El péptido C porcino no fue detectado en orina ni en sangre, por lo que la significancia del estudio sigue siendo indeterminada. Respecto a ello, importantes temas éticos se han planteado en torno al xenotrasplante. Por ejemplo, el programa en China fue suspendido y la asociación internacional de xenotrasplante se ha opuesto seriamente a los estudios adelantados en México y en Rusia, argumentando que la seguridad del paciente y del público en general no está suficientemente garantizada, especialmente en relación con la transmisión de retrovirus porcinos endógenos⁽⁴⁴⁾. Sin duda, se necesitan más estudios experimentales antes de realizar ensayos clínicos en humanos.

Trasplante de islotes de donante vivo

En 2005, Matsumoto et al. desarrollaron el primer TI con donante vivo en un paciente con pancreatitis crónica a causa de la enfermedad de Brittle. El procedimiento logró un control adecuado de la glicemia y no tuvo complicaciones mayores tanto en el donante como en el receptor⁽⁴⁵⁾. Sin embargo, el resultado no puede ser generalizado a la población con diabetes tipo 1 cuando la enfermedad en el receptor no es el resultado de un proceso autoinmune. Adicionalmente, en el donante la pancreatectomía parcial implica una cirugía mayor asociada con riesgos de morbilidad y mortalidad. A largo término, los donantes tienen un riesgo aumentado de desarrollar diabetes mellitus⁽⁴⁶⁾.

Células madre pluripotentes

Otra posible fuente de células beta son las células madre de tipo mensenchimal que presentan la capacidad de transformarse en células productoras de insulina⁽⁴⁷⁾. Estas células se destacan por tener propiedades inmunomodulatorias y antiin-

flamatorias, mediante las cuales pueden controlar la respuesta autoinmune al prevenir la injuria sobre nuevas células. Fuentes alternativas de células beta incluyen células madre embrionarias humanas. Recientemente, se ha demostrado que la molécula pequeña (2)-indolactam V induce la diferenciación de este tipo de células madre a células pancreáticas progenitoras *in vitro*⁽⁴⁸⁾. El uso de células beta derivadas de células pluripotenciales tiene grandes ventajas como la obtención de células en condiciones biológicas superiores a las aisladas del tejido pancreático de donante vivo o cadavérico, lo que permite garantizar la infusión de una gran masa de células funcionales, disminuyendo procesos de desgaste metabólico y apoptosis. Se encuentran en desarrollo estrategias para modificar procesos celulares, de manera que permitan la obtención de células beta derivadas que induzcan tolerancia en el receptor⁽⁴⁹⁾.

Células epiteliales del ducto pancreático

Otra estrategia son las células ductales pancreáticas; estas pueden ser aisladas de donantes humanos y ser transdiferenciadas en células beta⁽⁵⁰⁾. Experimentos similares desarrollados en ratones han demostrado que las células epiteliales del ducto biliar⁽⁵¹⁾, las células acinares⁽⁵²⁾ y las células hepáticas⁽⁵³⁾ se pueden transdiferenciar a células beta. Además, se ha encontrado que las células madre pluripotentes derivadas de fibroblastos humanos pueden ser transformadas en células beta, ofreciendo otra alternativa que es particularmente atractiva debido a su potencial para prevenir el rechazo alógeno⁽⁵⁴⁾.

Donante cadavérico a corazón parado

Una posible propuesta consiste en aumentar la cantidad de donantes cadavéricos apropiados. En ese sentido se han reportado estudios de Japón en los cuales para TP se usa donante cadavérico que ha sufrido paro cardíaco, para lo cual se ha aplicado el sistema regional de enfriamiento de órgano durante la recolección para reducir el tiempo de isquemia. Para reducir la apoptosis del tejido pancreático durante la preservación en frío se realiza la inyección ductal de solución de preservación. Para la preservación se ha usado la solución de Kyoto, la cual representa ventajas frente a otras soluciones de preservación, debido a que ésta inhibe la tripsina con menor interferencia con la colagenasa. Ya que sugieren que la tripsina tiene un alto impacto en la degradación del tejido, principalmente a nivel ductal, reduciendo la llegada de la solución de colagenasas, lo cual permite el aislamiento de los islotes. Los resultados prometedores en la preservación del órgano permiten anticipar que se podrán obtener buenos resultados en TI⁽⁵⁵⁾.

En este sentido, mientras varios laboratorios están desarrollando posibles fuentes de tejido, dada la severa escasez de donantes de páncreas, otros centros investigan la forma de mejorar la recolección de células de islotes de la totalidad del páncreas, dado que este paso sigue siendo una limitante

en el desarrollo del TI. Tanto la eficiencia del procedimiento como la viabilidad celular posterior a la recolección son relativamente pobres. Hay varios pasos en todo el proceso de TI que son claves y pueden ser dirigidos para mejorar la recolección de islotes y la protección post-TI. Los pasos están relacionados con la preservación del páncreas pretrasplante, la digestión enzimática, purificación, cultivo y envío, los cuales deben ser refinados⁽⁵⁶⁾.

Métodos alternativos de preservación de islotes

En otros estudios relacionados con la preservación del tejido, se propone el uso del método de preservación de dos capas. En este método se usa una combinación de compresión normobárica con oxigenación y preservación en frío con solución UW, más una solución transportadora de oxígeno perfluoroquímico, en el cual se suspende el órgano entre las dos capas del líquido no miscible. Se demostró que al comparar dos grupos que usan la misma técnica de preservación, pero uno de ellos es especializado en TI, los grupos especializados obtienen mejores resultados en el aislamiento de los islotes y proceso de trasplante⁽⁵⁷⁾.

El reto entonces consiste en la transferencia de conocimiento y experiencia para el establecimiento de los nuevos centros de procesamiento de islotes, de manera que los centros regionales puedan alcanzar el número requerido y lograr la calidad suficiente de las preparaciones de los islotes. La necesidad de infraestructura específica, personal especializado y la adquisición de expertos especializados en el procesamiento de los islotes tienen un impacto económico y administrativo que requiere de un tiempo de desarrollo considerable⁽⁵⁶⁾. Además, se ha demostrado que la mejor estrategia es construir centros de investigación que permitan desarrollar un trabajo local de alta calidad sin recurrir a centros remotos de procesamiento, estas estrategias implementadas para ensayos clínicos han sido exitosas, tanto en Estados Unidos como en Europa con excelentes desenlaces^(58,59).

Trasplante endoscópico de islotes

En cuanto a la optimización del procedimiento quirúrgico del TI, se ha observado que el hígado no es el lugar ideal para el injerto, porque el procedimiento está relacionado con complicaciones, a las cuales hay que sumarles los riesgos causados por la baja suplencia de oxígeno en el hígado para el injerto, exposición a toxinas absorbidas del tracto gastrointestinal y el IBMIR, produciendo una pérdida temprana de la infusión de los islotes realizada^(56,60). Al respecto, se han considerado otros sitios, como el espacio de la submucosa gástrica; este espacio ofrece potenciales ventajas sobre la vena porta, porque existe menor riesgo de sangrado o trombosis, los islotes no son inyectados directamente en la sangre, evitando IBMIR. Especialmente, esta ubicación es accesible por medio de endoscopia, ocasionando que el proceso se convierta en mínimamente

invasivo; por lo que el retrasplante puede ser realizado varias veces sin incurrir en mayores riesgos y con mejores costos⁽⁶⁰⁾. Sin embargo, aunque presentan ventajas desde el punto de vista técnico, en los estudios se reporta alta incidencia de episodios de hipoglicemia, lo que genera alta preocupación, por lo cual son necesarios más estudios⁽⁶⁰⁾. Al respecto, en estudios recientes se reportó que en animales de experimentación tratados con terapia de inmunosupresión pretrasplante y que presentan diabetes, existe un altísimo riesgo de infección, debido a que se desarrolla un proceso de colonización gástrica de microorganismos consumidores de glucosa y productores de lactato. Lo que explicaría que la presencia de síndromes de hipoglicemia severa observados en los modelos de animales sometidos a TI con implantación en la submucosa gástrica es a causa de procesos infecciosos y no están relacionados con el sitio de implantación⁽⁵²⁾. Por su parte, Fujita et al. demostraron que es posible realizar biopsias de seguimiento a injertos de islotes pancreáticos ubicados en el antro pilórico de cerdos por medio de la técnica endoscópica de forma segura y eficiente⁽⁶¹⁾. De acuerdo con lo anterior, la técnica de implantación endoscópica con injerto en la submucosa gástrica ofrece ventajas superiores frente a la implantación a nivel hepático.

Sitios alternativos de implantación

Se han planteado otros sitios alternativos para la implantación, incluyendo el omento, páncreas, tracto gastrointestinal y tejido muscular⁽⁶²⁾. Sin embargo, las aproximaciones alternativas se encuentran aún en experimentación, hasta el momento no han demostrado que una ubicación sea mejor a la que se está usando actualmente^(62,63).

Encapsulación de islotes

Así mismo, se ha propuesto la encapsulación de los islotes para aumentar la supervivencia del trasplante, siendo actualmente esta propuesta una de las principales áreas de investigación. El uso de materiales de encapsulación semipermeable como gel de alginato o dispositivos de membrana, podrían proteger a los islotes contra la respuesta aloinmune mientras, al mismo tiempo permitirían censar los niveles de glucosa y secretar insulina^(64,65). Esta técnica de encapsulación permitiría adecuada difusión de oxígeno y de nutrientes al tejido, siendo inmunoselectiva y permitiendo el funcionamiento adecuado. Con estas propiedades se lograría no sólo la implantación de aloinjertos duraderos sino también de xenoinjertos⁽⁶⁶⁾. Recientemente, cuatro pacientes recibieron infusión intraperitoneal de islotes alogénicos encapsulados. A pesar de no recibir inmunosupresión, todos los pacientes tuvieron prueba positiva para péptido-C, tanto basal como después de estimulación y las pruebas de anti-MHC clase I, II y de anticuerpos GAD65 fueron negativas después de tres años de trasplante. Las mediciones diarias de glucosa, como los niveles de HbA1c mejoraron significativamente después del trasplante, con dis-

minución del requerimiento de insulina en todos los casos, pero sólo se consiguió independencia de la insulina en un paciente y ésta fue transitoria⁽²³⁾.

Control terapéutico del IBMIR

También se ha propuesto el uso de varios fármacos, como infliximab, que controlen la reacción inflamatoria en el sitio de implantación (contra el factor de necrosis tumoral) y el bloqueo de la enzima que induce el NO⁽⁶⁷⁾. En relación con esto, se ha hecho mucho énfasis en nuevos regímenes de inmunosupresión que inhiban la inmunidad innata y la adaptativa para proteger a los islotes de la destrucción inmunológica mediada en el post-TI temprano, lo que aumenta la masa de células beta implantadas, la capacidad de secreción de insulina y la reserva de islotes a largo plazo. Como se mencionó anteriormente, ensayos clínicos han documentado el logro de independencia de la insulina con pocos islotes e independencia de la insulina de forma sostenida cuando en la inducción son usados anti-CD3 o TCDAb y TNF- α -I. La capacidad de secreción de la insulina en respuesta a arginina potenciada con glucosa (un marcador indirecto de la masa de células beta) es superior en pacientes que recibieron durante la inmunosupresión de inducción gTC-DAb +TNF- α -I en comparación con los pacientes que recibieron IL-2RAb⁽²⁸⁾.

Al respecto se ha observado que los principales factores globales de contribución a la mejoría de los desenlaces incluyen receptores de mayor edad, con requerimientos iniciales de insulina bajos y el uso de depleción de células T durante la inducción, particularmente con inhibidores TNF- α . Por lo cual, las discusiones futuras en su mayoría estarán encaminadas a encontrar estrategias de terapias inmunológicas potentes durante la terapia inductora que promuevan la supervivencia y el funcionamiento a largo plazo del injerto⁽⁶⁸⁾. Con propuestas como la sustitución de tacrolimus por un agente inmunosupresor no-diaetogénico, pero que mantenga una sinergia con sirolimus, deoxyspergualina, que permita la posibilidad de detener la inmunorrespuesta alogénica y autógena a través de anti-CD3 y anticuerpos hOKT3-gamma-1, el bloqueo de la señal coestimuladora de las células T y la encapsulación de los islotes, etc.⁽³⁵⁾.

Incentivos para la implementación y uso clínico del TI

Por último, existe un gran reto relacionado con cambiar la percepción que se tiene sobre el TI, para lograr mayor patrocinio, facilitar mayor investigación e implementación de la técnica. Aunque es cierto que se habían reportado tasas de independencia de la insulina de hasta de cinco años de 10%⁽²³⁾. En los últimos años, gracias a la depleción de células T durante la inducción, se han observado tasas de hasta 50% de independencia a cinco años después de TI en cuatro centros independientes en el mundo⁽⁷⁾. Pese a estos éxitos, sigue existiendo una percepción muy equivocada del TP y el TI, por

lo cual falta educación e información sobre el tema, incluyendo a todo el gremio de servicios de la salud. Por lo cual, las bases de datos como el CITER se convierten en herramientas poderosas para obtener consensos mundiales convincentes sobre los efectos del TI en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con diabetes.

Aunque la percepción de varios endocrinólogos y diabetólogos es que aun hoy en día la mortalidad de la insulina exógena es menor que la de la inmunosupresión a largo plazo⁽⁶⁹⁾, este tratamiento puede convertirse en la única opción terapéutica exitosa para algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 1, y desde un punto de vista aún más optimista en un potencial tratamiento curativo.

Por ejemplo, se encuentra que en contraste con la única meta del TP relacionada con la independencia a la insulina, el CITER reportó cinco objetivos para el TI, dentro de los cuales se encuentra: independencia de la insulina (> 14 días consecutivos) que en promedio se consigue en 44% de los pacientes hasta los tres años; disminuir la incidencia de hipoglicemia severa <10%; registro de péptido C >0,3 ng/mL en 90%; HbA1c <6,5% o disminución del 2% en 75% de los pacientes; y mejoría de los niveles de glucosa en ayunas⁽³⁾. En relación con lo anterior, el último reporte del CITER del 2012 informa que los resultados de TI recopilados son variables en cuanto al éxito y durabilidad, esto por diversas causas, entre ellas, la diversidad de los protocolos, las técnicas de aislamiento y la experiencia de los centros especializados.

Se plantea al respecto que, para conseguir posicionar al TI como la terapia de remplazo, las mejoras deben estar enfocadas en las técnicas de aislamiento, de manera que sea un criterio que sólo las infusiones con alto número de IE se usen para realizar el procedimiento⁽⁶⁹⁾. Para la resolución de varias de las problemáticas se comenzó con el desarrollo de una base de datos que contiene toda la información de los pacientes bajo TI de forma completa y consistente como el CITER. El análisis de este registro permitirá el incremento de la seguridad del TI a través de la información de todos los efectos adversos que se presenten en todos los pacientes. Además, del desarrollo de análisis científicos, enfatizando en el hecho de que todos los TI pueden ser protocolizados con el fin de incrementar su seguridad; además de la obtención de información de todo lo concerniente a los trasplantes y retrasplantes de islotes desarrollados. Que adicionalmente, incluya un registro de todos los donantes, las características de aislamiento y el procesamiento de las muestras, información de los receptores y el protocolo usado⁽⁷⁰⁾.

De esta manera se fomenta en el cuerpo científico el deber de publicación de todos los resultados, que permita mantener informadas a las instituciones involucradas y a la comunidad científica acerca de ellos y de esta forma estimular los estudios prospectivos en este campo⁽³⁵⁾.

Conclusiones

Está claro que el nivel de éxito que ha alcanzado la investigación en TI era inimaginable hasta hace unos años, pese a ello, es insuficiente hasta el momento en relación con las expectativas de los investigadores y los pacientes diabéticos. Para entender la magnitud de los avances obtenidos sólo basta con mencionar que fue posible obtener independencia de la insulina durante un tiempo considerable sin incurrir en mayores complicaciones en pacientes con diabetes tipo 1, los cuales presentaban severos problemas del control de la glicemia pese al uso de las mejores terapias médicas disponibles. También es imprescindible recordar que al comienzo de los años noventa el porcentaje de TI era inexistente y, pasados tres años, menos del 50% de los trasplantes eran de órganos. Sin embargo, en la última década fue posible plantear y desarrollar el TI en humanos posicionándolo como una terapia innovadora con alcances prometedores y beneficios replicables⁽³⁵⁾.

Se destacan dentro de los avances el crecimiento constante del porcentaje de pacientes con independencia de la insulina, junto con el aumento del tiempo de la supervivencia del injerto a través de los años, reportado por el CITR; el desarrollo de mejores métodos de aislamiento, sitios alternativos de implantación como la submucosa gástrica, mejores protocolos de inmunosupresión, el uso de xenotrasplantes, materiales de encapsulamiento y cultivos de células beta. Sin dejar de lado el sobresaliente hecho del aumento considera-

ble de centros especializados en TI y pacientes intervenidos por año.

Sin embargo, quedan muchos desafíos por enfrentar, como la escasez de órganos, y en relación con el TI, el perfeccionamiento de técnicas de aislamiento de islotes, minimización de los problemas relacionados con el sitio de implantación, disminución del rechazo del injerto, y la autoinmunidad, además de la optimización de la terapia de inmunosupresión. Por lo cual los esfuerzos futuros estarán encaminados a mejorar todos estos aspectos⁽⁴⁾.

Notablemente, los reportes recientes son lo suficientemente prometedores para tener una visión optimista de los resultados a largo plazo. Por lo cual, es posible afirmar que está cerca el hecho de establecer el TI como una opción generalizada, financiable, y con aceptación clínica para la curación de la diabetes tipo 1.

En nuestro país, la Fundación Valle del Lili ha demostrado ser capaz de llevar a cabo un manejo endocrinológico integral en pacientes diabéticos, del cual hacen parte los últimos avances como bombas de infusión de insulina y esquemas farmacológicos, así como tratamiento quirúrgico mediante trasplante simultáneo de riñón-páncreas con supervivencia del paciente de 93% al año y de 81% a los cinco años⁽⁷¹⁾, o terapias tan innovadoras como el trasplante de islotes. Esto ha sido posible gracias a la conformación de grupos de investigación interdisciplinarios comparables con los de más alto nivel mundial.

Referencias

1. Pepper AR, Gala-Lopez B, Ziff O, Shapiro AJ: Current status of clinical islet transplantation. *World J Transplant* 2013, 3(4):48-53.
2. Shapiro AM: State of the art of clinical islet transplantation and novel protocols of immunosuppression. *Curr Diab Rep* 2011, 11(5):345-354.
3. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000, 343(4):230-238.
4. Corrêa-Giannella ML, Amara ASRD: Pancreatic islet transplantation. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2009, 1(9).
5. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, Secchi A, Brendel MD, Berney T, Brennan DC, et al: International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006, 355(13):1318-1330.
6. Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, Hering BJ, Wease S, Naziruddin B, Oberholzer J, Odorico JS, Garfinkel MR, Levy M, et al: Improvement in Outcomes of Clinical Islet Transplantation: 1999-2010. In *Diabetes Care. Volume 35*; 2012: 1436-1445.(vol 7).
7. CITR: The Collaborative Islet Transplant Registry 2010 Annual Report. In *CITR Reports*. Edited by Seventh. www.citregistry.org/reports/reports.htm: Collaborative Islet Transplant Registry; 2011.
8. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM: Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005, 54(7):2060-2069.
9. Del Carro U, Fiorina P, Amadio S, De Toni Franceschini L, Petrelli A, Menini S, Martinelli Boneschi F, Ferrarri S, Pugliese G, Maffi P, et al: Evaluation of polyneuropathy markers in type 1 diabetic kidney transplant patients and effects of islet transplantation: neurophysiological and skin biopsy longitudinal analysis. *Diabetes Care* 2007, 30(12):3063-3069.
10. Senior PA, Zeman M, Paty BW, Ryan EA, Shapiro AM: Changes in renal function after clinical islet transplantation: four-year observational study. *Am J Transplant* 2007, 7(1):91-98.
11. Fung MA, Warnock GL, Ao Z, Keown P, Meloche M, Shapiro RJ, Ho S, Worsley D, Meneilly GS, Al Ghofaili K, et al: The effect of medical therapy and islet cell transplantation on diabetic nephropathy: an interim report. *Transplantation* 2007, 84(1):17-22.
12. Poggioli R, Faradj RN, Ponte G, Betancourt A, Messinger S, Baidal DA, Froud T, Ricordi C, Alejandro R: Quality of life after islet transplantation. *Am J Transplant* 2006, 6(2):371-378.
13. Paty BW, Koh A, Senior P: Pancreas and Islet Transplantation. *Canadian Journal of Diabetes* 2013, 37:S94-S96.
14. Shapiro AM, Ryan EA, Lakey JRT: Clinical islet transplant—state of the art. *Transplantation Proceedings* 2001, 33(7-8):3502-3503.
15. Vantuyghem MC, Marcelli-Tourville S, Fermon C, Duhamel A, Raverdy V, Arnalsteen L, Kerr-Conte J, Noel C, Fontaine P, Pattou F: Intraperitoneal insulin infusion versus islet transplantation: comparative study in patients with type 1 diabetes. *Transplantation* 2009, 87(1):66-71.
16. IDF Diabetes Atlas Sixth Edition (www.idf.org/diabetesatlas)
17. Simon Knight TV, Peter Friend: Pancreas transplantation. 2014, 32(7):383-388.
18. Aschner P: Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Av Diabetol* 2010, 26:95-100.
19. Niclauss N, Morel P, Berney T: Has the Gap Between Pancreas and Islet Transplantation Closed? *Transplantation* 2014.
20. Zinger A, Leibowitz G: Islet transplantation in type 1 diabetes: hype, hope and reality - a clinician's perspective. *Diabetes Metab Res Rev* 2014, 30(2):83-87.
21. Chaib E, Gama-Rodrigues J, MARJ, Saad WA, Ceconello I: Human islet transplantation - state of the art. *Einstein* 2005; 3(4):281-282 2005, 3(4):281-285.
22. Najarian JS, Sutherland DE, Matas AJ, Steffes MW, Simmons RL, Goetz FC: Human islet transplantation: a preliminary report. *Transplant Proc* 1977, 9(1):233-236.
23. Cravedi P, Ruggenti P, Remuzzi A, Remuzzi G: Chapter 40 - Current Status of Islet Transplantation. In *Regenerative Medicine Applications in Organ Transplantation*. Edited by Orlando G, Lerut J, Soker S, Stratta RJ. Boston: Academic Press; 2014: 583-598.
24. Anazawa T, Saito T, Goto M, Kenmochi T, S.Uemoto, Itoh T, Yasumani Y, Kenjo A, Kimura T, K.Ise, et al: Long-Term Outcomes of Clinical Transplantation of Pancreatic Islets With Uncontrolled Donors After Cardiac Death: A Multi-center Experience in Japan. *Transplantation Proceedings* 2014, 46:1980-1984.

25. Thompson DM, Meloche M, Ao Z, Paty B, Keown P, Shapiro RJ, Ho S, Worsley D, Fung M, Meneilly G, et al: Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation* 2011, 91(3):373-378.
26. Naziruddin B, Wease S, Stablein D, Barton FB, Berney T, Rickels MR, Alejandro R: HLA class I sensitization in islet transplant recipients: report from the Collaborative Islet Transplant Registry. *Cell Transplant* 2012, 21(5):901-908.
27. Borot S, Niclauss N, Wojtuszczyz A, Brault C, Demuylder-Mischler S, Muller Y, Giovannoni L, Parnaud G, Meier R, Badet L, et al: Impact of the number of infusions on 2-year results of islet-after-kidney transplantation in the GRAGIL network. *Transplantation* 2011, 92(9):1031-1038.
28. Bellin MD, Barton FB, Heitman A, Alejandro R, Hering BJ: Potent induction immunotherapy promotes long-term insulin independence after islet transplantation in type 1 diabetes. *Am J Transplant* 2012, 12(6):1576-1583.
29. Koulmanda M, Qipo A, Fan Z, Smith N, Auchincloss H, Zheng XX, Strom TB: Prolonged Survival of Allogeneic Islets in Cynomolgus Monkeys After Short-Term Triple Therapy. *Am J Transplant* 2012, 12(5):1296-1302.
30. Posselt AM, Szot GL, Frassetto LA, Masharani U, Tavakol M, Amin R, McElroy J, Ramos MD, Kerlan RK, Fong L, et al: Islet transplantation in type 1 diabetic patients using calcineurin inhibitor-free immunosuppressive protocols based on T-cell adhesion or costimulation blockade. *Transplantation* 2010, 90(12):1595-1601.
31. Turgeon NA, Avila JG, Cano JA, Hutchinson JJ, Badell IR, Page AJ, Adams AB, Sears MH, Bowen PH, Kirk AD, et al: Experience with a novel efalizumab-based immunosuppressive regimen to facilitate single donor islet cell transplantation. *Am J Transplant* 2010, 10(9):2082-2091.
32. Rickels MR, Mueller R, Tefl KL, Naji A: γ -Cell Secretory Capacity and Demand in Recipients of Islet, Pancreas, and Kidney Transplants. In *J Clin Endocrinol Metab. Volume 95*; 2010: 1238-1246.(vol 3).
33. Johansson H, Lukinius A, Moberg L, Lundgren T, Berne C, Foss A, Felldin M, Kallen R, Salmela K, Tibell A, et al: Tissue factor produced by the endocrine cells of the islets of Langerhans is associated with a negative outcome of clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005, 54(6):1755-1762.
34. Meeting Report: 14th World Congress of the International Pancreas transplantation and Islet Transplantation Association (IPITA) 2013 | Cellr4 (<http://www.cellr4.org/article/625>)
35. Casanova D: Pancreatic islets transplantation in the treatment of diabetes mellitus: present and future. *Cir Esp* 2009, 85(2):76-83.
36. Cowan PJ, Robson SC, d'Apice AJ: Controlling coagulation dysregulation in xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2011, 16(2):214-221.
37. Bottino R, Wijkstrom M, van der Windt DJ, Hara H, Ezzelarab M, Murase N, Bertera S, He J, Phelps C, Ayares D, et al: Pig-to-Monkey Islet Xenotransplantation Using Multi-Transgenic Pigs. *Am J Transplant* 2014, 14(10):2275-2287.
38. Dwyer KM, Mysore TB, Crikis S, Robson SC, Nandurkar H, Cowan PJ, d'Apice AJ: The transgenic expression of human CD39 on murine islets inhibits clotting of human blood. *Transplantation* 2006, 82(3):428-432.
39. Phelps CJ, Koike C, Vaught TD, Boone J, Wells KD, Chen SH, Ball S, Specht SM, Polejaeva JA, Monahan JA, et al: Production of alpha 1,3-galactosyltransferase-deficient pigs. *Science* 2003, 299(5605):411-414.
40. Miwa Y, Yamamoto K, Onishi A, Iwamoto M, Yazaki S, Haneda M, Iwasaki K, Liu D, Ogawa H, Nagasaka T, et al: Potential value of human thrombomodulin and DAF expression for coagulation control in pig-to-human xenotransplantation. *Xenotransplantation* 2010, 17(1):26-37.
41. van der Windt DJ, Bottino R, Kumar G, Wijkstrom M, Hara H, Ezzelarab M, Ekser B, Phelps C, Murase N, Casu A, et al: Clinical islet xenotransplantation: how close are we? *Diabetes* 2012, 61(12):3046-3055.
42. Valdes-Gonzalez RA, Dorantes LM, Garibay GN, Bracho-Blanchet E, Mendez AJ, Davila-Perez R, Elliott RB, Teran L, White DJ: Xenotransplantation of porcine neonatal islets of Langerhans and Sertoli cells: a 4-year study. *Eur J Endocrinol* 2005, 153(3):419-427.
43. Wang W: A pilot trial with pig-to-man islet transplantation at the 3rd Xiang-Ya Hospital of the Central South University in Changsha.
44. Sykes M, Pierson RN, 3rd, O'Connell P, d'Apice A, Cowan P, Cozzi E, Dorling A, Hering B, Leventhal J, Soullou JP: Reply to 'Critics slam Russian trial to test pig pancreas for diabetes'. In *Nat Med. Volume 13*. United States; 2007: 662-663.(vol 6).
45. Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, Noguchi H, Nagata H, Yonekawa Y, Liu X, Kamiya H, Ueda M, Hatanaka N, et al: Follow-up study of the first successful living donor islet transplantation. *Transplantation* 2006, 82(12):1629-1633.
46. Claiborn KC, Stoffers DA: Toward a cell-based cure for diabetes: advances in production and transplant of beta cells. *Mt Sinai J Med* 2008, 75(4):362-371.
47. Bonner-Weir S, Weir GC: New sources of pancreatic beta-cells. *Nat Biotechnol* 2005, 23(7):857-861.
48. Chen S, Borowiak M, Fox JL, Maeher R, Osafune K, Davidow L, Lam K, Peng LF, Schreiber SL, Rubin LL, Melton D: A small molecule that directs differentiation of human ESCs into the pancreatic lineage. *Nat Chem Biol* 2009, 5(4):258-265.
49. Ira J, Fox, George Q, Daley, Steven A, Goldman, Johnny Huard, Timothy J, Kamp, Trucco M: Long-Term Outcomes of Clinical Transplantation of Pancreatic Islets With Uncontrolled Donors After Cardiac Death: A Multicenter Experience in Japan. 2014, 345:1980-1984.
50. Bonner-Weir S, Taneja M, Weir GC, Tatarkevich K, Song KH, Sharma A, O'Neil JJ: In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, 97(14):7999-8004.
51. Nagaya M, Katsuta H, Kaneto H, Bonner-Weir S, Weir GC: Adult mouse intrahepatic biliary epithelial cells induced in vitro to become insulin-producing cells. *J Endocrinol* 2009, 201(1):37-47.
52. Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA: In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature* 2008, 455(7213):627-632.
53. Aviv V, Meivar-Levy I, Rachmut IH, Rubinek T, Mor E, Ferber S: Exendin-4 promotes liver cell proliferation and enhances the PDX-1-induced liver to pancreas transdifferentiation process. *J Biol Chem* 2009, 284(48):33509-33520.
54. Tateishi K, He J, Taranova O, Liang G, D'Alessio AC, Zhang Y: Generation of insulin-secreting islet-like clusters from human skin fibroblasts. *J Biol Chem* 2008, 283(46):31601-31607.
55. Noguchi H: Pancreas Procurement and Preservation for Islet Transplantation: Personal Considerations. *J Transplant* 2011, 2011.
56. Ichii H, Ricordi C: Current Status of Islet Cell Transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009, 16(2):101-112.
57. Noguchi H, Levy MF, Kobayashi N, Matsumoto S: Pancreas preservation by the two-layer method: does it have a beneficial effect compared with simple preservation in University of Wisconsin solution? *Cell Transplant* 2009, 18(5):497-503.
58. Goss JA, Goodpastor SE, Brunicaudi FC, Barth MH, Soltes GD, Garber AJ, Hamilton DJ, Alejandro R, Ricordi C: Development of a human pancreatic islet-transplant program through a collaborative relationship with a remote islet-isolation center. *Transplantation* 2004, 77(3):462-466.
59. Kempf MC, Andres A, Morel P, Benhamou PY, Bayle F, Kessler L, Badet L, Thivolet C, Penfornis A, Renoult E, et al: Logistics and transplant coordination activity in the GRAGIL Swiss-French multicenter network of islet transplantation. *Transplantation* 2005, 79(9):1200-1205.
60. Echeverri GJ, McGrath K, Bottino R, Hara H, Dons EM, van der Windt DJ, Ekser B, Casu A, Houser S, Ezzelarab M, et al: Endoscopic gastric submucosal transplantation of islets (ENDO-STI): technique and initial results in diabetic pigs. *Am J Transplant* 2009, 9(11):2485-2496.
61. Fujita M, McGrath KM, Bottino R, Dons EM, Long C, Kumar G, Echeverri GJ, Hata J, Haruma K, Cooper DKC, Hara H: Technique of endoscopy biopsy of islet allografts transplanted into the gastric submucosal space in pigs. *Cell Transplant* 2013, 22(12).
62. van der Windt DJ, Echeverri GJ, Ijzermans JN, Cooper DK: The choice of anatomical site for islet transplantation. *Cell Transplant* 2008, 17(9):1005-1014.
63. Merani S, Toso C, Emamaullee J, Shapiro AM: Optimal implantation site for pancreatic islet transplantation. *Br J Surg* 2008, 95(12):1449-1461.
64. Figliuzzi M, Plati T, Cornolti R, Adobati F, Fagiani A, Rossi L, Remuzzi G, Remuzzi A: Biocompatibility and function of microencapsulated pancreatic islets. *Acta Biomater* 2006, 2(2):221-227.
65. Beck J, Angus R, Madsen B, Britt D, Vernon B, Nguyen KT: Islet encapsulation: strategies to enhance islet cell functions. *Tissue Eng* 2007, 13(3):589-599.
66. O'Sullivan ES, Vegas A, Anderson DG, Weir GC: Islets transplanted in immunisolation devices: a review of the progress and the challenges that remain. *Endocr Rev* 2011, 32(6):827-844.
67. Stevens RB, Ansite JD, Mills CD, Lokeh A, Rossini TJ, Saxena M, Brown RR, Sutherland DE: Nitric oxide mediates early dysfunction of rat and mouse islets after transplantation. *Transplantation* 1996, 61(12):1740-1749.
68. Chhabra P, Sutherland DER, Brayman KL: Overcoming barriers in clinical islet transplantation: Current limitations and future prospects. *Current problems in surgery* 2014, 51(2):49-86.
69. Gruessner RWG, Gruessner AC: What Defines Success in Pancreas and Islet Transplantation-Insulin Independence or Prevention of Hypoglycemia? A Review. *Transplantation Proceedings* 2014, 46:1898-1899.
70. Close N, Alejandro R, Hering B, Appel M: Second Annual Analysis of the Collaborative Islet Transplant Registry. *Transplant Proc* 2007, 39(1):179-182.
71. Serrano ÓJ, Villegas JI, Echeverri GJ, Posada JG, Mesa L, Schweineberg J, Durán C, Caicedo LA: Trasplante Simultáneo de riñón y páncreas en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1, Clínica Fundación Valle del Lili, Cali, 2001-2013. *Rev Colomb Cir*, 29.