

RECOMENDACIONES. COMITÉ DE TRASPLANTE

Seguimiento clínico de la funcionalidad de la célula β a largo plazo en pacientes con trasplante renopancreático o páncreas aislado

Long-term clinical monitoring of β -cell functionality in patients with renopancreatic transplant or isolated pancreas

Javier Giunta¹, Luis A. Grosembacher²

RESUMEN

Introducción: el trasplante renopancreático y de páncreas aislado representan un tratamiento biológico eficaz para pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y enfermedad renal terminal. Estos procedimientos buscan restaurar la función de las células β pancreáticas; sin embargo, el éxito a largo plazo de estos trasplantes requiere un seguimiento clínico adecuado para detectar posibles complicaciones y asegurar un funcionamiento óptimo de las células β .

Recomendaciones: contamos con herramientas de seguimiento clínico que permiten evaluar el grado de control glucémico y las posibles agresiones biológicas. Es recomendable evaluar el control glucémico con glucosa en ayunas, HbA1c, pruebas de tolerancia a la glucosa y péptido C. La amilasa y lipasa son marcadores que colaboran con la detección subclínica de agresiones biológicas contra el páncreas trasplantado. La interpretación de estas herramientas define los cuatro estadios funcionales: óptimo, adecuado, marginal y fracaso. Durante el seguimiento se recomienda mantener las medidas de prevención y tratamiento de las complicaciones micro y macrovasculares.

Conclusiones: estas recomendaciones de seguimiento de pacientes con trasplante renopancreático y de páncreas aislado son imprescindibles para evaluar la funcionalidad de la célula β y disminuir el riesgo de complicaciones a largo plazo.

Palabras clave: trasplante pancreático; trasplante renopancreático; célula β .

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (50-52)

ABSTRACT

Introduction: renopancreas and isolated pancreas transplantation represent an effective biological treatment for patients with type 1 diabetes and end-stage renal disease. These procedures aim to restore the function of pancreatic β cells. However, the long-term success of these transplants requires appropriate clinical monitoring to detect potential complications and ensure optimal β cell function.

Recommendations: for monitoring purposes, we have clinical tools to assess glycemic control and potential biological insults. It is recommended to assess glycemic control using fasting glucose, HbA1c, glucose tolerance tests, and C-peptide. Amylase and lipase serve as markers for subclinical insults against the transplanted pancreas. The interpretation of these tools defines four functional stages: optimal, adequate, marginal, and failure. During follow-up, it is advisable to maintain measures for the prevention and treatment of microvascular and macrovascular complications.

Conclusions: these monitoring recommendations for renopancreas and isolated pancreas transplant patients are essential for evaluating β cell functionality and reducing the risk of long-term complications.

Key words: pancreatic transplant; renopancreas transplant; β cell function.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (50-52)

¹ Médico Cardiólogo, Coordinador del Comité de Trasplante y Células Madres, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Servicio de Cardiología Clínica, Hospital Universitario René G. Favaloro, Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médico Endocrinólogo, Jefe de la Sección Diabetes, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autor responsable: Javier Giunta
E-mail: javier.giunta@hospitalitaliano.org.ar
Fecha de trabajo recibido: 1/11/23
Fecha de trabajo aceptado: 22/3/24

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflictos de interés.

¿Cómo se establece el seguimiento clínico de la funcionalidad de la célula β trasplantada?

El trasplante simultáneo renopancreático y de páncreas aislado cumplen el objetivo terapéutico de reemplazar la función de la célula β pancreática, pudiendo recuperar la secreción de insulina y la homeostasis inconsciente de la glucemia en pacientes con insulinopenia demostrada de cualquier origen^{1,2}. El trasplante simultáneo renopancreático o el trasplante de páncreas aislado son tratamientos biológicos y debido a su procedencia alogénica (otro individuo de la misma especie) pueden sufrir diferentes agresiones como inmunológicas, infecciosas, pancreatitis y accidentes vasculares.

Las agresiones inmunológicas que afectan al páncreas pueden ser los diferentes tipos de rechazo o la recidiva de diabetes mellitus tipo 1 (DM1)³. Las complicaciones infecciosas pueden ser de distintos orígenes como las colecciones por agentes bacterianos, usualmente en el posoperatorio, o las reactivaciones virales, como el citomegalovirus relacionado con el tratamiento inmunodepresivo. Por último, los accidentes vasculares como sangrados, trombosis arterial o venosa suelen ser situaciones que ocurren en el posoperatorio inmediato.

En estas recomendaciones se comentarán cuáles son las herramientas de seguimiento clínico, los diferentes escenarios de funcionalidad de la célula β y qué hacer con respecto a las complicaciones crónicas.

¿Cuáles son las herramientas de seguimiento clínico?

Durante el seguimiento de los pacientes trasplantados el objetivo es detectar las agresiones biológicas contra la célula β para evitar el deterioro de la secreción de insulina y la pérdida del control glucémico. Obviamente criterios clínicos como polifagia, poliuria, poliuria y pérdida de peso pueden reflejar la pérdida del control glucémico en contexto de hiperglucemia, con la posibilidad de llegar tarde a las posibilidades de tratamiento para evitar la insulinopenia. Entre los mecanismos de pérdida de la funcionalidad de la célula β , se pueden observar cambios abruptos en el control como los relacionados con accidentes vasculares del injerto pancreático, pancreatitis e infecciones, a diferencia de otras entidades cuya caída en la funcionalidad de la célula β puede ser más insidiosa como el rechazo inmunológico del injerto.

Es de suma importancia emplear herramientas

de diagnóstico en forma preventiva durante el seguimiento para detectar precozmente las agresiones contra la célula β .

En tal caso se puede utilizar la glucemia en ayunas, la HbA1c y la curva de tolerancia a 75 g de glucosa para detectar disglucemias. Se sugiere mantener el registro de glucemias y HbA1c cada 3 meses, y la curva de tolerancia a 75 g de glucosa en forma anual⁴.

El péptido C permite evaluar la secreción endógena de insulina. Es importante para definir la ausencia de insulinopenia, y usualmente se solicita cada 3 meses durante el primer año postrasplante. En caso de adecuada función y control metabólico posterior al año, se puede espaciar cada 6 meses.

Para evaluar las agresiones biológicas contra el páncreas es fundamental dosar amilasa y lipasa, dado que son marcadores muy sensibles para detectar la injuria pancreática exocrina. Estos marcadores pueden detectar agresiones subclínicas al elevarse un 25% por encima del valor previo, incluso estando este valor dentro de la normalidad. Se solicita semanalmente durante los primeros 3 meses y luego en los controles trimestrales⁵. Por otro lado, la evaluación inicial pretrasplante y periódica cada 12 meses postrasplante de anticuerpos anti-célula β , como los anti-GAD, anti-tirosina fosfatas o IA2 y anti-transportador de zinc isoforma 8 o anti-ZnT8, permiten evaluar y predecir el riesgo de injuria o fracaso de la célula β . Tanto la positividad postrasplante de aquellos autoanticuerpos cuando fueron negativos en el pretrasplante (seroconversión) como el aumento significativo de sus títulos, en el caso de positividad ya en el pretrasplante, implican un aumento del riesgo de recidiva de la DM1 autoinmune y la necesidad de controlarlos con mayor frecuencia, es decir, cada 6 meses⁶.

¿Cómo se definen los escenarios de funcionalidad de la célula β trasplantada?

Se estableció un consenso entre la *International Pancreas and Islet Transplant Association* (IPI-TA) y la *European Pancreas and Islet Transplant Association* (EPITA) para definir los estados funcionales de la célula β trasplantada. Para realizar las definiciones, se tuvieron en cuenta el grado de control metabólico definido por HbA1c y la presencia de hipoglucemias, el requerimiento de insulina o el tratamiento euglucemiante y la secreción de péptido C. Con estos parámetros se definieron cuatro estadios de funcionalidad de la célula β trasplantada. Los estadios se clasificaron en: óptimo, adecuado, marginal y fracaso (Tabla)⁷.

Estado funcional de la célula β trasplantada	HbA1c	Hipoglucemia grave	Requerimiento de insulina	Péptido C	Éxito del tratamiento
Óptimo	<6,5%	No presenta	No presenta	Presente	Sí
Adecuado	<7%	No presenta	<50% pretrasplante	Presente	Sí
Marginal	>7%	Probable	>50% pretrasplante	Presente	No
Fracaso	>7%	Probable	Similar pretrasplante	Similar pretrasplante	No

Tabla: Estadios de la funcionalidad de la célula β.

RECOMENDACIONES

Con respecto a las complicaciones crónicas de la DM, se recomienda mantener las mismas conductas y controles relativos al cuidado y la prevención de las complicaciones micro y macrovasculares, teniendo especial atención en continuar el cuidado y la prevención de la onicomiosis, las úlceras plantares y las lesiones en general que afecten a los pies^{8,9}. Asimismo, es clave mantener el control oftalmológico con el objetivo de prevenir la progresión de la retinopatía y el desprendimiento de la retina^{10,11}. El control de la tensión arterial y del perfil lipídico también deben ser las bases del seguimiento de los pacientes trasplantados. El objetivo de LDL (menor a 55-70 mg/dl) en este grupo se corresponde al muy alto riesgo cardiovascular¹².

BIBLIOGRAFÍA

1. Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, Vantghem M-C, Maffi P, Kay TW, et al. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care* 2015;38:1016-1029.
2. Dean PG, Kukla A, Stegall MD, Kudva YC. Pancreas transplantation. *BMJ* 2017;357: j1321.
3. Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Pérez-Rojas J, Traver-Salcedo V, et al. Autoimmune diabetes recurrence after pancreas transplantation: diagnosis, management, and literature review. *Ann Transplant* 2019;24: 608-616.
4. Pfeffer F, Nauck MA, Benz S, Gwodzinski A, Zink R, Büsing M, et al. Determinants of a normal (versus impaired) oral glucose tolerance after combined pancreas-kidney transplantation in IDDM patients. *Diabetologia* 1996;39:462-468.
5. Norman SP, Kommareddi M, Ojo AO, Luan FL. Early pancreas graft failure is associated with inferior late clinical outcomes after simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transplantation* 2011;92:796-801.
6. Pugliese A, Reijonen HK, Nepom J, Burke G. Recurrence of autoimmunity in pancreas transplant patients: research update. *Diabetes Manag* 2011;1:229-238.
7. Rickels MR, Stock PG, de Koning EJP, Piemonti L, Pratschke J, Alejandro R, et al. Defining outcomes for β-cell replacement therapy in the treatment of diabetes: a consensus report on the Igl criteria from the IPITA/EPITA opinion leaders workshop. *Transpl Int* 2018;31:343-352.
8. Navarro X, Kennedy WR, Aeppli D, Sutherland DE. Neuropathy and mortality in diabetes: influence of pancreas transplantation. *Muscle Nerve* 1996;19:1009-1016.
9. Matricali GA, Bammens B, Kuypers D, Flour M, Mathieu C. High rate of Charcot foot attacks early after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2007;83:245-246.
10. Wang Q, Klein R, Moss SE, Klein BE, Hoyer C, Burke K, et al. The influence of combined kidney-pancreas transplantation on the progression of diabetic retinopathy. A case series. *Ophthalmology* 1994;101:1071-1076.
11. Kim YJ, Shin S, Han DJ, Kim YH, Lee JY, Yoon YH, et al. Long-term effects of pancreas transplantation on diabetic retinopathy and incidence and predictive risk factors for early worsening. *Transplantation* 2018;102:e30-e38.
12. Lange UG, Rademacher S, Zirnstein B, Sucher R, Semmling K, Bobbert P, et al. Cardiovascular outcomes after simultaneous pancreas kidney transplantation compared to kidney transplantation alone: a propensity score matching analysis. *BMC Nephrol* 2021;22: 347.