

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



**FACTORES PRONÓSTICOS DE LA TROMBOSIS
VENOSA DEL INJERTO EN EL TRASPLANTE DE
PÁNCREAS.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Alejandro Manrique Municio

Bajo la dirección de los doctores

Enrique Moreno González
Carlos Jiménez Romero

Madrid, 2011

ISBN: 978-984-694-2085-0

© Alejandro Manrique Municio, 2010

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía

**FACTORES PRONÓSTICOS DE LA TROMBOSIS
VENOSA
DEL INJERTO EN EL TRASPLANTE DE PÁNCREAS**

TESIS DOCTORAL

Alejandro Manrique Municio

AUTOR: Alejandro Manrique Municio

TÍTULO: Factores pronósticos de la trombosis venosa
del injerto en el trasplante de páncreas.

DIRECTORES: Prof. Enrique Moreno González
Prof. Carlos Jiménez Romero

CENTRO: Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía

AÑO: 2010

ÍNDICE

ÍNDICE

1.-INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. DIABETES.....	3
1.1.1. Definición de diabetes.....	3
1.1.2. Clasificación: tipos de diabetes.....	4
1.1.3. Epidemiología.....	5
1.1.3.1. Incidencia y prevalencia mundial.....	5
1.1.3.2. Incidencia y prevalencia en España.....	5
1.1.4. Patogenia.....	6
1.1.4.1. Diabetes tipo 1.....	6
1.1.4.1.1. Histología.....	6
1.1.4.1.2. Factores genéticos.....	7
1.1.4.1.3. Factores ambientales.....	7
1.1.4.1.4. Factores inmnoológicos.....	7
1.1.4.2. Diabetes tipo 2.....	7
1.1.4.2.1. Resistencia a la insulina.....	8
1.1.4.2.2. Factores genéticos.....	9
1.1.5. Historia natural de la diabetes.....	9
1.1.6. Complicaciones agudas de la diabetes.....	11
1.1.6.1. Cetoacidosis diabética.....	11
1.1.6.2. Coma hiperosmolar.....	11
1.1.6.3. Hipoglucemia.....	11
1.1.7. Complicaciones crónicas.....	12
1.1.7.1. Retinopatía diabética y pérdida de visión.....	12
1.1.7.2. Nefropatía diabética y fracaso renal.....	13
1.1.7.3. Neuropatía periférica: polineuropatía distal y mononeuropatía.....	14
1.1.7.3.1. Polineuropatía distal.....	14
1.1.7.3.2. Mononeuropatía.....	15
1.1.7.4. Neuropatía autonómica (vegetativa).....	15
1.1.7.4.1. Neuropatía autonómica cardiovascular.....	15
1.1.7.4.2. Neuropatía gastrointestinal.....	16

1.1.7.4.3. Neuropatía genitourinaria.....	16
1.1.7.4.4. Alteraciones pupilares.....	16
1.1.7.5. Complicaciones cardiovasculares.....	16
1.1.7.5.1. Cardiopatía isquémica.....	17
1.1.7.5.2. Enfermedad vascular periférica.....	17
1.1.7.5.3. Enfermedad cerebro-vascular.....	18
1.1.8. Opciones terapéuticas de la diabetes.....	18
1.1.8.1-Tratamiento insulínico intensivo.....	18
1.1.8.2-Trasplante de islotes.....	19
1.1.8.3-Trasplante de páncreas.....	21
1.2. TRASPLANTE DE PÁNCREAS.....	22
1.2.1. Historia del trasplante de páncreas.....	22
1.2.2. Candidatos a trasplante de páncreas: consideraciones generales.....	23
1.2.3. Indicaciones y tipos de trasplante pancreático.....	24
1.2.4. Contraindicaciones absolutas y relativas del trasplante.....	26
1.2.5. Evaluación de los candidatos a trasplante pancreático.....	27
1.2.6. Evaluación de los donantes de páncreas.....	29
1.2.6.1. Criterios de aceptación y exclusión.....	29
1.2.6.2. Mantenimiento de los donantes.....	31
1.2.6.3. Técnicas de extracción pancreática.....	32
1.2.6.3.1-Extracción estándar.....	32
1.2.6.3.2-Extracción rápida.....	33
1.2.7. Soluciones de preservación de órganos.....	33
1.2.8. Técnica del trasplante de páncreas.....	34
1.2.9. Cuidados peri y postoperatorios.....	36
1.2.9.1. Monitorización del injerto.....	38
1.2.10. Inmunosupresión.....	39
1.2.10.1. Introducción.....	39
1.2.10.2. Terapia de inducción.....	40
1.2.10.2.1. Globulina antitimocítica (ATG) equina.....	40
1.2.10.2.2. Globulina antitimocítica de conejo (Timoglobulina).....	41

1.2.10.2.3. OKT3 (Muromonab-CD3).....	41
1.2.10.2.4. Antagonistas de la IL-2R.....	42
1.2.10.2.5. Alemtuzumab (Campath).....	43
1.2.10.3. Terapia de mantenimiento.....	44
1.2.10.3.1. Corticoides.....	44
1.2.10.3.2. Azatioprina.....	45
1.2.10.3.3. Micofenolato mofetilo.....	45
1.2.10.3.4. Ciclosporina A (CyA).....	46
1.2.10.3.5. Tacrolimus (FK 506).....	47
1.2.10.3.6. Rapamicina (Sirolimus).....	48
1.2.10.4. Pautas actuales de inmunosupresión según el tipo de trasplante de páncreas.....	49
1.2.10.4.1. Inmunosupresión en el trasplante de páncreas-riñón simultáneo (TPRS).....	49
1.2.10.4.2. Inmunosupresión en el trasplante de páncreas después del renal (TPDR).....	50
1.2.10.4.3. Inmunosupresión en el trasplante de páncreas aislado (TPA).....	50
1.2.11- Complicaciones post-trasplante de páncreas.....	51
1.2.11.1. Incidencia y causas de pérdida del injerto pancreático.....	52
1.2.11.2. Complicaciones quirúrgicas.....	53
1.2.11.2.1. Trombosis del injerto pancreático.....	54
1.2.11.2.1.1. Incidencia.....	54
1.2.11.2.1.2. Factores de riesgo.....	55
1.2.11.2.1.3. Diagnóstico de la trombosis.....	65
1.2.11.2.1.4. Tratamiento de la trombosis.....	66
1.2.11.2.1.5. Prevención de la trombosis.....	67
1.2.11.2.2. Complicaciones vasculares tardías.....	68
1.2.11.2.3. Infecciones intraabdominales.....	69
1.2.11.2.4. Fístulas del injerto pancreático-duodenal.....	70
1.2.11.2.5. Pancreatitis del injerto.....	72

1.2.11.2.6. Pseudoquistes de páncreas.....	74
1.2.11.2.7. Fístulas pancreáticas.....	75
1.2.11.2.8. Hemorragia.....	75
1.2.11.2.8.1. Hemorragia intrabdominal.....	75
1.2.11.2.8.2. Hemorragia vesical (hematuria).....	76
1.2.11.2.8.3. Hemorragia gastrointestinal.....	76
1.2.11.3. Complicaciones urológicas.....	76
1.2.11.3.1. Hematuria.....	76
1.2.11.3.2. Complicaciones uretrales.....	77
1.2.11.3.3. Infecciones urinarias de repetición.....	77
1.2.11.3.4. Disfunción miccional postoperatoria.....	78
1.2.11.4. Infecciones postrasplante.....	78
1.2.11.4.1. Infecciones bacterianas.....	79
1.2.11.4.2. Infecciones fúngicas.....	80
1.2.11.4.3. Infecciones virales.....	80
1.2.11.5. Rechazo del injerto.....	81
1.2.11.5.1. Respuesta inmune y tipos de rechazo.....	81
1.2.11.5.2. Incidencia del rechazo pancreático.....	82
1.2.11.5.3. Diagnóstico del rechazo pancreático.....	83
1.2.11.5.3.1. Diagnóstico clínico.....	83
1.2.11.5.3.2. Diagnóstico de laboratorio.....	83
1.2.11.5.3.3. Diagnóstico anatomopatológico del rechazo....	86
1.2.11.5.3.4. Técnicas de diagnóstico del rechazo por imágenes.....	87
1.2.11.5.4. Repercusión del rechazo sobre la función endocrina y exocrina y pérdida del injerto.....	87
1.2.11.5.5. Tratamiento del rechazo.....	88
1.2.11.6. Disfunción del injerto.....	89
1.2.11.6.1. Fallo primario del injerto.....	89
1.2.11.6.2. Función endocrina retardada del injerto.....	89
1.2.11.6.3. Disfunción tardía del injerto.....	90

1.2.11.6.4. Hipoglucemia.....	91
1.2.11.7. Recurrencia autoinmune de la diabetes después del trasplante.....	91
1.2.12. Función endocrina y metabólica post-trasplante.....	92
1.2.12.1. Niveles de insulina en trasplante de páncreas.....	93
1.2.12.2. Niveles de glucagón en trasplante de páncreas.....	94
1.2.12.3. Polipéptido pancreático en trasplante de páncreas.....	95
1.2.12.4. Producción de glucosa hepática.....	95
1.2.13. Supervivencia del enfermo y causas de mortalidad.....	95
1.2.14. Tumores de novo post-trasplante.....	97
1.2.14.1. Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (ELPT).....	97
1.2.14.2. Tumores de novo no linfoproliferativos.....	97
1.2.15. Supervivencia del injerto.....	98
1.2.16. Complicaciones médicas y quirúrgicas a largo plazo.....	99
1.2.17. Efectos del trasplante de páncreas sobre las complicaciones de la diabetes.....	100
1.2.17.1. Nefropatía diabética.....	100
1.2.17.2. Retinopatía diabética.....	101
1.2.17.3. Neuropatía diabética.....	101
1.2.17.4. Enfermedad cardiovascular.....	102
1.2.18. Calidad de vida post-trasplante de páncreas.....	104
2. OBJETIVOS.....	105
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	111
3.1. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO DEL ESTUDIO.....	113
3.1.1. Diseño del estudio.....	113
3.1.2. Objetivos.....	113
3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	113
3.2.1. Criterios de inclusión.....	113
3.2.2. Criterios de exclusión.....	113
3.3. MUESTRA DE ESTUDIO.....	114
3.4. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO Y TÉCNICAS DE MEDIDA.....	114

3.4.1. Manejo de los donantes.....	114
3.4.1.1. Selección de los donantes.....	114
3.4.1.2. Características de los donantes.....	116
3.4.1.2.1. Edad, sexo, peso y talla del donante.....	116
3.4.1.2.2. Causas de muerte del donante.....	116
3.4.1.2.3. Estancia en UCI.....	116
3.4.1.2.4. Hipotensión, parada cardíaca.....	116
3.4.1.2.5. Administración de drogas vasoactivas.....	117
3.4.1.2.6. Funciones hemostásica, renal y pancreática.....	117
3.4.1.2.7. Serología viral.....	117
3.4.1.2.8. Transfusión de hemoderivados.....	117
3.4.1.3. Obtención del injerto.....	117
3.4.1.3.1. Valoración del injerto pancreático.....	117
3.4.1.3.2. Extracción pancreática en el donante.....	118
3.4.1.3.3. Preparación del injerto en banco.....	125
3.4.2. Manejo de los receptores.....	127
3.4.2.1. Selección de los receptores y protocolo de estudio preoperatorio..	127
3.4.2.2. Características preoperatorias de los receptores.....	130
3.4.2.2.1. Edad, sexo, peso y talla de los receptores.....	130
3.4.2.2.2. Presencia de hipertensión arterial y necesidades de insulina pretrasplante.....	130
3.4.2.2.3. Indicación de trasplante pancreático.....	130
3.4.2.2.4. Diálisis y transfusiones pretrasplante.....	130
3.4.2.2.5. Complicaciones de la diabetes pretrasplante.....	130
3.4.2.2.6. Compatibilidad del grupo sanguíneo y HLA entre el donante y el receptor.....	130
3.4.2.2.7. Serología viral.....	130
3.4.2.2.8. Laboratorio.....	131
3.4.2.3. Manejo del tiempo perioperatorio.....	131
3.4.2.3.1. Manejo perioperatorio del receptor.....	131
3.4.2.3.2. Anestesia.....	131

3.4.2.3.3. Necesidades transfusionales durante la intervención quirúrgica.....	132
3.4.2.3.4. Técnica quirúrgica en el receptor.....	132
3.4.2.3.5. Duración de la intervención.....	138
3.4.2.3.6. Profilaxis antibiótica peri y postoperatoria.....	138
3.4.2.3.7. Anticoagulación peri y postoperatoria.....	140
3.4.2.4. Manejo del periodo postoperatorio.....	140
3.4.2.4.1. Supervivencia del paciente.....	140
3.4.2.4.2. Supervivencia del injerto.....	140
3.4.2.4.3. Mortalidad.....	140
3.4.2.4.4. Estancia hospitalaria.....	140
3.4.2.4.5. Tratamiento médico. Inmunosupresión.....	140
3.4.2.4.6. Laboratorio y otras pruebas complementarias.....	143
3.4.2.4.7. Complicaciones quirúrgicas. Causas de reintervención..	143
3.4.2.4.7.1. Vasculares: arteriales y venosas.....	143
3.4.2.4.7.2. Infecciones quirúrgicas.....	144
3.4.2.4.7.3. Fístulas anastomóticas.....	144
3.4.2.4.7.4. Pancreatitis del injerto.....	144
3.4.2.4.7.5. Pseudoquistes.....	144
3.4.2.4.7.6. Fístulas pancreáticas.....	144
3.4.2.4.7.7. Hemorragia.....	144
3.4.2.4.8. Causas de pérdida del injerto.....	145
3.4.2.4.9. Complicaciones urológicas.....	145
3.4.2.4.9.1. Hematuria.....	145
3.4.2.4.9.2. Infecciones urinarias de repetición.....	145
3.4.2.4.9.3. Pancreatitis por reflujo.....	145
3.4.2.4.9.4. Litiasis vesicales.....	145
3.4.2.4.10. Conversión de derivación.....	145
3.4.2.4.11. Rechazos.....	145
3.4.2.4.11.1. Rechazo agudo.....	145
3.4.2.4.11.2. Rechazo crónico.....	146

3.4.2.4.12. Retrasplante.....	146
3.4.2.4.13. Intervenciones quirúrgicas postrasplante.....	146
3.4.2.4.14. Causas de mortalidad y supervivencia del enfermo.....	146
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	147
4. RESULTADOS.....	149
4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE ESTUDIO Y ANÁLISIS COMPARATIVO UNIVARIABLE ENTRE LOS GRUPOS CON Y SIN TROMBOSIS VENOSA DEL INJERTO PANCREÁTICO.....	151
4.1.1. Variables de los donantes.....	151
4.1.1.1. Edad, sexo, IMC y compatibilidad HLA de los donantes.....	151
4.1.1.2. Causas de éxitus, tiempo en UCI, episodios de hipotensión, parada cardiaca, empleo de drogas vasoactivas y necesidad de transfusión de los donantes.....	152
4.1.1.3. Función renal, pancreática y coagulación de los donantes.....	154
4.1.1.4. Serología CMV donante/ receptor.....	154
4.1.2. Obtención y preparación del injerto. Tipos de solución de preservación.....	155
4.1.3. Variables de los receptores.....	155
4.1.3.1. Edad, sexo, IMC y meses de diabetes pretrasplante de los receptores.....	155
4.1.3.2. Diálisis previa, HTA, cardiopatía y tipo de trasplante realizado.....	156
4.1.3.3. Hemoglobina, función renal y pancreática preoperatoria.....	156
4.1.4. Descripción del tiempo perioperatorio.....	157
4.1.4.1. Técnica de implante. Derivación venosa y exocrina del páncreas.....	157
4.1.4.2. Duración de la intervención. Tiempos de isquemia.....	158
4.1.4.3. Anticoagulación postoperatoria.....	159
4.1.5. Evolución post-trasplante pancreático.....	160
4.1.5.1. Estancia media hospitalaria, seguimiento y supervivencia del paciente y del injerto.....	160
4.1.5.2. Mortalidad post-trasplante pancreático.....	164
4.1.5.3. Inmunosupresión.....	165
4.1.5.4. Análisis de los parámetros de laboratorio.....	166

4.1.6. Complicaciones quirúrgicas. Causas de reintervención.....	167
4.1.6.1. Vasculares: arteriales y venosas.....	167
4.1.6.2. Infecciones quirúrgicas.....	169
4.1.6.3. Fístulas duodenales.....	170
4.1.6.4. Pancreatitis del injerto.....	171
4.1.6.5. Pseudoquistes.....	172
4.1.6.6. Fístulas pancreáticas.....	172
4.1.6.7. Hemorragia.....	173
4.1.6.8. Causas de pérdida del injerto.....	173
4.1.6.9. Complicaciones urológicas.....	174
4.1.6.10. Conversión de derivación.....	174
4.1.6.11. Rechazo agudo y crónico.....	175
4.1.6.12. Retrasplante.....	176
4.1.6.13. Intervenciones quirúrgicas postrasplante.....	177
4.2. RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO AVANZADO.....	179
5. DISCUSIÓN.....	185
6. CONCLUSIONES.....	203
7. BIBLIOGRAFÍA.....	207

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Enrique Moreno González, Catedrático de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital “Doce de Octubre”, director de esta tesis, por haberme permitido realizar este trabajo y por sus enseñanzas en la cirugía general y en el trasplante de órganos abdominales.

Al Dr. Carlos Jiménez Romero, Jefe de Sección del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital “Doce de Octubre” y Profesor Asociado de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid y director de esta tesis. Sin su dedicación, constancia, ideas y paciencia, este proyecto no habría sido posible.

A los Drs. Jorge Calvo Pulido y Álvaro García-Sesma, Médicos Adjuntos del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital “Doce de Octubre”, por su ayuda constante tanto en la realización de este trabajo como en la práctica clínica diaria.

Al Servicio de Epidemiología del Hospital “Doce de Octubre”, en especial al Dr. Javier de la Cruz por su ayuda en el análisis estadístico de los datos recogidos y por sus enseñanzas en la interpretación de los mismos.

Al Servicio de Nefrología y a la Coordinación de Trasplantes del Hospital “Doce de Octubre”, especialmente al Dr. Amado Andrés Belmonte por su colaboración en la recogida de los datos de los pacientes.

A todos los médicos del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital “Doce de Octubre” que han estado atentos al desarrollo de este trabajo, tanto por sus enseñanzas como por su ayuda prestada.

Finalmente, mi agradecimiento a mi familia, a mis padres, hermanos, y especialmente a mi esposa y a mis hijos, por su cariño y comprensión por el tiempo dedicado a la realización de este trabajo.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AAO: Actividad de amilasa en orina.

ACVA: Accidente cerebro-vascular.

AE: Arteria esplénica.

AGD: Arteria gastroduodenal.

AGI: Arteria gástrica izquierda.

AHP: Arteria hepática propia.

AIC: Arteria ilíaca común.

AIE: Arteria ilíaca externa.

AII: Arteria ilíaca interna.

AMI: Arteria mesentérica inferior.

AMS: Arteria mesentérica superior.

AZA: Azatioprina.

Cc: Centímetro cúbico.

Cm: Centímetro.

CMV: Citomegalovirus.

CO₂: Dióxido de carbono.

CyA: Ciclosporina A.

dl: Decilitro.

DMID: Diabetes mellitus insulín-dependiente.

DNA: Ácido desoxirribonucleico.

ECG: Electrocardiograma.

ELPT: Enfermedad linfoproliferativa postrasplante.

FID: Fosa ilíaca derecha.

Gr: Gramo.

Hb: Hemoglobina.

Hb1Ac: Hemoglobina glicosilada.

HLA: Human leucocyte antigens (antígenos leucocitarios humanos).

HTA: Hipertensión arterial.

IC: Intervalo de confianza.

IL-1: Interleucina 1.

IF: Interferón.
IMC: Índice de masa corporal.
ITU: Infección del tracto urinario.
i.v: Intravenosa.
Kg: Kilogramo.
L: Litro.
m: Mes.
m²: Metro cuadrado.
M: Mujer.
Mg: Miligramo.
MMF: Micofenolato mofetilo.
mm Hg: Milímetro de mercurio.
ngr: Nanogramo.
n.s: No significativo.
O₂: Oxígeno.
OR: Odds ratio.
PCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono.
PA: Páncreas aislado.
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.
PDR: Páncreas después de riñón.
PRS: Páncreas y riñón simultáneo.
PVC: Presión venosa central.
RITP: Registro internacional de trasplante de páncreas.
RMN: Resonancia magnética nuclear.
RNA: Ácido ribonucleico.
Rx: Radiografía.
TA: Tensión arterial.
TAC: Tomografía axial computerizada.
TCE: Traumatismo cráneoencefálico.
TPA: Trasplante pancreático aislado.
TPDR: Trasplante pancreático después del renal.

TPDV: Trasplante pancreático con injerto procedente de donante vivo.

TPRS: Trasplante pancreático-renal simultáneo.

Tx: Trasplante.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

UI: Unidad internacional.

V: Varón.

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

VHS: Virus herpes simple.

VMI: Vena mesentérica inferior.

VMS: Vena mesentérica superior.

VEB: Virus de Epstein-Barr.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

v.o: Vía oral.

VVZ: Virus varicela zoster.

1. INTRODUCCIÓN

1.-INTRODUCCIÓN

1.1. DIABETES

1.1.1. DEFINICIÓN DE DIABETES

La definición de todas las formas de diabetes es la hiperglucemia, pero la cifra diagnóstica ha cambiado a lo largo de los años según se ha ido conociendo mejor la relación entre los niveles altos de glucosa en sangre y las complicaciones de la enfermedad. En 1997, el Comité de Expertos de la Asociación Americana de la Diabetes (1) revisó los criterios para el diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus. Se requiere repetir el análisis otro día para evidenciar sin error la hiperglucemia y la descompensación metabólica. El mayor cambio, introducido por este Comité, consistió en reducir el valor de la glucemia en ayunas de 140 mg/dl a 126 mg/dl, siendo ésta la cifra diagnóstica (Tabla_I).

TABLA I.- Criterios diagnósticos de diabetes mellitus. Asociación Americana de Diabetes.

- Síntomas de diabetes y determinación de glucemia casual ≥ 200 mg/dl. Casual se define como en cualquier momento del día, sin tener en cuenta el tiempo desde la última ingesta. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida no explicada de peso.
- Determinación de glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl. Ayunas se define como la ausencia de ingesta calórica de al menos 8 h.
- Glucemia ≥ 200 mg/dl a las 2 h durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa. Esta prueba se debe realizar utilizando 75 g de glucosa disuelta en agua.

Si no se observa una hiperglucemia inequívoca, con descompensación metabólica aguda, estos criterios se deben confirmar con estudios repetidos en distintos días. La prueba de tolerancia oral a la glucosa no se recomienda de rutina.

1.1.2. CLASIFICACIÓN: TIPOS DE DIABETES

El Comité de Expertos de la Asociación Americana de la Diabetes clasifica más de 50 causas de diabetes, siendo los tipos 1 y 2 los más frecuentes.

La diabetes tipo 1 ocurre cuando se destruyen las células β pancreáticas y el paciente desarrolla una deficiencia insulínica marcada o completa. Este tipo se manifiesta en el 5-10% de los casos, siendo más frecuente en los jóvenes, aunque se puede presentar a cualquier edad. Casi todos los casos tienen un origen autoinmune y sin tratamiento insulínico estos pacientes desarrollan cetoacidosis y fallecen. Se han implicado factores genéticos y ambientales en el origen de esta enfermedad, con influencia de agentes infecciosos.

La diabetes tipo 2 se produce por el defecto en la secreción y en la acción de la insulina. Representa aproximadamente el 90% de los casos de diabetes, siendo la causa que se observa con mayor frecuencia en la práctica clínica. Se estima que la mitad de los casos no se diagnostican, ya que cuando se detectan muchos pacientes presentan complicaciones micro y macro vasculares. Se observa con mayor frecuencia en los adultos aunque puede verse a cualquier edad. La prevalencia de esta patología ha aumentado en los últimos años debido al envejecimiento de la población, reducción de la mortalidad por las complicaciones asociadas, cambios en los criterios diagnósticos y aumento de la obesidad y sedentarismo (2). La obesidad es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, debido a que se asocia con resistencia a la acción de la insulina. En la diabetes tipo 2 se observa un fuerte componente genético, viéndose en algunas familias defectos en algunos genes (glucokinasa y factores de transcripción importantes en la regulación genética).

Entre los otros tipos de diabetes el más frecuente es la diabetes gestacional, que ocurre aproximadamente entre el 2-5% de todas las embarazadas (3). Se define como aquella intolerancia a la glucosa diagnosticada por primera vez durante el embarazo. En la mayoría de los casos la regulación de la glucosa vuelve a la normalidad tras el parto, teniendo estas pacientes un riesgo aumentado de desarrollar posteriormente una diabetes tipo 2, presentándose entre el 17% y el 63% en edades más avanzadas.

El 2% de la diabetes se debe a otras causas como pancreatomelectomía, hemocromatosis, pancreatitis, o enfermedades pancreáticas en relación con la malnutrición. Existen otros

tipos específicos de diabetes motivados por defectos genéticos de las células β , mutaciones en el gen del receptor de la insulina y síndromes genéticos asociados con diabetes. Los niveles elevados de glucocorticoides (endógenos o exógenos), tiazidas, β -adrenérgicos, niacina, o inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus pueden contribuir al desarrollo de diabetes. Otras enfermedades endocrinas como la acromegalia, el síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, somatostatina y el hiperaldosteronismo cursan con diabetes.

1.1.3. EPIDEMIOLOGÍA

1.1.3.1. Incidencia y prevalencia mundial

La diabetes mellitus representa un gran problema de salud pública, con más de 15 millones de personas afectas en los Estados Unidos (5,9% de la población), diagnosticándose 798.000 casos nuevos cada año (4). La diabetes afecta a todas las edades con una mayor incidencia en los ancianos (18% en los mayores de 65 años).

Esta enfermedad se asocia con graves complicaciones que aumentan la morbilidad y la mortalidad de los enfermos que la sufren. La principal causa de mortalidad en estos pacientes son las complicaciones cardiológicas, siendo la diabetes la primera causa de insuficiencia renal terminal y responsable de la mitad de las amputaciones en los miembros inferiores. Debido a la elevada prevalencia y a la gravedad de las complicaciones asociadas, se considera una enfermedad con un gran coste económico y social.

1.1.3.2. Incidencia y prevalencia en España

La diabetes mellitus es una de las enfermedades con mayor impacto sociosanitario en España, no sólo por su alta prevalencia, que se estima en un 6,2% para el intervalo de edad de 30-65 años y del 10% para 30-89 años (5, 6), sino también por las complicaciones agudas y crónicas que produce y por su elevada tasa de mortalidad. Se estima que la incidencia en España de la diabetes tipo 1 es de 11-12 casos por 100.000 habitantes y año, y la de tipo 2 de 800 casos por 100.000 habitantes y año (5, 6).

1.1.4. PATOGENIA

1.1.4.1. Diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1, anteriormente llamada insulino-dependiente, se caracteriza por la destrucción de las células β pancreáticas, con deficiencia de insulina y necesidad de tratamiento con esta hormona para el mantenimiento de la vida. En la mayoría de estos pacientes la destrucción de las células β se debe a un mecanismo inmunológico, siendo ésta la diabetes tipo 1A. Esta forma de diabetes es más frecuente en la raza caucásica. En una minoría de los enfermos con diabetes tipo 1 no se observa un mecanismo autoinmune demostrable, clasificándose como “diabetes tipo 1 idiopática” o tipo 1B y siendo ésta más frecuente en pacientes jóvenes de raza negra.

La diabetes tipo 1 comienza en las 2 primeras décadas de la vida, con un pico de incidencia entre los 10 y los 13 años, pudiendo ocurrir a cualquier edad. Se ha descrito el mecanismo patogénico (7), existiendo, en primer lugar, una predisposición genética (genes “diabetogénicos” situados en el brazo corto del cromosoma 6), actuando sobre ésta factores ambientales en pacientes genéticamente susceptibles y, por último, produciéndose la activación de la respuesta inmune contra las células β . Este mecanismo resulta en una destrucción progresiva de las células β , desarrollándose así la diabetes tipo 1. Este proceso es insidioso a lo largo de los años, pudiendo aparecer en este tiempo una serie de marcadores que indican el daño de las células β . Así aparecen anticuerpos anti-islotos (se detectan por inmunofluorescencia), anti-insulina, anti-ácido glutámico descarboxilasa, resultando esto en una disminución del número de las células β y de sus efectos metabólicos. Cuando la mayor parte de las células β se han destruido aparecen la hiperglucemia y los síntomas clínicos, con la disminución de la secreción de insulina endógena y del péptido C.

1.1.4.1.1. Histología

Histológicamente la reacción inmune se observa como una infiltración mononuclear en los islotes pancreáticos siendo una lesión patognomónica (8). En el momento del diagnóstico solamente unos pocos islotes muestran esta infiltración, pudiendo verse otros normales, estando la mayoría “pseudoatróficos” pero manteniendo intactas la secreción de glucagón y de somatostatina.

1.1.4.1.2. Factores genéticos

El locus mejor caracterizado para la diabetes tipo 1 es el IDDM1, situado en la proximidad del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, en el brazo corto del cromosoma 6, confiriendo el 50% de la predisposición genética para el desarrollo de esta enfermedad. El otro locus caracterizado es el IDDM2, situado en el brazo corto del cromosoma 11 y aporta el 10% de esta predisposición. Además existen alelos que confieren susceptibilidad y otros que presentan cierto grado de protección.

1.1.4.1.3. Factores ambientales

Entre los factores ambientales se han apuntado la exposición intrauterina a infecciones por enterovirus (9), la rubeola congénita, el consumo por parte de la madre en el momento de la concepción de agentes tóxicos (nitratos y nitritos) como agentes que aumentan la probabilidad de desarrollar diabetes. Además, la nutrición infantil puede tener influencia, proponiéndose un aumento de probabilidad con el consumo precoz de proteínas de la leche de vaca.

1.1.4.1.4. Factores inmunológicos

La destrucción de las células β es consecuencia de la respuesta inmune mediada por los linfocitos T, aunque el mecanismo exacto no está bien definido (7). La respuesta inmune se inicia presumiblemente por la presentación de los péptidos diabetógenos al sistema inmune con la activación de los linfocitos T-helper. Por este proceso se activa la destrucción de las células β , estando involucrados los macrófagos a través de los mediadores producidos por las células T. Esto incluye la producción de citocinas, factores de necrosis tumoral α y β , radicales libres de oxígeno, óxido nítrico y peroxinitritos. Además, otros defectos en la actividad de las células T reguladoras pueden tener un papel importante en la patogénesis de la diabetes tipo 1.

1.1.4.2. Diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 es el tipo más frecuente. Esta enfermedad se produce por un defecto en la secreción de insulina y de forma más notable por una resistencia a la acción de la misma (10). En el desarrollo de esta entidad aparecen factores genéticos que no están claramente identificados y factores ambientales.

La sensibilidad a la acción de la insulina disminuye progresivamente con la edad y la resistencia a esta hormona se ve favorecida por la obesidad y el estilo de vida sedentario.

Así, la incidencia de este tipo de diabetes aumenta sobre los 40 años de edad. La prevalencia se incrementa con la edad fundamentalmente en los pacientes con hábito de vida sedentario. No obstante, debido a este estilo de vida en algunas poblaciones, se está viendo un aumento en la incidencia en personas jóvenes.

Con frecuencia, este tipo de diabetes se diagnostica tras años de desarrollo, debido a que la glucemia va aumentando progresivamente y hasta que no alcanza cifras bastante elevadas no produce los síntomas clásicos de la diabetes. Los pacientes que presentan esta enfermedad permaneciendo sin diagnosticar tienen un riesgo aumentado de desarrollar arteriosclerosis, complicaciones microvasculares y neurológicas causadas por la diabetes.

Al menos al inicio de esta enfermedad la secreción de insulina es suficiente, sin precisar de aporte exógeno para mantener la vida (diabetes no-insulino-dependiente). Así, en condiciones basales, estos pacientes no presentan cetoacidosis, pudiendo ocurrir en situaciones de estrés asociadas a infecciones.

1.1.4.2.1. Resistencia a la acción de la insulina

La resistencia a la acción de la insulina ocurre si con concentraciones normales de esta hormona la respuesta biológica es inferior a la normal. En pacientes no diabéticos la resistencia a la insulina se reconoce por la presencia de hiperinsulinemia sin hipoglucemia. Esta resistencia también se observa en la obesidad, la hipertensión esencial, acromegalia, durante el embarazo y con el empleo de glucocorticoides o estrógenos.

En la obesidad y en la diabetes tipo 2 se demuestra una disminución de la concentración del receptor de la insulina y de la actividad kinasa del mismo, teniendo lugar de esta forma los efectos metabólicos.

En estos casos hay una hipersecreción compensadora de insulina (10), apareciendo la diabetes cuando el aumento de actividad de las células β no es suficiente y se pierden los mecanismos reguladores del metabolismo de la glucosa. En estos pacientes con diabetes tipo 2 se pueden observar valores de insulina elevados o normales, teniendo unas cifras de glucemia superiores a las esperadas para una función normal de las células β . Asimismo, la función de estas células es defectuosa e insuficiente para compensar la resistencia insulínica. Además se observa una disminución progresiva en la capacidad de secreción de insulina, más acentuada en las formas más graves, debida probablemente al acumulo de material amiloideo, el cual se puede demostrar en el análisis histológico.

Por otro lado, la hiperglucemia mantenida produce toxicidad agravando los defectos sobre la secreción y la acción de la insulina, revertiendo al corregirse la glucemia.

1.1.4.2.2. Factores genéticos

Los factores genéticos implicados en la diabetes tipo 2 son complejos y no están claramente identificados, interviniendo varios genes en la secreción de la insulina, respuesta a ésta y en el metabolismo intermediario.

1.1.5. HISTORIA NATURAL DE LA DIABETES

El tratamiento de esta enfermedad ha cambiado radicalmente en las 3 últimas décadas. En la década de los 70 la mayor parte de los enfermos con diabetes tipo 1 recibían una única inyección diaria de insulina, siendo ésta un extracto poco purificado de páncreas de cerdo o ternera. Las dietas se basaban en 3 comidas principales y otras 3 de menor cantidad, recibiendo el 40% de las calorías procedentes de los hidratos de carbono, otro 40% de las grasas y el 20% restante de las proteínas. Estos pacientes tenían un horario estricto para las comidas sin poder hacer variaciones importantes en su composición.

En esta época no existía tratamiento eficaz para las complicaciones crónicas de la diabetes. La hemodiálisis era más problemática y el trasplante renal se consideraba demasiado peligroso. Tampoco se utilizaba la diálisis peritoneal con seguridad como tratamiento crónico. Había muchas dificultades en cuanto a la terapia farmacológica para el control de los síntomas de la neuropatía diabética y para la regulación de la hiperlipidemia. El tratamiento de la hipertensión en estos pacientes era complicado, ya que las tiacidas y los β bloqueantes pueden agravar la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Las enfermedades coronaria, renal, ocular y la neuropatía eran consideradas como complicaciones inevitables de la diabetes.

Todo esto cambió a mediados de los años 70. Se comenzó a disponer de insulinas altamente purificadas, obtenidas por ingeniería genética y técnicas de ADN recombinante, siendo su composición equivalente a la insulina nativa humana. Las complicaciones que se observaban con anterioridad en los sitios de punción desaparecieron con las agujas más finas y la utilización de “plumas” con mecanismo de administración cada vez menos dificultoso. Las inyecciones aumentaron en número hasta 3 ó 4 por día en los pacientes con diabetes tipo 1.

Las dietas se modificaron radicalmente con mayor flexibilidad en los horarios y en la composición de los alimentos, siendo pautas de alimentación adecuadas para cualquier persona.

La monitorización de la glucemia, en la actualidad, se realiza por los propios pacientes mediante la determinación de la glucemia capilar con tiras y medidores automáticos de fácil utilización. El análisis de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) permite la evaluación crónica del control glucémico.

A partir de 1995 se han introducido nuevos tratamientos como los análogos de insulina de acción rápida (lispro, aspart) para el control inmediato tras la ingesta; análogos de acción prolongada para el control basal; biguanidas y glitazonas que son sensibilizadores de la insulina; y nuevos favorecedores de la secreción como las sulfonilureas de acción prolongada y las glinidas de acción corta (repaglinida, nateglinida). La gran variedad de nuevos fármacos exige un tratamiento ajustado, con combinación de diferentes medicamentos que presentan mecanismos complementarios para conseguir un mejor control de la glucemia.

La fotocoagulación con láser se ha convertido en el paso fundamental del tratamiento de la retinopatía diabética, con criterios específicos para su uso. El trasplante renal es en la actualidad la norma en la terapia de la enfermedad renal en fase terminal, siendo deseable realizar de forma simultánea un trasplante pancreático. La diálisis (hemodiálisis o peritoneal) se acepta cuando el trasplante no es posible. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los inhibidores del receptor de esta enzima utilizados para el control de la presión arterial enlentecen el curso de la nefropatía, reduciendo los eventos cardiovasculares. Además, los inhibidores de la protein-kinasa se están desarrollando para disminuir la progresión de las complicaciones diabéticas. Asimismo, se obtiene un mejor control de los síntomas de la neuropatía y de la dislipemia asociada a la diabetes con los tratamientos actuales.

Los recientes avances orientan a un mejor conocimiento de las bases biológicas de la diabetes, el componente genético y los posibles tratamientos con trasplante de islotes, de células madre que maduren hacia células β y el trasplante pancreático.

1.1.6. COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DIABETES

1.1.6.1. Cetoacidosis diabética

La cetoacidosis diabética se presenta como una acidosis metabólica aguda consecuencia de un mal control de la diabetes (11). Ocurre frecuentemente como una complicación de la diabetes tipo 1, siendo en ocasiones la forma de presentación inicial. Raramente aparece en la diabetes tipo 2, aunque puede observarse en episodios de descompensación asociados a otra enfermedad intercurrente.

Esta complicación se desarrolla como consecuencia de una deficiencia extrema de insulina y un exceso de glucagón, apareciendo así un desequilibrio en el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos. Se observa una disminución de la captación y utilización de la glucosa, a la vez que aumenta la producción hepática de la misma, la lipólisis y la proteólisis. Esto resulta en una hiperglucemia e hiperosmolaridad con paso del agua del espacio intracelular al extracelular, aparición de glucosuria y una diuresis osmótica que causa hipovolemia y pérdidas urinarias de potasio y fósforo. Puede ocurrir hipoxia tisular con producción de ácido láctico, pérdida de potasio celular, hipotensión arterial, hiperviscosidad sanguínea y raramente trombosis. La posible disminución del flujo cerebral ocasiona estupor y contribuye al coma. Además se observa polipnea para eliminar dióxido de carbono y acetona, aparición de cuerpos cetónicos en la orina con lo que aumenta la diuresis osmótica y las consecuencias descritas con anterioridad.

1.1.6.2. Coma hiperosmolar

Esta complicación se observa como consecuencia de una descompensación metabólica grave (11), apareciendo hiperglucemia con niveles más elevados de glucosa que en la cetoacidosis diabética, sin observarse en este caso una cetosis importante. En general el efecto de la insulina es suficiente para que los ácidos grasos no se metabolicen a cuerpos cetónicos. No obstante, en algunos casos se asocia acidosis como consecuencia de la acumulación de ácido láctico o de la uremia.

1.1.6.3. Hipoglucemia

El tratamiento pautado para el control de la hiperglucemia en ocasiones tiene como resultado la producción de crisis de hipoglucemia, sobre todo cuando se ven aumentados los efectos de la insulina, como sucede con fármacos que la potencian o que aumentan su secreción (12). Esta complicación aparece con más frecuencia en la diabetes tipo 1, cuando

se aplica la terapia intensiva para el control de la enfermedad pudiendo incluso ocasionar episodios de coma. La hipoglucemia leve se observa con frecuencia, a menudo varias veces a la semana. Con menos frecuencia se puede ver esta complicación en la diabetes tipo 2. Este efecto adverso sucede por otros factores favorecedores como son el retraso en la ingesta de alimentos, el exceso de insulina o el aumento de la actividad física, corrigiéndose al ingerir hidratos de carbono.

1.1.7. COMPLICACIONES CRÓNICAS

El aumento de morbilidad y de mortalidad en los pacientes con esta enfermedad se atribuye a las complicaciones que aparecen a lo largo del tiempo. Estas complicaciones se pueden dividir en *enfermedades microvasculares* como retinopatía, nefropatía y neuropatía, y *macrovasculares* como enfermedad coronaria y arterial periférica. Para disminuir estas complicaciones es de vital importancia mantener un correcto control glucémico.

1.1.7.1. Retinopatía diabética y pérdida de visión

Aproximadamente el 5% de todos los pacientes con diabetes presentarán una importante pérdida de visión (13). La ceguera producida por esta enfermedad puede prevenirse en un elevado porcentaje de casos. Comienza como una retinopatía no proliferativa caracterizada por la presencia de microaneurismas, hipoperfusión retiniana, edema, exudados lipídicos y hemorragias intrarretinianas. Afecta al 80% de los pacientes con diabetes tipo 1 a los 10 años del comienzo de la enfermedad y al 100% a los 15 ó 20 años. En la diabetes tipo 2, la retinopatía se observa en el 50- 80% de los casos a los 15- 20 años del inicio de la misma. En esta etapa no afecta a la visión, salvo en el caso de producirse un edema macular. Así, los exámenes periódicos son esenciales con objeto de diagnosticar y poder tratar esta complicación.

Aproximadamente el 50% de los pacientes evolucionan a una retinopatía proliferativa avanzada, con áreas de la retina isquémicas y proliferación de neovasos, que pueden sangrar en la retina y en el humor vítreo. También se puede observar desprendimiento de retina.

La fotocoagulación de la totalidad de la retina con láser de argón ha demostrado disminuir la pérdida de visión en más del 50% en los pacientes afectados de retinopatía proliferativa (14). En la enfermedad avanzada es importante realizar una vitrectomía (15).

Es una complicación frecuente de la diabetes, aumentando su prevalencia con el tiempo de evolución. La hiperglucemia es el mayor factor de riesgo para su desarrollo, y con el tratamiento agresivo de la enfermedad se ha demostrado que se puede disminuir dicho riesgo. Además, el control estricto de la tensión arterial también es importante para minimizar el desarrollo de esta enfermedad.

1.1.7.2. Nefropatía diabética y fracaso renal

La diabetes es la causa principal de insuficiencia renal terminal (16). Sin embargo, la afectación renal por esta enfermedad se puede prevenir en su mayoría. En diferentes estudios se ha demostrado que entre el 25% y el 40% de los diabéticos tipo 1 desarrollará una nefropatía diabética. El riesgo de desarrollar una nefropatía aumenta con los años de evolución de la enfermedad y ante la historia familiar de hipertensión esencial. El desarrollo de la nefropatía es lento y al principio asintomático. Casi todos los pacientes comienzan con microalbuminuria correspondiendo esta etapa a una nefropatía diabética “incipiente”. Posteriormente, los enfermos pueden desarrollar hipertensión arterial, proteinuria en mayor grado y fracaso renal progresivo. La progresión de esta complicación se caracteriza por la aparición de uremia, síndrome nefrótico y la necesidad de tratamiento mediante diálisis o la realización de un trasplante renal. Los factores que aumentan el riesgo de desarrollar nefropatía diabética incluyen la historia familiar de esta complicación o de enfermedad cardíaca, hipertensión arterial, resistencia insulínica y el mal control glucémico. Con la normalización de la tensión arterial, en particular con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y de los niveles glucémicos se ha conseguido reducir el riesgo de desarrollar nefropatía en los diabéticos tipo 1 y 2.

La normalización de los niveles de glucemia que se consigue al realizar un trasplante pancreático previene la recurrencia de la nefropatía en el injerto renal (17). Así, cuando estos pacientes evolucionan a una insuficiencia renal terminal, el tratamiento de elección para ellos es la realización de un trasplante simultáneo de páncreas-riñón.

1.1.7.3. Neuropatía periférica: polineuropatía distal y mononeuropatía

Las complicaciones neurológicas de la diabetes pueden ocurrir en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. Aproximadamente el 60-70% de la población con diabetes presenta alteraciones neurológicas (18). La neuropatía se caracteriza por una pérdida progresiva de fibras nerviosas con cambios histológicos en las fibras mielínicas y amielínicas y en las células de Schwann. Las secuelas tardías de esta complicación incluyen úlceras en los pies, neuroartropatía y amputaciones de miembros, siendo estas afecciones potencialmente prevenibles en muchas ocasiones. Las úlceras en los pies como consecuencia de la neuropatía diabética afectan aproximadamente al 15% de todos los pacientes con diabetes en algún momento de su evolución. Aproximadamente el 85% de las amputaciones en los miembros inferiores están precedidas de úlceras en los pies, observándose un aumento del riesgo con la edad de los pacientes. Un mal control glucémico se ha asociado con un aumento del riesgo de desarrollar neuropatía diabética y amputaciones de extremidades, siendo fundamental normalizar los niveles de glucosa para reducir esta complicación.

La neuropatía diabética puede manifestarse como deficiencias neurológicas periféricas o como disfunción autonómica, la cual puede afectar a diversos sistemas incluyendo el cardiovascular, gastrointestinal y genitourinario. La forma más común es una neuropatía periférica simétrica sensitivo-motora, conocida como polineuropatía diabética.

1.1.7.3.1. Polineuropatía distal

La presentación clínica varía desde un padecimiento indoloro a una grave sintomatología dolorosa. Se puede observar una pérdida neurológica sensitiva y/o motora. Clínicamente se puede dividir en 3 etapas: precoz, sintomática y grave. En la etapa precoz los pacientes frecuentemente están asintomáticos, pudiendo evidenciarse la deficiencia neurológica mediante un cuidadoso examen. Los síntomas generalmente son sensitivos, presentándose con dolor, parestesias, disestesias y alteraciones en la percepción de la temperatura. El tratamiento en estos casos se centra en la analgesia y el control de la diabetes para evitar en la medida de lo posible la progresión de la enfermedad.

Además se pueden producir úlceras neuropáticas en los pies y neuroartropatía, ambas como resultado de la afectación sensitiva. La coexistencia de las úlceras debidas a la neuropatía y la enfermedad vascular periférica tienen como posible consecuencia las

amputaciones, siendo la diabetes la causa principal de las amputaciones no traumáticas. Para prevenir éstas es fundamental una correcta educación de los pacientes en cuanto a un adecuado cuidado de los pies, con una inspección regular de los mismos, el empleo de un calzado adecuado, cuidado de las uñas, un tratamiento precoz de las úlceras y una intervención quirúrgica vascular cuando sea precisa.

1.1.7.3.2. Mononeuropatía

Las mononeuropatías suelen tener un curso agudo, asociado con dolor al afectar a los nervios de las extremidades (peroneo, mediano, radial). Esto suele ocurrir en lugares que se pueden afectar por una compresión externa, debido a una relativa vulnerabilidad a la lesión mecánica nerviosa en estos pacientes. Los nervios craneales afectados con mayor frecuencia son los que controlan los músculos oculares externos (pares III, IV y VI). La historia natural de las mononeuropatías es la mejoría gradual y la resolución sin tratamiento específico. Su comienzo agudo junto con la resolución parcial o completa sugieren una base vascular o traumática.

1.1.7.4. Neuropatía autonómica (vegetativa)

Una disfunción del sistema parasimpático se puede observar en el 65% de los pacientes con diabetes tipo 2, a los 10 años del diagnóstico, viéndose una afectación combinada del simpático y del parasimpático en el 15,2% de estos enfermos (19). Afortunadamente la neuropatía autonómica sintomática grave es relativamente infrecuente. El tratamiento de esta neuropatía depende de sus manifestaciones.

1.1.7.4.1. Neuropatía autonómica cardiovascular

Se manifiesta por un aumento en la frecuencia cardíaca, con alteración del control de la misma (una frecuencia fija de alrededor de 80-90 latidos/min que no responde al estrés, ejercicio o cambios posturales), intolerancia al ejercicio e hipotensión postural. Posteriormente se manifiesta como isquemia silente e infarto de miocardio, aumentando la incidencia de muerte súbita, arritmias cardíacas, mala tolerancia al ejercicio, labilidad cardiovascular durante la anestesia e hipersensibilidad a las drogas que actúan sobre el sistema nervioso autónomo (20). A estos pacientes se les debe realizar previamente una prueba cardíaca de estrés.

1.1.7.4.2. Neuropatía gastrointestinal

Se manifiesta por una alteración de la motilidad que puede estar presente desde el esófago al anorrecto. Además la hiperglucemia aguda, especialmente en presencia de cetoacidosis, puede inhibir la motilidad gastrointestinal, apareciendo náuseas, vómitos y dolor abdominal, resolviéndose en este caso al corregir la alteración metabólica.

La gastroparesia se puede observar en alrededor del 25% de los diabéticos, careciendo de síntomas en la mayoría. No obstante, en el caso de ser una alteración grave puede ser debilitante con anorexia, saciedad temprana, náuseas, vómitos y molestias epigástricas. Esto anterior puede ser causa de una hipoglucemia postprandial. En estos casos pueden ser de utilidad los agentes procinéticos.

Además se puede observar estreñimiento y en algunas circunstancias diarrea e incluso incontinencia fecal (21).

1.1.7.4.3. Neuropatía genitourinaria.

Debido a la alteración neurológica de la vejiga urinaria se produce un mal funcionamiento de la función de vaciado, con un aumento del intervalo entre las evacuaciones y grados variables de incontinencia urinaria. Posteriormente empeora la contractilidad y el flujo urinario, con un aumento del residuo y mayor posibilidad de infección.

La disfunción eréctil es frecuente en estos enfermos, producida frecuentemente por una alteración neurológica y por lesiones vasculares. En los pacientes con un mal control metabólico, la corrección de éste puede mejorar la disfunción eréctil. En las mujeres también se pueden observar alteraciones en la función sexual, tales como la inadecuada lubricación vaginal, dolor en las relaciones y disminución del deseo sexual (21, 22).

1.1.7.4.4. Alteraciones pupilares

La neuropatía autonómica puede causar disminución del tamaño pupilar y dificultad para la adaptación a los cambios de iluminación, produciendo ceguera nocturna.

1.1.7.5. Complicaciones Cardiovasculares

La mayor parte de los enfermos afectados de diabetes fallecen debido a complicaciones cardiovasculares (23). La hipertensión arterial, la hiperglucemia, el tabaco, la edad y las dislipemias incrementan el riesgo de padecer eventos coronarios. Algunos

mecanismos de daño vascular afectan por igual a los pequeños y a los grandes vasos; no obstante, el tabaco puede presentar mayor efecto lesivo sobre los grandes vasos.

1.1.7.5.1. Cardiopatía isquémica

La enfermedad arterial coronaria puede asociarse más a la diabetes tipo 2, si se excluye a los pacientes con insuficiencia renal terminal. Varios estudios sugieren que las mujeres diabéticas, especialmente aquellas con diabetes tipo 2, tienen una mayor prevalencia de enfermedad arterial coronaria al compararlas con las no diabéticas (24). Estos datos apoyan la falta de efecto protector en las mujeres premenopáusicas de enfermedades cardiovasculares debido a la diabetes. Así mismo también presentan un riesgo aumentado de padecer un infarto de miocardio. Además, en pacientes con enfermedad coronaria previa, la diabetes incrementa el riesgo de reinfarto.

La presencia de micro albuminuria, que se asocia con un mayor riesgo de nefropatía diabética, también predice la enfermedad cardiovascular (25), pudiendo ser un marcador de daño endotelial difuso. Además la hiperinsulinemia, signo de resistencia insulínica, es un factor de riesgo para el desarrollo de esta complicación (26). En varios estudios se señala que el tratamiento insulínico intensivo, manteniendo unos niveles de glucemia inferiores, se asocia con una disminución del riesgo de padecer un infarto de miocardio. Actualmente se recomienda un control estricto de los factores de riesgo, especialmente de la hipertensión arterial y de los lípidos, así como el diagnóstico precoz de la enfermedad coronaria (27, 28). Además se recomienda el empleo de la aspirina como prevención primaria en pacientes de alto riesgo.

1.1.7.5.2. Enfermedad vascular periférica

La enfermedad vascular periférica se define como la falta de un adecuado aporte sanguíneo a los tejidos periféricos. Esto provoca una disminución del pulso periférico con una traducción clínica en forma de claudicación intermitente. Los enfermos con diabetes presentan una mayor prevalencia de enfermedad vascular periférica, variando entre el 7% y el 39%, dependiendo del método de definición de dicha enfermedad vascular (29).

Los pacientes que presentan claudicación tienen un estado avanzado de enfermedad vascular periférica y, con frecuencia, una neuropatía diabética concomitante. Debido a esto se eleva el riesgo de úlceras diabéticas en los pies, gangrena y posible amputación, lo cual

disminuye la esperanza de vida. Así, la supervivencia a 3 años tras una amputación es inferior al 50% (2).

1.1.7.5.3. Enfermedad cerebro-vascular

La diabetes también está implicada en la fisiopatología de la enfermedad cerebro-vascular isquémica. Según algunos estudios el riesgo relativo de infarto cerebral es unas 2,5 veces superior en los enfermos diabéticos (28).

1.1.8. OPCIONES TERAPÉUTICAS DE LA DIABETES

Para tratar la diabetes tipo 1 existen únicamente tres modalidades terapéuticas, que son la administración exógena de insulina y el restablecimiento de la función de las células β mediante un trasplante de páncreas o un trasplante de islotes pancreáticos. Tras la publicación de dos estudios multicéntricos sobre el control de la diabetes y sus complicaciones (30,31), se concluyó que mediante el tratamiento intensivo con insulina para un control estricto de la glucemia se reducía la incidencia de complicaciones microvasculares en un 50-75%. Sin embargo, este proceder aumenta el número de episodios graves de hipoglucemia y la necesidad de ingreso hospitalario por este motivo. Por tanto, es evidente el papel del control metabólico en el desarrollo de las complicaciones tardías de la diabetes, estando presentes en el momento actual otras opciones de tratamiento como son el trasplante de páncreas y el trasplante de islotes.

1.1.8.1. Tratamiento insulínico intensivo

El tratamiento estándar en la actualidad requiere al menos 4 determinaciones diarias de la glucemia, con un mínimo de 2 administraciones de insulina y otras suplementarias según los niveles de glucosa. De este modo el número de inyecciones diarias suele estar entre 5 y 8, a lo que hay que sumar en los pacientes que lo requieren la pauta de la hemodiálisis. Incluso cuando se establece este tratamiento intensivo, las complicaciones evolutivas suceden debido a que nunca se alcanza el control perfecto de la glucemia. Según el trabajo “Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT) (30), aún con tratamiento intensivo, el 15% de los pacientes desarrollan complicaciones secundarias; por otro lado, cuando se reduce el riesgo de éstas aumenta el número de crisis hipoglucémicas.

1.1.8.2. Trasplante de islotes

El principal objetivo de este trasplante es implantar la suficiente cantidad de tejido insular funcional, y con el tiempo preciso para evitar el desarrollo de las complicaciones vasculares. Con este procedimiento se pretende conseguir un adecuado control metabólico para prevenir o detener el desarrollo de las complicaciones tardías de la diabetes (nefropatía, retinopatía y neuropatía).

Las teóricas ventajas del trasplante de islotes frente al trasplante de páncreas sólido consisten en implantar únicamente tejido endocrino y no el exocrino, que es el responsable de la mayor parte de las complicaciones. Además, los islotes pueden ser tratados previamente a su implantación para reducir su inmunogenicidad y así precisar menores requerimientos de inmunosupresores. Asimismo, es posible su criopreservación y almacenamiento en banco (32), con la posibilidad de transporte entre centros distantes.

Los problemas fundamentales con los que cuenta el trasplante de islotes son el riesgo de contaminación biológica, el rechazo inmunológico y la necesidad de una elevada cantidad de tejido insular (habitualmente el páncreas de dos donantes) para conseguir el estado euglicémico del receptor sin necesidad de insulina exógena.

A) Riesgo de contaminación

A pesar de que todo el procedimiento para la obtención de islotes se realiza en condiciones de esterilidad, la posibilidad de contaminación por microorganismos es elevada, principalmente por la presencia de éstos en los medios de preservación y de transporte del páncreas. Para prevenir esta complicación es necesario añadir antibióticos al cultivo y, dado que la presencia de hongos (*Candida* y *Aspergillus*) es frecuente, también antifúngicos.

B) Rechazo inmunológico

Los macrófagos juegan un papel fundamental en el rechazo y en la disfunción de los islotes trasplantados, teniendo así una gran importancia en el fallo primario. Este proceso parece estar mediado por factores solubles como son las citoquinas y el óxido nítrico. Las citoquinas tienen un efecto inhibitorio sobre la secreción de insulina en los islotes humanos.

C) Necesidad de una gran masa insular

Es necesario un número mínimo de islotes para conseguir la eficacia y la supervivencia a largo plazo del tejido implantado. Resulta muy difícil conseguir un

número suficiente de islotes de un mismo donante, siendo necesario purificarlos para eliminar el tejido exocrino, perdiéndose así en este proceso un porcentaje importante de los mismos.

Como alternativa se podrían utilizar los islotes fetales, pero éstos son pobres en insulina y no responden a la glucosa, probablemente debido a un defecto de maduración no alcanzando en cultivo los niveles adultos (33).

Otra posibilidad es la utilización de islotes procedentes de más de un donante para cada receptor. La criopreservación permite la conservación de islotes viables por periodos prolongados de tiempo, posibilitando así el aprovechamiento de sucesivos donantes y la creación de un banco de islotes, disponiendo del número suficiente de los mismos para cada trasplante. Además permite seleccionar los más compatibles y está comprobado que este procedimiento disminuye la inmunogenicidad de los islotes (34).

Otra fuente de islotes contemplada en la actualidad es la obtención de éstos a partir de los órganos procedentes de donantes en asistolia, con lo que se podría aumentar la cantidad disponible de este tejido.

D) Utilización clínica

El primero en trasplantar islotes humanos adultos fue el grupo de Minneapolis, con el método de digestión con colagenasa utilizado previamente en animales. Así, en 1990, Scharp et al (35) publican el primer caso de insulino independencia en un paciente con DMID después de trasplantar 800.000 islotes. A las dos semanas el enfermo presentó un episodio de rechazo perdiéndose la función del trasplante. Otro caso con la misma cuantía de implante mantuvo la insulino-independencia durante 10 meses (36) Posteriormente, Warnock et al (37) publicaron unos resultados similares en dos pacientes. El lugar de implantación más utilizado es el hígado, inyectando la solución de islotes por vía percutánea en la vena porta de modo que embolice el lecho sinusoidal hepático donde quedan atrapados.

Uno de los problemas fundamentales de este procedimiento es el rechazo inmunológico que se trata de resolver con la encapsulación de los islotes y con las técnicas de inducción de tolerancia en el receptor, como puede ser el trasplante de islotes en el timo. Recientemente se ha publicado la serie de 65 enfermos trasplantados con islotes (52 enfermos recibieron 2 trasplantes de islotes y 11, tres trasplantes), realizados por el grupo

de Edmonton (38) y refiriendo que la independencia insulínica, a los 5 años, se ha conseguido sólo en 10% de los casos. El régimen inmunosupresor de esta serie estaba libre de esteroides y consistía en la combinación de daclizumab, tacrolimus y sirolimus. Este mismo grupo ha delimitado una serie de factores que influyen en el deterioro de la masa de islotes con el paso del tiempo: rechazo crónico, rechazo agudo no detectado, toxicidad sobre los islotes producida por los fármacos, recurrencia de la autoinmunidad y/o fallo progresivo de la regeneración de los islotes debido a las propiedades antiproliferativas del sirolimus (39)

1.1.8.3. Trasplante de páncreas

Hoy en día, el trasplante de páncreas es una técnica aceptada en todo el mundo, consiguiéndose con éste el estado euglicémico insulino-independiente con normalización de la hemoglobina glicosilada (40). No obstante, este procedimiento no está exento de complicaciones, algunas de ellas asociadas al fallecimiento del enfermo (5% al año del trasplante). La indicación más frecuente en la actualidad es el trasplante simultáneo de páncreas y de riñón, pudiendo hacerse también el pancreático aislado, o después de un trasplante renal previo.

1.2. TRASPLANTE DE PÁNCREAS

1.2.1. HISTORIA DEL TRASPLANTE DE PÁNCREAS

El primer trasplante experimental de páncreas lo realizó Hedon, en 1892 (41), implantando una porción de páncreas en el tejido subcutáneo de un perro, previniendo así el desarrollo de diabetes. El descubrimiento de la insulina, en 1922, por Banting y Best (42) supuso un freno para la investigación en el trasplante de páncreas, ya que el tratamiento con esta hormona aumentó la supervivencia de los pacientes diabéticos. Sin embargo, se empezaron a observar las complicaciones evolutivas de la enfermedad, constituyendo a partir de entonces las causas principales de morbi-mortalidad. Posteriormente, a finales de los sesenta y principios de los setenta se empezaron a tratar algunas de estas complicaciones, como la nefropatía terminal mediante un trasplante renal (43) y la retinopatía con láser. Aunque se habían establecido tratamientos para la diabetes, las complicaciones evolutivas persistían por lo que se continuaba investigando en el campo del trasplante. Así, se realizó el primer trasplante en humanos, en 1966, por Lillehei y Kelly (44), en la Universidad de Minnesota. Este trasplante fue simultáneo de páncreas y riñón, recuperando el paciente el estado euglucémico, pero falleciendo a los dos meses por rechazo y sepsis. Posteriormente, Lillehei et al. (45), en el mismo hospital, trasplantaron una serie de 13 pacientes, funcionando solamente un injerto al pasar un año. En otros lugares del mundo como Nueva York, Estocolmo y Minnesota, los cirujanos Gliedman, Groth y Sutherland, respectivamente, continuaron con este procedimiento y con un pequeño número de casos, aunque creciente, desde 1978 hasta el momento actual en que se realizan más de 1.000 trasplantes pancreáticos anuales en todo el mundo.

Desde el primer trasplante se han descrito diferentes técnicas de drenaje de la secreción endocrina y exocrina. En cuanto a la secreción exocrina la técnica original consistió en implantar un injerto segmentario con el conducto de Wirsung ocluido. Posteriormente se fueron sucediendo la derivación con una duodenostomía cutánea, la duodenoyeyunostomía en Y de Roux, la anastomosis de la papila de Vater del injerto con el intestino del receptor, el abandono del conducto pancreático drenando libremente en la cavidad abdominal y la inyección de polímeros en el conducto de Wirsung (46). En 1979 se realizó el primer trasplante con un injerto procedente de donante vivo (47). La derivación a la vía urinaria, inicialmente descrita por Gliedman et al (48) al principio de la década de

los 70, consistía en anastomosar el conducto pancreático de un injerto segmentario al uréter del receptor. Esta técnica fue modificada por Sollinger et al (49) en la década de los 80, anastomosando el injerto pancreatoduodenal completo a la vejiga. Con esta técnica se puede utilizar la cifra de amilasa en orina como marcador de rechazo, pero la pérdida de la secreción pancreática de forma crónica puede producir deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas (acidosis metabólica), cistitis tanto infecciosa como química y pancreatitis del injerto por reflujo urinario. Debido a esto un porcentaje importante de los pacientes requerirán una nueva intervención para reconvertir la derivación de la secreción exocrina al intestino (50). La derivación de la secreción endocrina en la mayor parte de los casos se efectuaba a la circulación sistémica. Sin embargo, en 1993, Gaber et al (51) describieron una nueva técnica con drenaje endocrino venoso portal y exocrino al intestino, disminuyendo así la hiperinsulinemia periférica asociada al drenaje sistémico.

1.2.2. CANDIDATOS A T. DE PÁNCREAS. CONSIDERACIONES GENERALES

Tanto el trasplante de páncreas como el de islotes necesitan de un tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo y mantener una función correcta. En pacientes que ya precisan de estos fármacos (como, por ejemplo, los enfermos previamente trasplantados de riñón), el precio añadido es únicamente el riesgo de una intervención quirúrgica adicional. En los enfermos que no están previamente obligados a un tratamiento inmunosupresor, los beneficios del trasplante son evidentes cuando las complicaciones de la diabetes superan a los potenciales efectos secundarios de la inmunosupresión. Así sucede, por ejemplo, en los enfermos que presentan crisis graves de hipoglucemia con riesgo de fallecimiento asociado al tratamiento insulínico. Los pacientes con complicaciones evolutivas progresan hacia la ceguera, amputaciones y fracaso renal. El mejor momento para realizar un trasplante de páncreas sería antes de la aparición de estas complicaciones. No obstante, en la mayor parte de los casos el trasplante se hace en una fase evolutiva avanzada, con presencia de nefropatía, retinopatía y neuropatía (“triopatía”), debido a la dificultad en predecir cuando van a aparecer estas complicaciones. Partiendo de la base de que estos efectos producidos por la diabetes son irreversibles se ha intentado hacer el trasplante en una fase más precoz (prediálisis). En este supuesto puede trasplantarse el páncreas de forma aislada (aclaramiento de creatinina > 70 ml/min) o

combinado con el renal (aclaramiento de creatinina < 40 ml/min). Así se consiguen unos resultados similares a los obtenidos en los enfermos dializados en cuanto a supervivencia del paciente y del injerto, pero con una rehabilitación mejor y más precoz en los enfermos no dializados (52).

1.2.3. INDICACIONES Y TIPOS DE TRASPLANTE PANCREÁTICO

Las indicaciones se dividen fundamentalmente en las de aquellos pacientes que presentan una nefropatía terminal y van a requerir un trasplante combinado pancreático-renal, y los que no están en una etapa terminal de su nefropatía y sólo van a precisar un trasplante de páncreas. Las distintas opciones para realizar un trasplante pancreático son:

- Trasplante pancreático-renal simultáneo (TPRS).
- Trasplante pancreático aislado (TPA).
- Trasplante pancreático después del renal (TPDR).

Las indicaciones varían poco entre los distintos grupos, exponiendo a continuación las seguidas en nuestro protocolo (53) (Tablas II, III y IV).

TABLA II.- Indicaciones de trasplante pancreático-renal simultáneo.

1. Edad: Entre 18-60 años.
2. Diabetes tipo 1 o tipo 2 y nefropatía terminal (en diálisis) o preterminal (aclaramiento de creatinina < 40 ml/ min) con neuropatía y/o retinopatía grave.
3. Ausencia de contraindicaciones.

TABLA III.- Indicaciones de trasplante pancreático aislado.

1. Edad: Entre 18-60 años.
2. Diabetes insulino-dependiente. 2.1. Nivel de péptido C < 0,2 ng/ml con prueba de estímulo. 2.2. Diabetes insulino-dependiente de más de 10 años de evolución. 2.3. Edad de comienzo de la diabetes: antes de los 35 años.
3. Criterios fundamentales: debe existir al menos uno de éstos: 3.1. Nefropatía diabética: Proteinuria entre 150 mg-3 g/día y aclaramiento de creatinina \geq 60 ml/min. Si el aclaramiento es < 40 ml/min, se debe hacer un TPRS. Entre 40-60 ml/min se trata con CyA o Tacrolimus hasta alcanzar niveles terapéuticos y ver la repercusión sobre el aclaramiento de creatinina (si desciende por debajo de 40 ml/min, se hace TPRS). 3.2. Neuropatía autonómica: 3.2.1. Sintomatología de neuropatía gastrointestinal y vaciamiento gástrico isotópico anormal. 3.2.2. Determinaciones de TA compatibles con hipotensión ortostática. 3.2.3. Reflejos autonómicos cardiovasculares anormales. 3.3. Diabetes lábil o fallo de la insulino-terapia: presentación de cualquiera de los siguientes supuestos: 3.3.1. Hospitalización > 90 días por difícil control glucémico. 3.3.2. Seis o más episodios de hipoglucemia/mes que hayan requerido tratamiento urgente. 3.3.3. Cuatro o más episodios de hipoglucemia inexplicada.
4. Reserva cardíaca suficiente. 4.1. Prueba de esfuerzo con Talio o ecocardiografía de estrés con dobutamina: si se sospecha isquemia coronaria: coronariografía y eventual tratamiento.
5. Ausencia de contraindicaciones.

TABLA IV.- Indicación de trasplante pancreático después del renal.

1. Edad: Entre 18-60 años.
2. Enfermos con trasplante renal previo que han presentado pocos o ningún episodio de rechazo del injerto.
3. Glucemia inestable con requerimientos variables de insulina y tendencia al desarrollo de complicaciones por la diabetes.
4. Ausencia de contraindicaciones.

La mayoría de los TPRS, con injertos de un mismo donante, se realizan con órganos procedentes de cadáver, y en algunos centros un pequeño porcentaje (10% en la Universidad de Minnesota en el periodo 1994-2002) proceden de un donante vivo (46). En el caso de TPRS de diferente donante la mayoría se realizan con páncreas procedente de cadáver y riñón de donante vivo (54), y en una minoría con cada injerto de diferente cadáver.

En el caso de TPDR, tras la introducción del tacrolimus y posteriormente del micofenolato mofetilo (MMF), ha disminuido el número de pacientes trasplantados con órganos procedentes de donante vivo, ya que el índice de rechazo renal con estos fármacos es menor y el tiempo en lista de espera para un trasplante solitario de páncreas es relativamente corto.

En la categoría de trasplante de páncreas de donante cadáver y trasplante renal de donante vivo, la Universidad de Maryland (55) cuenta con una importante experiencia realizando la mayor parte de los casos en situación de urgencia con el donante renal localizado.

1.2.4. CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS Y RELATIVAS DEL TRASPLANTE

Los criterios de exclusión son similares a los descritos para otros trasplantes de órganos, estableciendo una relación de contraindicaciones absolutas y otras relativas (Tabla V). En la actualidad con los nuevos fármacos para el tratamiento de la infección por el VIH, excepcionalmente y en algún centro aislado se considera a estos pacientes como posibles candidatos a un trasplante de páncreas en casos seleccionados (56).

TABLA V.- Contraindicaciones del trasplante pancreático.

<p><i>1. Absolutas</i></p> <ul style="list-style-type: none">1.1. Gangrena periférica progresiva.1.2. Infecciones activas.1.3. Enfermedad tumoral, salvo resección 5 años antes y sin recidiva.1.4. Enfermedad neuro-psiquiátrica grave.1.5. Serología VIH +.1.6. Drogadicción i.v.
<p><i>2. Relativas</i></p> <ul style="list-style-type: none">2.1. Edad > 60 años.2.2. Retinopatía hemorrágica progresiva.2.3. Ateroma ilio-femoral.2.4. Enfermedad ulcerosa gastroduodenal activa.2.5. Insuficiencia cardiaca terminal. (*)2.6. Insuficiencia coronaria grave intratable. (*)2.7. Insuficiencia respiratoria crónica terminal. (*)2.8. Insuficiencia hepática terminal. (*)2.9. Neuropatía periférica incapacitante (encamados).
<p>(*): Tx. pancreático sólo si antes se ha realizado el Tx. de estos órganos.</p>

1.2.5. EVALUACIÓN DE LOS CANDIDATOS A TRASPLANTE PANCREÁTICO

Los protocolos de evaluación preoperatoria utilizados por los distintos grupos son similares, adaptándose el nuestro a los ya existentes:

1. ***Historia clínica.*** Realizada por el cirujano, nefrólogo y endocrinólogo.
2. ***Exploración física general.*** Valoración del estado nutricional, teniendo en cuenta que la obesidad se asocia a un mayor número de complicaciones post-operatorias (57).
3. ***Exploración oftalmológica.*** Agudeza visual, fondo de ojo, índice de refracción, angiografía con fluoresceína, fotografía de la retina y gradación de la retinopatía.

4. **Exploración neurológica.** Estudio de conducción nerviosa de los miembros y electromiograma.
5. **Exploración cardiológica.** Valoración de la neuropatía vegetativa, Rx. de tórax, ECG, prueba de esfuerzo con Talio o ecocardiografía de esfuerzo o con dobutamina y coronariografía en caso de sospecha de cardiopatía isquémica.
6. **Exploración vascular periférica.** Examen de miembros (pulsos y doppler o arteriografía si presenta indicación) y carótidas si existe clínica.
7. **Exploración urológica.** Valoración de una eventual neuropatía vegetativa, cistouretrografía y cistomanometría.
8. **Exploración digestiva.** Valoración de la neuropatía vegetativa (clínica y vaciamiento gástrico isotópico) y endoscopia alta.
9. **Ecografía abdominal** para descartar patología biliar.
10. **Angio-TAC aorto-ilíaco con reconstrucción coronal.** Esta prueba suple a la arteriografía y sirve para detectar posibles placas de ateroma en las arterias ilíacas que podrían impedir la realización del trasplante.
11. **Exploración dental.** Ortopantomografía.
12. Otras exploraciones. **Mamografía** en mujeres > 35 años, etc.
13. **Pruebas de laboratorio:**
 - Valoración de la diabetes: Anticuerpos anti-insulina y anti-isletos, glucemia basal y niveles de péptido C y hemoglobina glicosilada.
 - Análisis sistemático de sangre y estudio de coagulación.
 - Electrolitos, creatinina, amilasa, lipasa, lípidos, proteinograma y gasometría arterial.
 - Análisis de orina (recolección de 24 horas): cultivo, amilasuria, aclaramiento de creatinina y proteinuria.
 - Hemocultivos.
 - Serología: hepatitis B y C, VIH, VEB, VHS, VVZ, CMV) y sífilis (VDRL).
 - Estudios de histocompatibilidad: Grupo ABO, Rh, tipaje HLA, anticuerpos citotóxicos anti-HLA y crossmatch.
14. **Valoración del riesgo anestésico.**

1.2.6. EVALUACIÓN DE LOS DONANTES DE PÁNCREAS

1.2.6.1. Criterios de aceptación y exclusión

En general, casi todos los cadáveres con muerte cerebral se consideran aptos para la realización de una extracción multiorgánica: hígado, riñones, corazón y pulmones, a la que puede sumarse la del páncreas salvo en los casos de donantes diabéticos o que presenten un traumatismo pancreático (58). Los criterios de aceptación y exclusión de donantes se ajustan a los de varios autores (53, 58- 60) detallándose a continuación los nuestros que rigen en la actualidad (Tabla VI).

Algunos grupos consideran que los donantes mayores de 45 años se deben aceptar con precaución (61) y después de una selección meticulosa (62). La causa de muerte del donante está frecuentemente asociada a la edad de éste. Así, la mayoría de los donantes que mueren por enfermedad cerebro-vascular son mayores de 45 años, lo cual implica afectación aterosclerótica generalizada que lógicamente incluye la vascularización del injerto pancreático. Solamente en un estudio realizado por el grupo de la Universidad de Pittsburgh (63) no se demostró un incremento de la tasa de complicaciones ni un peor funcionamiento utilizando estos injertos de donantes mayores de 45 años. La mayor parte de los grupos consideran la obesidad del donante como una contraindicación relativa, ya que los injertos con degeneración grasa pueden presentar con más facilidad pancreatitis, trombosis e infecciones. Además, otros autores (64) han relacionado la utilización de los injertos procedentes de donantes con peso ≤ 50 Kg con un mayor índice de complicaciones, fundamentalmente de trombosis debido a una mayor dificultad técnica. En la valoración del injerto es más importante la presencia de arterioesclerosis en la arteria mesentérica superior o en el tronco celiaco que la propia edad (65). En base a estos datos y a la coloración, consistencia y presencia o no de calcificaciones y de edema, se decide el uso del páncreas para trasplante (59).

La hiperamilasemia, que se considera como una contraindicación relativa puede estar causada por un traumatismo pancreático (siendo en este caso motivo de exclusión del injerto, al igual que otras causas como un cáncer metastásico o una insuficiencia renal grave), o puede producirse por un infarto cerebral (66) o por el tratamiento con esteroides (67). Determinados grupos de trasplante (68) no consideran ningún impedimento la

presencia de hiperamilasemia, mientras que otros rechazan los donantes que no tienen cifras normales de amilasa (65) o con valores 2-3 veces superior al normal (69).

TABLA VI.- Criterios de aceptación y exclusión de donantes.

<p><i>1. Criterios de aceptación</i></p> <p>1.1. Edad</p> <ul style="list-style-type: none">- Límites extremos: 3-60 años- Límites más aceptados: 10-45 años (extremo: 45-50 años) <p>1.2. Peso</p> <ul style="list-style-type: none">- Límite inferior más aceptado: 28 kg. <p>1.3. Ausencia de:</p> <ul style="list-style-type: none">- Diabetes tipo 1 ó 2 del donante- Diabetes tipo 1 en familiares de primer grado- Pancreatitis crónica- Traumatismo pancreático- Intervenciones pancreáticas previas- Esplenectomía- Traumatismo abdominal actual con contaminación bacteriana- Enfermedad tumoral, excepto piel y cerebro- Infecciones: sepsis, tuberculosis, hepatitis, SIDA, sífilis- Drogadicción i.v. <p>1.4. Evaluación macroscópica</p> <ul style="list-style-type: none">- Color y consistencia normales- No calcificaciones
<p><i>2. Contraindicaciones relativas</i></p> <p>2.1. Hiperamilasemia</p> <p>2.2. Hiperglucemia > 200 mg/100 ml</p> <p>2.3. Alcoholismo.</p> <p>2.4. Edema pancreático</p> <p>2.5. Obesidad</p>

Aproximadamente en la mitad de los potenciales donantes de páncreas se encuentran unas cifras de glucemia superiores a 200 mg/100ml, atribuyéndose a la administración de sueros glucosados, a los esteroides (exógenos para el tratamiento del edema cerebral, o endógenos liberados como respuesta al estrés) y a un déficit de la reserva funcional de las células β (70). Cuando se observan niveles elevados de glucemia en los donantes, se recomienda administrar sueros sin glucosa y repetir la determinación en una hora. También se puede valorar la glucemia del donante al ingreso o determinar la hemoglobina glicosilada si persiste la duda.

Las intervenciones previas en la cavidad abdominal, salvo que hayan afectado al duodeno, páncreas o bazo, no se consideran contraindicaciones (71).

1.2.6.2. Mantenimiento de los Donantes

Tras las maniobras de resucitación todos los potenciales donantes de órganos se deben estabilizar desde el punto de vista hemodinámico y respiratorio. Es frecuente la hipotensión provocada por las pérdidas sanguíneas y por el traumatismo craneal. Para su corrección es preciso administrar soluciones coloides y hemoderivados, además de cristaloides. Es necesario instalar un catéter venoso central, una vía arterial y en ocasiones un catéter en arteria pulmonar.

Es preferible una administración rápida de fluidos para el mantenimiento de la diuresis, aunque el páncreas no necesita una excesiva presión arterial ni venosa para su perfusión.

La inestabilidad hemodinámica puede persistir a pesar de un adecuado aporte de fluidos por lo que en ocasiones es necesario administrar drogas vasoactivas, siendo la dopamina el primer fármaco de elección. El objetivo es mantener una tensión sistólica mínima de 90 mm Hg, especialmente durante el periodo inicial de reposición de volumen. Cuando se ha normalizado la presión arterial se deben retirar las drogas vasoactivas si es posible. En los donantes con muerte cerebral es frecuente la poliuria causada por diuresis osmótica (empleo de manitol), por administración de diuréticos o por el desarrollo de una diabetes insípida. Es esencial la corrección de las alteraciones electrolíticas y la administración de vasopresina si se diagnostica una diabetes insípida.

La saturación arterial de oxígeno se debe mantener por encima del 95%, los niveles de PCO_2 entre 40-45 mm Hg y el hematocrito alrededor del 30%.

Además es importante prevenir la hipotermia no infundiendo líquidos fríos, manteniendo una correcta temperatura ambiental y con calentamiento de la superficie corporal. La hipotermia puede deberse a la pérdida de la función reguladora térmica del hipotálamo, causando arritmias cardíacas y empeoramiento del metabolismo celular con disminución de la perfusión tisular.

Así, es fundamental el correcto mantenimiento del donante para la preservación óptima de los órganos. Se debe insistir en tratar de evitar la excesiva infusión de líquidos que puede causar edema pancreático (asociado a disfunción y pancreatitis del injerto y consiguiente pérdida de éste) y en prevenir y tratar la hiperglucemia para el buen funcionamiento de las células β .

1.2.6.3. Técnicas de extracción pancreática

La técnica utilizada para el trasplante pancreático de órgano completo consiste en la extracción del bloque duodeno-pancreático. El injerto segmentario de cuerpo y cola, que se puede obtener de donante vivo o cadáver, vascularizado por la arteria y vena esplénica, solo lo ha utilizado el grupo de Minneapolis. Describimos la técnica de extracción del injerto pancreático-duodenal, ya referida previamente (72).

1.2.6.3.1. Extracción Estándar

Exponemos, de manera resumida, la técnica de extracción estándar pancreático-duodenal y hepática. Así, se inicia con una incisión cruciforme (xifopubiana y transversal supraumbilical). A continuación se libera el colon derecho, la aorta y la cava distales, con ligadura y sección de la arteria mesentérica inferior (AMI) en su origen y disección de la arteria mesentérica superior (AMS) por encima de la vena renal izquierda. Posteriormente se realizan las siguientes maniobras: movilización de Kocher, sección del ligamento gastrocólico, sección con grapadora de la primera porción duodenal (a un cm del piloro), ligadura y sección del colédoco suprapancreático, ligadura y sección de la arteria gastroduodenal, disección de la arteria esplénica, disección, ligadura y sección de los vasos coronarios, disección de la aorta supraceliaca, sección con grapadora del primer asa yeyunal y disección del bazo y cuerpo-cola del páncreas. Una vez colocadas las cánulas en la aorta infrarrenal y en una rama venosa de la VMS, se procede a la heparinización sistémica y se liga la aorta y se inicia la perfusión con solución de preservación de Belzer o Celsior (un total de 2 litros por aorta y 1,2 litros solamente para perfundir el páncreas, y 2

litros de solución a través de la VMS). Al final se secciona la arteria esplénica y la AMS en sus orígenes, extrayéndose el injerto duodeno-pancreático que se coloca sumergido en una bolsa con solución de preservación donde permanecerá hasta su preparación en banco (esplenectomía, cierre de los extremos duodenales y anastomosis de injertos arteriales: arteria ilíaca común y ramas externa e interna que se anastomosan a la AMS y arteria esplénica) (73).

1.2.6.3.2. Extracción Rápida

Se utiliza en donantes inestables con riesgo de parada cardíaca para así evitar la pérdida de los órganos. Para ello, se realiza el aislamiento de la aorta abdominal distal y supraceliaca, la vena cava abdominal distal y la VMS en la raíz del mesenterio, procediendo posteriormente a la canulación, heparinización sistémica e inicio de la perfusión con solución de preservación. De esta forma se extraen todos los órganos en bloque (páncreas, hígado, riñones, intestino), realizándose más adelante la disección en banco (74).

1.2.7. SOLUCIONES DE PRESERVACIÓN DE ÓRGANOS

La preservación de órganos se lleva a cabo mediante un fluido con el que se enfría y mantiene el injerto a 4° C, reduciendo así el metabolismo. Además, por medio de este líquido se preserva la integridad anatómica y funcional de las células hasta que se lleva a cabo la reperfusión en el receptor.

En el mantenimiento del injerto pancreático hay que tener en cuenta que éste se extrae con un segmento duodenal, que es más sensible al daño por isquemia fría que otros órganos. Además el páncreas es un órgano de bajo flujo si se compara con el riñón, por lo que es más sensible a una posible lesión por barotrauma debiéndose así evitar una perfusión excesiva de esta glándula.

El método de preservación más utilizado ha sido el mantenimiento mediante un fluido frío, habiéndose utilizado varios tipos de soluciones con los mismos objetivos. El mantenimiento del pH, la prevención del edema celular y de la lesión por radicales libres, así como asegurar un adecuado suplemento de nutrientes para las necesidades metabólicas (incluido oxígeno en algunos) son las bases de este tipo de preservación. Con este fluido se preservan los órganos entre 4° C y 8° C para reducir el metabolismo.

A lo largo de la historia del trasplante de órganos se han utilizado diferentes soluciones de preservación, iniciándose con la solución de Collins en los años 70, siguiéndose con la solución de Euro-Collins que supuso una mejoría al eliminar el magnesio que facilitaba la precipitación.

En la Universidad de Minnesota, en los años 80 se utilizó fundamentalmente una solución de plasma hiperosmolar modificada y filtrada con un gel de sílice (solución SGF) que preservaba el injerto durante más de 24 h (75).

A finales de los 80 la solución de la Universidad de Wisconsin o de Belzer sustituyó a la anterior, al demostrar en el trasplante experimental una supervivencia del injerto del 50% frente al 22% con la SGF en periodos de 96 h (76).

La solución de preservación de Celsior es un fluido extracelular, de baja viscosidad, desarrollada en principio para el trasplante cardiaco (77), y posteriormente utilizada en el trasplante pulmonar, hepático y renal. Más adelante, Boggi et al (78) compararon las soluciones de preservación de Celsior y de Wisconsin en trasplante pancreático, concluyendo que presentaban una seguridad similar. No obstante, en la actualidad no está claro cuál es la solución de elección y en algunos centros se continúa usando como estándar la de Wisconsin. Al usarse la solución de Celsior en el trasplante cardiaco, pulmonar, hepático y renal, puede también considerarse de elección en las extracciones multiviscerales. La solución de Celsior ofrece la ventaja de ser menos viscosa que la solución de Wisconsin, lo cual favorece al menos teóricamente, la perfusión microvascular.

1.2.8. TÉCNICA DEL TRASPLANTE DE PÁNCREAS

La técnica más habitual es el trasplante del órgano completo que incluye la totalidad del páncreas junto al marco duodenal que rodea a la cabeza. La colocación ideal es en la fosa ilíaca derecha después de haber movilizado el ciego y colon ascendente.

- ***Reconstrucción venosa.*** El drenaje venoso del páncreas se realiza de tres formas diferentes, utilizando habitualmente dos suturas continuas (una en cara medial y otra en la lateral) de polipropileno 6-7/0:

A) Anastomosis de la vena porta del injerto con la vena ilíaca común derecha del receptor, previa disección, ligadura-sutura y sección de la vena ilíaca interna para así evitar la tensión anastomótica.

B) Anastomosis de la vena porta del injerto con la vena cava abdominal distal del receptor, previa disección de los últimos 7-8 cm de ésta.

C) Anastomosis de la vena porta del injerto con la vena porta o mesentérica del receptor.

El grupo de Minnesota es partidario de la derivación porto-iliaca, inicialmente realizada por nuestro grupo, habiendo cambiado nosotros, en una segunda fase, hacia la derivación porto-cava, motivo fundamental de este trabajo.

Los defensores de la derivación de la porta del injerto con el sistema portal del receptor (habitualmente con una de las ramas de la vena mesentérica) argumentan que esta técnica es más fisiológica (se evita la hiperinsulinemia asociada a la derivación porto-sistémica), mejor nivel protéico y lipídico y probable menor tasa de rechazo, aunque tiene una serie de inconvenientes como: mayor tasa de trombosis y peor acceso para una biopsia percutánea. La utilización del drenaje venoso sistémico se asocia a una menor tasa de trombosis, se puede utilizar la derivación vesical o entérica y es más fácil realizar la biopsia percutánea, presentando los siguientes inconvenientes: hiperinsulinemia periférica, resistencia insulínica y efecto desfavorable sobre el metabolismo lipo-protéico, que se asocia a un riesgo aumentado de aceleración de la arteriosclerosis (79-82).

- **Reconstrucción arterial del injerto.** Se realiza en banco, anastomosando un injerto arterial en Y invertida (arteria iliaca común del donante y sus ramas iliaca interna y externa) con la arteria mesentérica superior (anastomosis con la A.I. externa) y la arteria esplénica (A.I. interna). Ésta es la técnica más utilizada entre los grupos de trasplante. Otras menos utilizadas son: la anastomosis término-lateral entre la arteria esplénica y la AMS; la interposición de un injerto de A.I.externa entre la arteria esplénica y la AMS; y la anastomosis entre la arteria esplénica y el extremo distal de la AMS del injerto.

La rama vertical del injerto en Y invertida se anastomosa con la arteria iliaca común o externa del receptor, en posición término-lateral, evitando las placas de ateroma del receptor. Después se reperfundes el injerto y se realiza la hemostasia.

- **Técnicas de derivación exocrina del páncreas.** Se han descrito varias, aunque las más utilizadas son la derivación duodeno-vesical y la duodeno-entérica (derivación intestinal).

A) La derivación intestinal tiene las siguientes ventajas sobre la vesical: el drenado de la secreción pancreática al intestino es más fisiológica, no se producen complicaciones urológicas (infecciones, hematuria, litiasis vesical, cistitis química) ni alteraciones

metabólicas (acidosis) por pérdidas de bicarbonato por la orina, ni tampoco pancreatitis por reflujo de orina hacia el injerto (83). Los mayores inconvenientes de esta técnica son: no disponer de AAO (actividad de amilasa en orina) para monitorizar el injerto (84) y riesgo de dehiscencia de la anastomosis duodeno-intestinal que se asocia a fístula o peritonitis con su morbi-mortalidad asociada

B) La derivación vesical se realiza fundamentalmente en los trasplantes de páncreas aislados o de páncreas después del trasplante renal. Aunque pueden presentarse fístulas duodeno-vesicales, éstas habitualmente no producen peritonitis por no haber vertido intestinal a la cavidad abdominal y, a veces, se pueden tratar de forma conservadora simplemente colocando una sonda de Foley. Las otras complicaciones asociadas a la derivación vesical también pueden tratarse de manera conservadora (colocación de una sonda de Foley, antibióticos, hidratación, alcalinización de la orina) y suelen ceder en los primeros doce meses del trasplante. En el caso de que estas complicaciones persistan y/o sean refractarias al tratamiento médico se debe plantear la conversión de la derivación vesical a la entérica a la (85).

Después del trasplante pancreático se procede al trasplante renal simultáneo si el trasplante doble es la indicación.

1.2.9. CUIDADOS PERI Y POSTOPERATORIOS

Durante la inducción anestésica se efectúa la profilaxis antibiótica por vía i.v. mediante la administración de vancomicina y ceftazidima. Algunos grupos añaden una solución oral de gentamicina, polimixina B y nistatina para la descontaminación intestinal (86). En el postoperatorio se completa la profilaxis para las infecciones fúngicas con fluconazol, las víricas con ganciclovir o valganciclovir y las del *Pneumocystis Carinii* con trimetoprim-sulfametoxazol. Después del desclampaje se realizan determinaciones periódicas de la cifra de glucemia, pudiendo encontrarse el paciente euglucémico antes de salir de quirófano sin necesidad de aporte de insulina. Si se ha realizado un trasplante simultáneo pancreático y renal, es conveniente aumentar el flujo renal mediante la administración de manitol, furosemida y dopamina, después de la anastomosis arterial para mejorar la diuresis.

Una vez concluido el trasplante, el paciente debe ser transferido a una unidad de reanimación anestésica o de cuidados intensivos. Como en cualquier postoperatorio se debe mantener la estabilidad hemodinámica y el apoyo respiratorio, con la retirada del tubo endotraqueal tan pronto como sea posible. Se realizan de rutina un estudio analítico completo (hemograma, bioquímica y estudio de coagulación), una radiografía de tórax y un electrocardiograma. Además se monitorizan con frecuencia los signos vitales y la saturación de oxígeno. Se deben evitar la hipotensión arterial y la hipertensión. La hipotensión aumenta el riesgo de trombosis arterial del injerto (87), especialmente en el postoperatorio inmediato. La hipertensión puede aumentar el riesgo de hemorragia cerebral. Las primeras 24-48 horas son las más importantes debido a que en ellas se produce la respuesta del receptor al trauma que supone la cirugía, los órganos trasplantados presentan un grado variable de lesiones por reperfusión y además el receptor está ahora inmunodeprimido. Hay que tener en cuenta que todos estos cambios suceden en un paciente diabético, en el cual las posibles complicaciones son más graves y el tratamiento debe ser más cuidadoso.

Para el control de los fluidos administrados por vía parenteral se debe medir la presión venosa central (PVC) y controlar el ritmo de diuresis. Especial importancia tiene la administración de bicarbonato, sobre todo en los casos de derivación vesical, debido a las pérdidas del mismo por la orina.

No es aconsejable un control glucémico estricto mediante la administración de insulina en los primeros días del postoperatorio, por la posibilidad de presentarse una hipoglucemia con consecuencias graves.

El control de los electrolitos se centra en el equilibrio del sodio, potasio, calcio y fósforo, siendo en ocasiones necesaria la diálisis al presentarse una hiperpotasemia (88). Los niveles de magnesio se deben mantener en torno a 2 mg/dl. La estabilización del calcio, potasio y magnesio minimizan la irritabilidad cardíaca y reducen el riesgo de alteraciones cardiológicas.

La mayoría de los receptores de páncreas presentan un cierto grado de anemia antes de la cirugía, teniendo muchos de ellos además alteraciones cardiológicas. Debido a esto es de vital importancia la adecuada transfusión de hemoderivados.

La necesidad de anticoagulación en el postoperatorio es controvertida (89, 90). La mayoría de los centros administran bajas dosis de heparina i.v. (fundamentalmente para pacientes urémicos) o subcutánea (receptores pancreáticos aislados). En ocasiones se administran dosis bajas de aspirina desde 2 días antes de cesar la administración de heparina, continuándose en el postoperatorio. Se deben monitorizar los parámetros de coagulación para evitar una anticoagulación en exceso. Esto aumenta la posibilidad de reintervención por hemorragia, sin demostrarse que disminuya la tasa de trombosis del injerto (91).

La dieta absoluta y la aspiración nasogástrica se mantienen hasta que se resuelve el íleo postoperatorio, que a veces es prolongado por la neuropatía autonómica, requiriendo habitualmente nutrición parenteral, sobre todo en los casos con derivación exocrina duodeno-entérica.

1.2.9.1. Monitorización del injerto

Se obtienen determinaciones periódicas de los niveles en sangre de la creatinina (trasplante renal simultáneo), amilasa y glucosa. También se realizan, de forma rutinaria, una gammagrafía de perfusión y/o una ecografía doppler para valorar, sobre todo, la vascularización de los injertos (92, 93). En los casos en que se realiza un trasplante con derivación portal y entérica, la valoración ecográfica está más limitada por la interposición del gas intestinal y en éstos la realización de una TAC puede ser de mayor ayuda (94). Si el páncreas trasplantado tiene una función normal, la cifra de glucemia será menor de 200 mg/dl sin necesidad de aporte de insulina. Esto sucede habitualmente a las pocas horas del trasplante. Si se observa una hiperglucemia con necesidad de administración de insulina, después de un periodo previo de normoglucemia, indica un mal funcionamiento del injerto que puede deberse a una trombosis del mismo, rechazo, disfunción, pancreatitis, lesión de preservación, etc.

Se debe determinar la amilasa en el postoperatorio. La hiperamilasemia precoz puede reflejar una lesión de preservación o una pancreatitis transitoria, y con niveles más elevados una trombosis venosa del injerto, fístula anastomótica o pancreatitis. En los casos de trombosis arterial se suele observar un descenso de la cifra de amilasa. No obstante, con frecuencia, la variación de la cifra de amilasa es difícil de interpretar (95). Algunos centros

administran análogos de la somatostatina para minimizar la respuesta inflamatoria del páncreas trasplantado (96).

Para valorar el funcionamiento del injerto se determina la cifra de amilasa en orina, siendo esto posible sólo cuando se ha realizado una derivación vesical de la secreción exocrina. Para ello se recoge la orina de 24 horas y se mide el valor de la amilasa, siendo normal una cifra entre 1000-8000 U/hora. Si la amilasa en orina desciende en más de un 25% puede indicar un rechazo agudo o pancreatitis, siendo el descenso brusco sospechoso de una trombosis arterial y más lento de una trombosis venosa (97).

En el seguimiento a largo plazo además de los análisis rutinarios se miden los niveles de péptido C, insulina y HbA1c, así como la cifra de creatinina en sangre y aclaramiento de creatinina cuando se ha realizado un trasplante renal simultáneo.

En los trasplantes simultáneos de páncreas y de riñón, la elevación de la cifra de creatinina puede sugerir un rechazo, excluyendo otras causas de elevación de la misma (deshidratación, toxicidad por anticalcineurínicos, uropatía obstructiva, alteración vascular), debiéndose realizar en este supuesto una biopsia renal. Sólo en casos seleccionados está indicado realizar una biopsia pancreática, aunque no siempre el rechazo está presente en los dos órganos trasplantados (98).

1.2.10. INMUNOSUPRESIÓN

1.2.10.1. Introducción

Los principios que rigen la inmunosupresión (IMS) en el trasplante de páncreas son similares a los de otros órganos sólidos. En los primeros trasplantes (entre los años 1966-1970) se utilizó la combinación corticoides + azatioprina. En 1981 se introdujo el ATGAM (globulina antitimocítica equina), que se empezó a utilizar como terapia de inducción. Más adelante, en 1983, se introdujo la ciclosporina como fármaco de mantenimiento en combinación con la azatioprina y los corticoides. El muromonab (OKT3) se introdujo en 1986. En 1994, la FDA americana aprobó el tacrolimus como fármaco de mantenimiento del trasplante de páncreas, al igual que ocurrió en 1995 con la ciclosporina neoral y el micofenolato mofetilo (MMF). Otros anticuerpos fueron aprobados en años sucesivos: daclizumab (*zenapax*[®]) en 1997, basiliximab (*simulect*[®]) en 1998, ATG de conejo

(*timoglobulina*[®]) en 1998, alemtuzumab (*campath*[®]) en 2001, y rapamicina oral (*rapamune*[®]) en 1999.

No se ha llegado a un acuerdo en cuanto al mejor régimen inmunosupresor. Sin embargo, en la actualidad, las tasas de rechazo han disminuido significativamente, hallándose entre el 25-35% sin inducción y entre 5-15% utilizando la inducción con anticuerpos.

1.2.10.2. Terapia de Inducción

Este tratamiento se utiliza con más frecuencia en trasplante de páncreas en cualquiera de sus modalidades (PRS, PDR, PA) por su mayor riesgo de rechazo en comparación con el trasplante renal aislado. A pesar de disponer ahora de fármacos inmunosupresores más potentes (tacrolimus, MMF), en los datos del Registro Internacional de Trasplante de Páncreas (IPTR) se señala que la inducción con anticuerpos se utiliza en el 75% de los receptores (99). La mayoría de los equipos de trasplante de páncreas utilizan antagonistas de los receptores de IL-2 o ATG de conejo.

1.2.10.2.1. Globulina antitimocítica (ATG) equina

Es una inmunoglobulina (Ig) procedente del suero equino inmunizado con linfocitos T humanos. Son inmunoglobulinas policlonales equinas contra los linfocitos humanos. Estas Igs alteran la activación de las células T, la función citotóxica y disminuyen la inmunidad celular y humoral. Después de una simple dosis de ATG el recuento de linfocitos se reduce en un 85-90%, manteniéndose esta reducción mientras los anticuerpos circulantes se mantienen en concentraciones altas, incluso varios días después de finalizar su administración. El beneficio de la ATG es que evita el rechazo agudo precoz, pudiéndose retrasar la administración de los anticalcineurínicos (ciclosporina o tacrolimus).

La vía de administración es intravenosa, durante 4 horas, y la dosis habitual es de 15 mg/kg/día durante 10-14 días, iniciándose la primera dosis entre las primeras 24 horas antes o después del trasplante. Como efectos adversos se han descrito: fiebre, escalofríos, trombocitopenia, leucopenia, rash e infección sistémica. Antes de su administración se debe realizar una prueba intradérmica (inyección de 0,1 ml de una dilución de 1:1000 de ATG en ClNa): observar cada 15-20 minutos durante 1 hora y será positivo si se aprecia un eritema o rodete de al menos 10 mm. La reacción alérgica puede presentarse incluso con la prueba

intradérmica negativa. Si se presenta una anafilaxia (rara pero grave), se suspende la ATG y se administra adrenalina (0,3 ml, i.m.) y corticoides.

1.2.10.2.2. Globulina antitimocítica de conejo (Timoglobulina)

El potente efecto inmunosupresor se obtiene por los anticuerpos citotóxicos dirigidos contra los antígenos expresados en los linfocitos T humanos. La depleción de los linfocitos es probablemente el principal mecanismo de inmunosupresión, consiguiéndose por lisis del complemento o por opsonización y subsiguiente fagocitosis por los macrófagos.

La ATG de conejo como terapia de inducción es de uso muy extendido entre los grupos de trasplante pancreático y la dosis recomendada es de 1,25-1,5 mg/kg/día, administrada por vía venosa central durante 4-6 horas, dosis que se repite durante los 5-7 primeros días post-trasplante (100-102). Después de la primera dosis el recuento de linfocitos debe reducirse en un 85%. La vida media del fármaco es de 2-3 días.

Los efectos secundarios más frecuentes son: fiebre, trombocitopenia, leucopenia y enfermedad del suero (fiebre, prurito, rash, artralgia, mialgia, linfadenopatía, disminución del complemento sérico). No se recomienda prueba cutánea en trasplantes de órganos sólidos, ya que presenta los mismos riesgos que el tratamiento. La premedicación con corticoides, acetaminofen y/o antihistamínicos puede reducir la incidencia e intensidad de los efectos secundarios durante la administración de la timoglobulina. La ATG de conejo es más eficaz que la ATG equina en la reversión del rechazo agudo

1.2.10.2.3. OKT3 (Muromonab-CD3)

Es un anticuerpo monoclonal de origen murino. La administración de OKT3 produce una depleción rápida de células T (descenso del recuento de linfocitos periféricos y de células circulantes que expresan otros marcadores de células T). El efecto es mediado por opsonización. Inmediatamente después de administrar OKT3 desciende rápidamente el número de células T circulantes: CD3-, CD4- y CD8+. A las 12 horas de su administración la concentración del fármaco es prácticamente indetectable.

Se administra por vía i.v. periférica a la dosis de 5 mg/día, durante menos de 1 minuto. El tratamiento se mantiene durante 10-14 días. Se debe monitorizar la eventual aparición del síndrome de liberación de citoquinas (fiebre, escalofríos, malestar, náuseas y cefalea). Para evitar la gravedad de este síndrome se administran antihistamínicos,

acetaminofen y 8 mg/kg de metilprednisolona 1-4 horas antes del OKT3.

Cuando se realiza un sucesivo tratamiento con OKT3, se deben medir los niveles de anticuerpos anti-OKT3. Hoy en día, se utiliza, sobre todo, en casos de rechazo agudo cuando previamente se han utilizado otros anticuerpos en la inducción.

1.2.10.2.4. Antagonistas de la IL-2R

La interleucina 2 regula la expansión clonal de las células T y juega un papel fundamental en la respuesta aloinmune celular por medio de su unión a los receptores de superficie específicos en la activación de los linfocitos T.

A) Daclizumab

Es el primer antagonista de la IL-2R desarrollado para uso clínico en trasplante. Es una inmunoglobulina monoclonal recombinante de la IgG1 humana, que inhibe la unión de la IL-2 con la IL-2R-alfa, interfiriendo así con la señal que activa las células T. Se utilizó por primera vez en trasplante renal y se consiguió reducir la tasa de rechazo agudo.

En trasplante pancreático se han utilizado 2 regímenes de inducción: 1) *Dos dosis* de Daclizumab: 2 mg/kg administrado por vía i.v., central o periférica, durante 16-30 minutos, entre la primeras 24 horas del trasplante, repitiendo una segunda dosis a los 14 días del trasplante. 2) *Cinco dosis* de Daclizumab: 1 mg/kg el primer día del trasplante, repitiendo otras cuatro dosis los días 14, 28, 42 y 56. Comparando ambas pautas de inducción se ha referido una tasa de rechazo, a los 6 meses, del 13% con 2 dosis de daclizumab, del 25% con 5 dosis y del 41% sin terapia de inducción (100). Sin embargo, con un seguimiento de 36 meses no se han observado diferencias entre los tres grupos de estudio en cuanto a la tasa de rechazo (103). El daclizumab se suele tolerar bien y no interfiere con otros inmunosupresores.

B) Basiliximab

Es un anticuerpo recombinante, monoclonal quimérico (humano y murino). La diana de la superficie celular del basiliximab y daclizumab es la misma: la subunidad alfa de las IL-2R (CD25) que activan los linfocitos T. Por tanto, el basiliximab se une y bloquea la IL-2R-alfa, también llamado antígeno CD25 o subunidad Tac. El basiliximab, a la dosis de 20 mg, se diluye en 50 ml de salino o dextrosa y se administra por vía i.v. periférica durante 20-30 minutos, repitiéndose la misma dosis al cuarto día del trasplante (100). La vida media del fármaco es de 7 días. Como efectos secundarios pueden presentarse

reacciones alérgicas, incluso anafilaxia, y linfoma postrasplante.

1.2.10.2.5. Alemtuzumab (Campath)

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado contra el antígeno CD52. En humanos, el antígeno CD52 se expresa fundamentalmente en los linfocitos de sangre periférica, monocitos y macrófagos. Inicialmente el alemtuzumab se desarrolló para el tratamiento de los tumores de origen linfoide, investigándose después como aplicación en las enfermedades autoinmunes y como prevención del rechazo de órganos sólidos. Su nombre procede de *Cambridge Pathology*. Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud.

El alemtuzumab se une a todos los linfocitos B y C, a los monocitos, timocitos y macrófagos a través de la interacción con el fragmento de unión con anticuerpos.

Como terapia de inducción se administra una o dos dosis de 20-30 mg, separadas por varios días. Se debe proteger de la luz y administrarse por vía i.v. diluida en 100 cc de salino o dextrosa, durante 2 horas. Se pueden presentar efectos secundarios (hipotensión, fiebre, bradipnea, broncoespasmo, escalofríos y rash, que pueden mejorarse con premedicación a base de antihistamínicos y acetaminofen. Al producir una linfopenia grave pueden generar infecciones oportunistas (*Candida*, *Mucor*, *Pneumocystis carinii*, etc).

Experiencia en terapia de inducción

Entre mediados de los 80 y mediados de los 90, la triple terapia (sin inducción) con CyA, azatioprina y corticoides, se asociaba a una alta tasa de rechazo, más precoz y, con frecuencia, cortico-resistente. La introducción de la terapia de inducción, ya referida, mejoró los resultados en cuanto a una menor tasa de rechazo y menos cortico-resistente. La sustitución de la azatioprina por el MMF, en asociación a CyA y corticoides y OKT3 como inducción, supuso una reducción de la tasa de rechazo desde el 62% (azatioprina) al 30% (MMF) (104).

Con la introducción de un inmunosupresor más potente como el tacrolimus, en sustitución a la CyA y asociado a MMF y corticoides, se obvió la inducción con anticuerpos, consiguiéndose, a pesar de todo, una tasa de rechazo de sólo el 30%, por lo cual no aconsejaban la inducción (105). La utilización de la terapia de inducción parece estar más justificada en el trasplante de páncreas aislado: mayor tasa de rechazo y de mayor dificultad diagnóstica, salvo biopsia, en el trasplante de páncreas aislado que en PDR y en

PRS. No obstante, en la actualidad, la mayoría de los centros utilizan terapia de inducción para disminuir la tasa de rechazo y, sobre todo, basándose en que si aparece el rechazo, éste será más leve y tardío, siendo los fármacos más utilizados el ATG de conejo y los antagonistas de los receptores de IL-2 (106).

1.2.10.3. Terapia de Mantenimiento

La asociación de azatioprina y corticoides se mantuvo, entre 1961 y 1980, como terapia de mantenimiento en trasplante órganos hasta 1980, año en que Calne introdujo la ciclosporina, inmunosupresor más potente que también asoció a los corticoides. A principios de los 90, Starzl introdujo el tacrolimus, más potente que la CyA, que inicialmente se aplicó en trasplante hepático hasta mediados los 90, en que se introdujo en trasplante de páncreas. A mediados de los 90, Sollinger aplicó el MMF, un antimetabolito más potente que la azatioprina, que forma parte, en la actualidad, de casi todos los regímenes de mantenimiento del trasplante de páncreas. Por último, se ha referido la utilización de la rapamicina en combinación con el MMF como terapia de mantenimiento con la intención de retirar los anticalcineurínicos (CyA, tacrolimus).

1.2.10.3.1. Corticoides

Los corticoides fueron utilizados, por primera vez, por Starzl, en 1963 (107), junto con la azatioprina como terapia de mantenimiento del trasplante hepático y como tratamiento del rechazo. Hoy en día, siguen formando parte de la triple terapia de mantenimiento junto al tacrolimus y MMF, con tendencia a la retirada en trasplante de páncreas a partir de los 3 meses para evitar sus efectos secundarios (108). Los esteroides son potentes inmunosupresores con acción antiinflamatoria que inhiben la activación de las células T en varios niveles de la cascada de activación. Se absorben rápidamente en el tracto gastrointestinal y se metabolizan en el hígado. En los periodos pre, intra y postoperatorio se administran por vía i.v., pasando a la vía oral cuando se inicia la tolerancia. Se baja la dosis progresivamente, de manera que a los 3 meses la dosis es de 10 mg/día, y a partir de este momento de 5 mg/día, pudiendo retirarse posteriormente. Como efectos secundarios más importantes se señalan: hiperglucemia, hiperlipidemia, retraso del crecimiento infantil, Cushing, mala cicatrización de las heridas, úlcera péptica, osteoporosis, debilidad muscular, retención de líquidos, HTA, cefalea, depresión, insomnio, cataratas y glaucoma.

-Retirada de corticoides en la época del Tacrolimus. La reducción significativa de rechazo agudo y de pérdida del injerto por rechazo con la asociación Tacrolimus-Azatioprina ha renovado el interés, entre los grupos de trasplante, por la retirada de corticoides. Así, en un estudio aleatorizado, efectuado en la Universidad de Minnesota, donde a un grupo de enfermos se les suprimió los corticoides y a otro se les mantuvo, los resultados al año fueron que no se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a: supervivencia del enfermo y del injerto, tasa de rechazo agudo o pérdida del injerto por rechazo, manifestando, además, mejor calidad de vida los enfermos sin corticoides (109). La rápida retirada de corticoides (a los 6 días del trasplante), en comparación con el grupo histórico, tampoco ha incrementado la tasa de rechazo o la pérdida del injerto debida a éste (110). Si se confirman estos resultados en futuros estudios, la retirada de esteroides se podría realizar a los 6 meses del trasplante e incluso antes (inmediatamente después de la fase de terapia de inducción).

1.2.10.3.2. Azatioprina

Es un antimetabolito, descubierto y aplicado inicialmente por Calne en trasplante renal. Es metabolizado por el hígado convirtiéndose en 6-MP que es el metabolito activo. La azatioprina interfiere con los precursores de la síntesis de purinas, inhibiendo así la síntesis de DNA y RNA. La dosis diaria es de 1-3 mg/kg, aconsejándose 1,5 mg/día cuando se asocia sólo a esteroides. Como efectos secundarios puede originar mielosupresión, malformaciones congénitas, tumores de novo (sobre todo, piel). Hasta mediados de los 90, casi todos los trasplantados de páncreas se inmunosuprimían con azatioprina, CyA y corticoides. En enfermos trasplantados de páncreas-riñón con triple terapia, en situación estable, se puede retirar la azatioprina sin comprometer la función del injerto (111)

1.2.10.3.3. Micofenolato Mofetilo

El MMF es el éster del ácido micofenólico, su componente biológico activo. Es un antibiótico y antimetabolito, obtenido de distintas especies *Penicillium*, que inhibe la síntesis de la guanosina fosfato, una enzima que desempeña un papel fundamental en la síntesis del DNA de los linfocitos T y B. Además de la inhibición selectiva de los linfocitos T y B inhibe también: la proliferación del músculo liso, la síntesis de anticuerpos, la glicosilación de las moléculas y la proliferación y diferenciación de la línea celular monocítica (112).

La dosis oral recomendada es de 1 gr/12 horas, reservándose la administración i.v. para casos excepcionales de intolerancia oral al MMF. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos) en el 30% de los casos, y mielotoxicidad (anemia, leucopenia o trombocitopenia) en menos del 2% de los casos, aunque éstos son habitualmente bien tolerados.

El MMF es más selectivo y potente que la azatioprina por la inhibición específica de la proliferación linfocítica. En un estudio comparativo entre el MMF y la azatioprina (ambos asociados a CyA), utilizados en trasplante de PRS, se ha observado, a los 2 años, que la supervivencia de los injertos renales y pancreáticos eran más altas con el MMF (95% y 95%) que con la azatioprina (83% y 86%), siendo significativamente menor la tasa, grado y cortico-resistencia del rechazo agudo (113). En otro estudio comparativo (MMF-Tacrolimus versus Azatioprina-Tacrolimus) realizado en la Universidad de Minnesota se ha observado una reducción del 50% en la tasa de rechazo agudo en el trasplante simultáneo de páncreas-riñón. La supervivencia del injerto no es diferente entre la utilización de MMF o azatioprina, pero la incidencia del primer episodio de rechazo al año es significativamente menor con la asociación MMF-Tacrolimus (15%) versus Azatioprina-Tacrolimus (43%)(114). La baja tasa de rechazo observada con la asociación de MMF-Tacrolimus ha animado a algunos autores a prescindir de la utilización de anticuerpos como terapia de inducción (115) o a realizar la retirada de corticoides a los 6-12 meses del trasplante sin que por ello repercuta en la función de los injertos (109).

1.2.10.3.4. Ciclosporina A (CyA)

La CyA se aisló de un hongo (*Tolypocladium unflatum*), siendo utilizada por Calne, en 1979, como inmunosupresor en trasplante renal, hepático y pancreático. A mediados de los 90, se desarrolló una nueva formulación de la CyA, la CyA neoral, con mejor absorción y una biodisponibilidad del fármaco que aumenta hasta un 40%. Es un inhibidor de la calcineurina, previniendo la defosforilación de las proteínas unidas al DNA. A nivel celular, la CyA actúa contra los linfocitos CD4, previniendo la producción de citocinas y la generación y proliferación de células T citotóxicas (112).

La dosis inicial suele ser de 10 mg/kg/día. Cuando la vía es i.v., la dosis se reduce a la tercera parte. Como efectos adversos presenta: diabetogenicidad (debida a toxicidad sobre las células beta de los islotes de Langerhans), hiperlipidemia, nefrotoxicidad,

neurotoxicidad, HTA, hipertrofia gingival, efecto carcinógeno (tumores de novo), etc. El mantenimiento de niveles en sangre entre 300-400 ng/ml es lo más beneficioso para el enfermo, ya que los niveles por encima de 400 ng/ml se asocian a una incidencia del 35% de nefrotoxicidad, mientras que por debajo de 300 ng/ml se asocia a una incidencia de rechazo del 16% (116).

1.2.10.3.5. Tacrolimus (FK 506)

Es un antibiótico macrólido derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Es un inmunosupresor 100 veces más potente *in vitro* que la CyA. Desde mediados de los 90, el tacrolimus ha reemplazado a la CyA como principal inmunosupresor de mantenimiento en trasplante de páncreas, hígado, riñón e intestino. Actúa como inhibidor de la calcineurina (inhibe la producción de citocinas). En el contexto de un rechazo previene la migración de los linfocitos y la quimiotaxis (112). Después de la administración oral, la absorción en el tracto gastrointestinal es irregular, alcanzándose el pico en sangre a las 2 horas. La tasa de absorción en diabéticos es 25-30% menos en comparación con los no diabéticos, debiendo administrarse 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

La dosis oral recomendada es de 0,1-0,2 mg/kg/día, repartida en dos dosis. En trasplante de PRS la iniciación del tacrolimus oral debe demorarse hasta que la función renal se recupera (creatinina < 4 mg/dl), sobre todo cuando se realiza la inducción con anticuerpos, práctica habitual en los regímenes de inmunosupresión.

En el trasplante de páncreas, durante los 3 primeros meses, se aconseja mantener niveles de tacrolimus entre 10-20 ng/ml, y entre 8-15 ng/ml a partir de dicho momento, que serán entre 5-10 ng/ml o menores si el tacrolimus se combina con MMF o rapamicina (117).

Los efectos secundarios son similares a los ya descritos de la CyA. Muchos de estos efectos secundarios dependen de la dosis, disminuyendo en intensidad o desapareciendo cuando ésta se reduce.

Inicialmente, el tacrolimus se utilizó en trasplante de páncreas como terapia de rescate debido a la nefrotoxicidad producida por la CyA o por rechazo persistente (118). Hoy en día, su uso se ha extendido, de manera que, según los datos del Registro Internacional (99), desde el año 2000-2004, el régimen de Tacrolimus-MMF se utilizó en el 65% de los trasplantes de páncreas y la asociación Tacrolimus-Rapamicina en el 16% de

los casos.

Estudios comparativos entre Tacrolimus y CyA como inmunosupresores de mantenimiento

En un estudio multicéntrico europeo (101), la incidencia de rechazo agudo, al año del trasplante de páncreas, fue menor con el Tacrolimus-MMF (27,2%) que con la CyA-MMF (38,2%). En cuanto a la supervivencia del injerto, la diferencia fue aún mayor: 91,3% con tacrolimus y 74,5% con CyA. En lo que respecta al metabolismo de la glucosa y capacidad secretora del injerto pancreático, no se han observado diferencias entre el uso de la CyA o el tacrolimus (119).

1.2.10.3.6. Rapamicina (Sirolimus)

Es un antibiótico macrólido producido por el *Streptomyces hygroscopicus*. Aunque es un antifúngico y antibiótico también es un inmunosupresor. La rapamicina inhibe la proliferación de los linfocitos T inducida por las IL-2, sin afectar la producción de IL-2, y también inhibe los antígenos y citocinas conducidas por la proliferación de las células B. Este fármaco también inhibe la proliferación del endotelio vascular y las células musculares lisas, pudiendo desempeñar, por tanto, un papel fundamental en la profilaxis contra el rechazo crónico.

Después de la administración oral se absorbe rápidamente alcanzando el pico de la concentración máxima en una media de dos horas. La utilización de la rapamicina en trasplante de páncreas puede ser: como sustituto de los antimetabolitos (azatioprina o MMF) en un régimen a base de anticalcineurínicos (CyA o tacrolimus), o bien como inmunosupresor de base en un régimen sin anticalcineurínicos. Así, en trasplante de PRS, se ha utilizado el tacrolimus, a dosis bajas (niveles de <5 ng/ml), combinado con la rapamicina a niveles entre 6-12 ng/ml y esteroides que se retiran a los 6 meses, observando mejores resultados (menor tasa de rechazo y mayor aclaramiento de creatinina) en este grupo que en enfermos inmunosuprimidos con CyA-MMF (120).

La conversión a rapamicina, después de suspender o disminuir la dosis de anticalcineurínicos, ha sido exitosa cuando las causas han sido: intolerancia a la glucosa, nefrotoxicidad, disfunción renal, púrpura trombocitopénica trombótica o toxicidad nerviosa o gastrointestinal (121). En una serie más reciente (122) se ha confirmado que la conversión de MMF a rapamicina puede hacerse con seguridad (excelente supervivencia del enfermo y del injerto y una tasa del 11% de efectos adversos) cuando se mantienen

niveles de tacrolimus > 4,5 ng/ml y de rapamicina alrededor de 10 ng/ml. Las indicaciones de conversión en esta serie de 35 enfermos fueron: rechazo agudo a pesar de niveles adecuados de tacrolimus, intolerancia al MMF, aumento de los niveles de creatinina e hiperglucemia inducida por tacrolimus.

Entre los efectos adversos de la rapamicina se han descrito: toxicidad hematológica (responde a la reducción de dosis), hiperlipidemia (disminuye con fibratos), hipercolesterolemia (responde a las estatinas), toxicidad gastro-intestinal (más frecuente con dosis altas), epistaxis, úlceras aftosas, artralgia, acné, rash, hirsutismo y retraso en la cicatrización de las heridas.

1.2.10.4. Pautas actuales de inmunosupresión según el tipo de trasplante de páncreas

El riesgo de rechazo agudo y, por tanto, de pérdida del injerto va unido al tipo de trasplante: mayor en trasplante de PA que en PDR y, en éste, mayor que en trasplante de PRS. Se piensa que la existencia de uremia pre-trasplante y la concomitancia de un trasplante renal procedente del mismo donante que el páncreas, como ocurre en el trasplante de PRS, son las principales razones por las que la tasa de rechazo sea menor que en trasplante de PA o PDR (123).

1.2.10.4.1. Inmunosupresión en el Trasplante de páncreas-riñón simultáneo (TPRS)

-Terapia de inducción: uno de los siguientes *anticuerpos*:

- Globulina antitimocítica de conejo (Timoglobulina): 1,5 mg/kg/día durante 5 días
- Basiliximab: 20 mg el primer día del trasplante y una segunda dosis el 4º día
- Daclizumab: 2 mg/kg el primer día del trasplante y otra dosis igual el día 14

-Terapia de mantenimiento:

- *Esteroides:*

* Protocolo de Minnesota (Gruessner): 250, 125, 60 y 25 mg/día, respectivamente (días 1-4). Después suspenderlos.

* Protocolo de Tennessee / Stratta (100): 500 mg (día 0), 250 mg (día 1), descendiendo hasta 15 mg/día (el primer mes).

* Multicéntrico Europeo / Malaise (108): 500 mg (día 0), 125 mg (día 1), 20 mg (día 2-14), 15 mg (día 15-28), 10 mg (día 29-42), 5 mg (día 43-90). Retirada a partir de este momento.

- *Inhibidores de la calcineurina*

A) *Tacrolimus*

* Protocolo de Minnesota: 2 mg (oral) antes de la cirugía. Mantener niveles entre 10-15 ng/ml durante el primer mes y entre 5-10 ng/ml después.

* Protocolo de Tennessee (100): 0,1-0,15 mg/kg/día (oral, en 2 dosis), manteniendo niveles entre 12-18 ng/ml durante los 3 primeros meses y entre 10-15 ng/ml después.

* Multicéntrico Europeo / Bechstein (101): 0,1 mg/kg/día (oral, en 2 dosis). Ajuste de niveles entre 8-15 ng/ml desde el 5º día hasta el sexto mes. Después mantener niveles entre 5-10 ng/ml.

B) *Ciclosporina*

Se administra para mantener niveles entre 200-300 ng/ml (HPLC) durante los 6 primeros meses, entre 150-200 durante los próximos 6 meses y entre 100-150 ng/ml después.

- *Antimetabolitos:*

A) *Azatioprina:* 1-2 mg/kg/día

B) *MMF:* 1 gr/12 horas

- *Rapamicina:* administrar dosis para mantener niveles entre 8-12 ng/ml.

1.2.10.4.2. Inmunosupresión en el Trasplante de páncreas después del renal (TPDR)

- Terapia de inducción

* *Anticuerpos:* igual pauta que en trasplante de PRS

- Terapia de mantenimiento:

* *Esteroides:* al inicio, 1 mg/kg/día, 5 mg a los 3 meses y retirada a los 6 meses, según el protocolo de Minnesota.

* *Antimetabolitos e inhibidores de la calcineurina:* igual pauta que en trasplante de PRS.

1.2.10.4.3. Inmunosupresión en el Trasplante de páncreas aislado (TPA)

- Terapia de inducción:

* *Anticuerpos:* 10 dosis de globulina antitimocítica (10 primeros días) ó 5 dosis de daclizumab o basiliximab.

- Terapia de mantenimiento:

* *Esteroides:* 1 mg/kg/día, manteniendo 5 mg/día a los 6 meses (protocolo de Minnesota)

* *Antimetabolitos e inhibidores de la calcineurina:* igual que en trasplante de PRS y PDR

1.2.11. COMPLICACIONES POST-TRASPLANTE DE PÁNCREAS

1.2.11.1. Incidencia de las complicaciones y asociación a la pérdida del injerto

Según el Registro Internacional de Trasplante de Páncreas (IPTR), considerando los trasplantes de páncreas realizados en USA entre 1988 y 2003, y teniendo en cuenta dos diferentes épocas (1988-1989 y 2002-2003), se ha observado una mejora en la supervivencia del injerto en la segunda época: desde el 75% en la primera época hasta 85% en la segunda (2002-2003) para el trasplante de PRS, desde 55% hasta 78% para el trasplante de PDR y desde el 45% hasta el 77% en trasplante de páncreas aislado (99). A pesar de los avances en el manejo de los donantes, en la preservación de órganos, realización de técnicas más meticulosas en la extracción de los injertos pancreáticos e implante en los receptores, utilización de nuevos fármacos inmunosupresores, profilaxis antiinfecciosa y técnicas de diagnóstico más sofisticadas, las complicaciones quirúrgicas y los fallos técnicos continúan siendo un problema grave después del trasplante pancreático, con frecuencia asociado a la pérdida del injerto y, a veces, al fallecimiento del enfermo (124). Los fallos o complicaciones técnicas (trombosis venosa o arterial, pancreatitis, infecciones intraabdominales, fístulas anastomóticas, hemorragia del injerto) y el rechazo agudo o crónico son las principales causas de la pérdida de los injertos pancreáticos (87, 90, 125-130). Es importante señalar que, a lo largo de los años, la incidencia de fallos técnicos ha descendido de forma significativa, partiendo del 28% en TPA y 24% en TPRS, en el periodo comprendido entre 1966-1987, hasta el 7% en TPRS y 12% en TPA, en la última época (periodo 1999-2002). Entre el 2002-2003, la tasa de fallos técnicos era similar con los tres tipos de trasplante: 6,4% en TPRS, 7,7% en TPDR y 7,4% en TPA. Por otro lado, la tasa de pérdida del injerto por rechazo también ha disminuido drásticamente, de modo que entre 1966-1987 era del 16% en TPRS y entre 2002-2003, del 2% en TPRS y < 8% en TPDR y TPA (99).

Hasta un 80% de los receptores de órganos sólidos presentan infecciones durante el primer año después del trasplante (131), siendo la media de 3 episodios de infección por año en receptores de páncreas.

Otras complicaciones a largo plazo, que se asocian a la pérdida del injerto y a la mortalidad, son los tumores de novo, fundamentalmente los linfomas y tumores sólidos de cualquier localización.

1.2.11.1. Incidencia y causas de pérdida del injerto pancreático

En una serie de 127 trasplantes, referida por Douzjian et al (126), podemos ver la relación entre la incidencia de complicaciones quirúrgicas y su asociación a la pérdida del injerto y mortalidad (Tabla VII).

TABLA VII.- Complicaciones quirúrgicas y asociación a pérdida del injerto y éxitus

(Douzjian et al. Surg Gynecol Obstet 1993)

<u>Complicaciones</u>	<u>Nº (%)</u>	<u>Pérdida injerto</u>	<u>Exitus</u>
* Trombosis injerto	24 (19%)	23	1
* Absceso intraabd.	23 (18%)	2	3
* Fístula duodenal	9 (7%)	1	1
* Disrupción anast. arterial	4 (3%)	2	1

Analizando la experiencia de Minnesota (90), sobre la ya referida serie de 441 enfermos trasplantados con derivación vesical, observamos que las principales causas de pérdida del injerto pancreático fueron: rechazo crónico (21,3%), rechazo agudo (5,2%), trombosis (8,8%), infección/pancreatitis (7,7%), hemorragia (1,5%), fístula anastomótica (0,7%) y exitus con injerto funcional (8,2%) (Tabla VIII), precisando una trasplantectomía el 18,4% de los enfermos relaparotomizados.

TABLA VIII.- Causas médico-quirúrgicas de pérdida del injerto, según tipo de trasplante

(Troppmann et al. Ann Surg 1998)

(TPRS: pancreático-renal simultáneo; TPDR: pancreático después del renal; TPA: páncreas aislado)

<u>Complicaciones</u>	<u>TPRS (n=236)</u>	<u>TPDR (n=101)</u>	<u>TPA (n=104)</u>	<u>Total (%)</u>
* Trombosis injerto	20	10	9	39 (8,8%)
* Inf. Intraabd/ pancreatitis	24	8	2	34 (7,7%)
* Fístula anastomótica	0	3	0	3 (0,7%)
* Hemorragia	4	2	1	7 (1,5%)
* Rechazo agudo	6	8	9	23 (5,2%)
* Rechazo crónico	22	28	44	94 (21,3%)
* Exitus con injerto func.	26	7	3	36 (8,2%)
Total:	102 (43,2%)	66 (65,3%)	68 (65,4%)	236 (53,5%)

En otra casuística posterior de 159 trasplantes, utilizando derivación vesical y venosa sistémica en 73 enfermos y derivación entérica y venosa portal en 86, la tasa global de pérdida del injerto fue del 44%, precisando una trasplantectomía 37 enfermos (23%), siendo las causas: trombosis (14,4%), rechazo (5,6%), infección (1,8%) y pancreatitis (1,2%) (124). En una experiencia más reciente (131) se refiere una tasa del 17% de pérdida de injertos, fundamentalmente por infección/pancreatitis, rechazo irreversible y trombosis, teniendo en cuenta que se habían realizado una o más relaparotomías durante el primer año en el 31% de los enfermos.

Salvo raras excepciones (132-134), la trombosis del injerto pancreático va a ir seguida de una trasplantectomía en todos los casos, disminuyendo hasta un 30-50% de los enfermos que la van a precisar por infección intraabdominal, el 15-25% de los que presentan rechazo agudo resistente o crónico sintomáticos, el 6% de los que tienen una fístula duodenal y el 1,5% de los que presentan una hemorragia del injerto (90,124,126,129,135)

1.2.11.2. Complicaciones Quirúrgicas

Después de un trasplante de páncreas, entre el 31-32% de los enfermos van a precisar al menos una relaparotomía (90,130,131), aunque más recientemente el grupo de Minnesota ha referido un descenso de esta incidencia: del 18,8%, entre los años 1994-1997, significativamente menor al 32% de la tasa global (36% en trasplante pancreático-renal simultáneo –TPRS -, 25% en pancreático después del renal –TPDR- y 16% en pancreático aislado –TPA-) en el periodo 1986-1994, atribuyendo esta menor incidencia a la reducción de la tasa de trombosis del injerto y de las infecciones intraabdominales (130). No obstante, la edad del donante mayor de 40 años y la obesidad del receptor se asocian a un mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas (trombosis, infección intraabdominal, fístulas anastomóticas, pancreatitis aguda grave) que van a requerir una relaparotomía, teniendo en cuenta que entre el 40-57% de estas reexploraciones se tiene que realizar una trasplantectomía (90,130). Considerando los distintos tipos de trasplante pancreático, sobre una serie global de 441 trasplantes realizados en Minnesota hasta finales del 1994 (90), la tasa de complicaciones quirúrgicas y el número de reintervenciones precoces (primeros 3 meses) requeridas fueron más altas cuando se presentaron infecciones intraabdominales o pancreatitis y trombosis del injerto (Tabla IX). La necesidad de una relaparotomía se

asocia a una supervivencia al año significativamente menor, tanto del injerto (20% con relaparotomía frente al 70% sin relaparotomía) como del enfermo (78% con relaparotomía frente al 93% sin ella) (135).

TABLA IX.- Complicaciones quirúrgicas y relaparotomía precoz (<3meses)

(Troppmann et al. Ann Surg 1998)

<u>Complicaciones</u>	<u>Nº Enf</u>	<u>Nº Relap.</u>
* Inf. Intraabd./pancreatitis	54 (12,2%)	121
* Trombosis injerto	39 (8,8%)	39
* Fístula anastomótica	21 (4,7%)	22
* Hemorragia	18 (4,1%)	23
* Otras	47 (10,6%)	32

1.2.11.2.1. Trombosis del Injerto Pancreático

Cuando se analizan los resultados del trasplante de páncreas, se observa que la tasa de pérdida del injerto por complicaciones técnicas, no inmunológicas, es muy superior a la evidenciada en otros trasplantes de órganos sólidos, siendo la causa más frecuente la trombosis del páncreas trasplantado. Así, en una serie de 937 trasplantes de páncreas, de la Universidad de Minnesota (136), la tasa de pérdida del injerto por complicaciones técnicas fue del 13,1% (123 injertos): trombosis (52%), pancreatitis (20,3%), infecciones (18,7%), fístulas (6,5%), hemorragia (2,4%). Aunque se denominan complicaciones o fallos técnicos, esto no implica errores de técnica, sino que son consecuencia de la eventual presencia de factores de riesgo relacionados con el donante o con el receptor. A pesar de la experiencia acumulada y de los avances técnicos y cuidados perioperatorios, la tasa de las complicaciones técnicas sigue siendo elevada, habiéndose observado, sin embargo, una significativa disminución de las complicaciones inmunológicas en base, sobre todo, a la introducción de inmunosupresores más potentes (tacrolimus, micofenolato mofetilo, rapamicina).

1.2.11.2.1.1. Incidencia

La trombosis del injerto pancreático (venosa en el 60% de los casos y arterial en el 40%) presenta una incidencia global entre 8,8-35% (87,89,124,126,136,137-140) y de las

causas técnicas de la pérdida del injerto es la más frecuente, con una tasa del 52% (130).

La trombosis del injerto va casi indefectiblemente seguida de la pérdida del páncreas trasplantado. La presencia de esta complicación añade una morbilidad considerable al trasplante e incluso mortalidad si ocurre en el postoperatorio inmediato y no se realiza una trasplantectomía inmediata (87). Se distinguen dos formas de trombosis:

1) *Trombosis precoz*: la mayoría de los casos. Suelen presentarse durante la primera semana del trasplante y no se relacionan con las anastomosis o problemas técnicos, sino con la situación de bajo flujo del injerto, edema pancreático, alteración de la microcirculación e hipercoagulabilidad local y sistémica (87).

2) *Trombosis tardía*: es más rara y se asocia más frecuentemente al rechazo crónico, conociéndose menos los mecanismos patogénicos de esta complicación

1.2.11.2.1.2. Factores de riesgo

El análisis de los factores de riesgo implicados en la trombosis del injerto es muy complejo y no muy bien caracterizado, ya que en su patogenia pueden influir múltiples variables. Así, hasta el momento actual, se han descrito múltiples factores de riesgo, dependientes del donante y del receptor, en el desarrollo de esta complicación, siendo los más importantes: bajo flujo sanguíneo en el injerto pancreático (87,97,140-142), utilización de excesiva cantidad de solución de preservación que produce edema del injerto (91,143), lesión de preservación y de reperfusión y tiempo de isquemia del injerto mayor de 12 horas (129,140), donante mayor de 45 años, muerte del donante por enfermedad cardiovascular (87,136), implantación del injerto en fosa ilíaca izquierda (87,91,142), utilización de un *patch* arterial de Carrel, interposición de un injerto venoso entre la porta y la ilíaca (87,136), tratamiento prolongado del donante con desmopresina (144,145), pancreatitis del injerto (87,129,141), rechazo e infección del injerto (141), trasplante pancreático después del renal (129), efecto procoagulante de la ciclosporina y de la prednisona (87).

A) Factores de riesgo del donante

1. Edad mayor de 45 años y enfermedad cardio-cerebro-vascular como causa de muerte.

Esta causa de éxitus de los donantes, junto con la edad avanzada del donante (> 45 años), se han asociado a una tasa significativamente mayor de trombosis en trasplante de páncreas-riñón simultáneo (PRS) o en trasplante de páncreas después del riñón (PDR)(87). El riesgo de trombosis y, en su conjunto, la tasa de complicaciones técnicas, aumentan a

medida que progresa la edad del donante, ya que se ha observado que el 79% de los donantes mayores de 50 años han fallecido por causas cardiovasculares, mientras que en los menores de 50 años sólo el 30% ha sido por dichas causas (146). Aunque no hay un límite claro de edad por encima de la cual debe descartarse un injerto pancreático, el injerto pancreático de los donantes mayores de 45 años se asocia a una mayor tasa de complicaciones técnicas y menor supervivencia del injerto y del receptor (87). De forma detallada, se ha observado que, a medida que aumenta la edad lo hace también, de forma significativa, la incidencia de trombosis: 1,6% para los receptores de donantes menores de 20 años, 3,7% para los receptores de donantes entre 20-40 años y 16,2% para los receptores de donantes mayores de 40 años (130). Por otro lado, la causa traumática de fallecimiento del donante se asocia a una menor tasa de complicaciones técnicas y mayor supervivencia del enfermo e injerto (136,147). Los peores resultados con el uso de injertos mayores de 45 años pueden deberse a:

- a) Bajo flujo arterial del injerto por la presencia de enfermedad aterosclerótica y, consecuentemente, estasis venoso o flujo venoso lento de salida del injerto con tendencia a la trombosis venosa.
- b) Presencia de placas de ateroma en las arterias ilíacas del donante que se deben interponer entre la AMS y la arteria esplénica del injerto pancreático (87).

2. Donantes en asistolia

Los centros con gran número de enfermos en lista de espera para trasplante de páncreas, han ideado determinadas alternativas para aumentar el “pool” de donantes, utilizando para ello donantes marginales (donantes jóvenes o de edad avanzada, obesos, hiperglucémicos, con hiperamilasemia o con anomalías congénitas o vasculares) (148). Otra vía para aumentar el número de donantes pancreáticos es la utilización de donantes procedentes de los fallecidos en asistolia, bien sean controlados (hemodinámicamente estables) o no controlados (parada cardiopulmonar que sucede en el lugar del traumatismo). En un estudio multicéntrico reciente, basado en los datos del registro americano (UNOS), entre 1993-2004, se han utilizado 57 injertos pancreáticos de donantes en asistolia, y en el estudio comparativo con los páncreas procedentes de donantes con muerte cerebral, se ha observado que la supervivencia del injerto, a 1 y 3 años, ha sido del 81% y 62% en los receptores de los donantes con muerte cerebral y 90% y 45% de los donantes en asistolia.

Asimismo, la trombosis venosa fue la causa más frecuente de fallo del injerto, aunque la incidencia fue mayor en el grupo de donantes en asistolia (12,8%) frente a los donantes por muerte cerebral (6,1%; $p=0,06$). La conclusión de este estudio es que estos injertos procedentes de donantes en asistolia deben utilizarse de modo selectivo, teniendo en cuenta que para su uso deben ser donantes jóvenes, hemodinámicamente estables, extracción por equipos con experiencia y con isquemia fría corta (149).

3. Inestabilidad hemodinámica

El páncreas es un órgano con bajo flujo sanguíneo (aproximadamente el 1,3% del rendimiento cardiaco), en comparación con otros órganos (140). La propensión del injerto pancreático a la trombosis reside probablemente en la situación hemodinámica anormal del injerto, en función de su tendencia al estasis venoso, por la necesidad de ligar los vasos esplénicos en el hilio del bazo y de los vasos mesentéricos (AMS y VMS) a nivel distal, por debajo del cuerpo pancreático y de la arteria gastroduodenal por encima de la cabeza del páncreas (97). El flujo arterial del injerto es exclusivamente a través del injerto ilíaco arterial interpuesto entre la AMS y la arteria esplénica, mientras que el flujo de salida es solamente a través de la vena porta. Esta situación anómala de hipoperfusión es aún más patente en los trasplantes segmentarios de páncreas, donde la vascularización arterial depende solamente de la arteria esplénica que irriga el cuerpo-cola del páncreas a través de pequeñas ramas arteriales y el drenaje venoso a través de pequeñas ramas venosas, lo que propende al estasis venoso (97). Por lo tanto, los factores que reducen la perfusión del páncreas son importantes en el desarrollo de la trombosis y la pancreatitis del injerto (140). En casos de inestabilidad hemodinámica del donante, la reposición masiva de volumen va a causar un edema y consiguiente empeoramiento de la microcirculación del páncreas que constituyen factores de riesgo de trombosis del injerto (87).

4. Uso de desmopresina en donantes

En un estudio experimental realizado en ratas (144) se ha observado que el tratamiento prolongado con desmopresina aumenta la interacción de los leucocitos y plaquetas en el endotelio del páncreas trasplantado, lo cual empeora la microcirculación del páncreas donante. Por otro lado, en una revisión clínica (145) se ha objetivado que la no utilización de desmopresina en donantes de páncreas se asocia a una tasa de trombosis del 8,3%, mientras que cuando se administra < 6 microg. de desmopresina la tasa asciende al

13.6%, y si la dosis es ≥ 6 microg. la tasa llega hasta el 30%. Se necesitan otros estudios para confirmar estos hallazgos.

5. Obesidad

Los injertos pancreáticos procedentes de donantes obesos tienen mayor cantidad de grasa dentro del tejido pancreático: Por tanto, esta grasa que está mal vascularizada es probablemente más susceptible a la isquemia-reperusión, dando lugar a una pancreatitis en el periodo inmediatamente posterior al trasplante (150), que es un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis del injerto.

6. Extracción pancreática traumática y sobreperfusión con solución de preservación

La extracción pancreática debe realizarse con sumo cuidado, con el mínimo traumatismo mecánico, con el fin de minimizar la lesión vascular y la eventual pancreatitis postreperusión (87). La presión de perfusión y volumen excesivo de solución de preservación para perfundir el injerto pancreático van a favorecer el desarrollo de pancreatitis y subsiguiente trombosis (87). Por tanto, es aconsejable evitar la presión y perfusión excesivas del injerto durante la extracción (preferiblemente <1200 cc, a través de la arteria) para así prevenir la trombosis (151).

En cuanto al tipo de solución de preservación, no está claro que la introducción de la solución de Belzer (solución de Wisconsin) haya disminuido las tasas de trombosis, ya que la mejoría de los resultados en el trasplante de páncreas coincide con otros varios motivos. No obstante, ni con la utilización de la solución de Belzer (152) ni con la de Celsior se ha conseguido que desaparezca la trombosis del injerto (153).

7. Tiempo de preservación

Los receptores de páncreas-riñón simultáneo presentan una tendencia hacia una menor supervivencia del injerto a medida que aumenta el tiempo de preservación. Según los datos del Registro Internacional de Páncreas del 2004, el tiempo medio de preservación del páncreas, entre 2002-2003, fue de 14,3 horas para el trasplante aislado y 12 horas para el trasplante de PRS. Asimismo, se ha observado que estos tiempos han cambiado poco a lo largo de la historia del trasplante pancreático, habiéndose preservado el 75% de los injerto durante menos de 18 horas y sólo el 5% durante más de 24 horas (99).

En un estudio previo (140) se manifiesta que el tiempo de isquemia fría mayor de 12 horas se asocia a una incidencia significativamente mayor de trombosis del injerto

pancreático. Prosiguiendo en esta misma línea, un estudio de la Universidad de Minnesota (154) divide los receptores en dos grupos: los que se trasplantan con injertos pancreáticos mantenidos en preservación durante menos de 20 horas y los preservados durante más de 20 horas, siendo la incidencia de pérdida precoz del injerto (menos de 3 meses) significativamente mayor en el grupo mayor de 20 horas. Por otro lado, la tasa de trombosis es también casi significativamente mayor en el grupo con mayor tiempo de preservación. Por tanto, teniendo en cuenta que el tiempo prolongado de isquemia aumenta la incidencia de complicaciones quirúrgicas, en general, y de la trombosis venosa, en particular (154), debe minimizarse el tiempo de preservación (87,140,154).

8. Lesión de preservación y pancreatitis del injerto

La lesión de preservación y la pancreatitis del injerto, debidas ambas al tiempo prolongado de preservación, son factores de riesgo para la génesis de una trombosis del injerto, siendo la secuencia de hechos la siguiente: *“tiempo prolongado de isquemia- lesión de reperfusión - muerte celular – edema del injerto pancreático, que produce un efecto deletéreo sobre el flujo intraparenquimatoso del páncreas mediante el aumento de la resistencia al flujo y subsiguiente favorecimiento de la trombosis o pancreatitis del injerto”* (140).

La trombosis del injerto se relaciona con la lesión microvascular o endotelial producida por la lesión de extracción y de preservación (143).

B) Factores de riesgo del receptor

1. Derivación pancreático-duodeno-entérica

Históricamente, la situación de uremia se había considerado un factor protector de la trombosis (87), pero en los actuales datos del Registro se ha observado que la tasa de trombosis en la derivación duodeno-vesical es similar en el TPRS (2,7%) y en el TPDR (3,6%) y algo superior en el TPA (6,5%). No obstante, la diferencia permanece aún más marcada en los casos de derivación duodeno-entérica: tasa de trombosis del 5,4% en TPRS, 6,1% en TPDR y 8% en TPA (99).

2. Rechazo agudo

Siguiendo lo anteriormente expuesto, se puede decir que la tasa alta de trombosis asociada a la derivación duodeno-entérica no debe atribuirse a factores del donante, técnicos o quirúrgicos, sino a la mayor dificultad en estos casos para el diagnóstico del

rechazo donde no se dispone de la creatinina y de la amilasa como marcadores de rechazo (155). Estos hallazgos se han confirmado en un estudio reciente, observándose que la tercera parte de los injertos explantados por fallo precoz del injerto presentaban signos de rechazo (156).

3. Diálisis peritoneal

La literatura del trasplante renal apunta que la diálisis peritoneal se asocia con una alta de trombosis, refiriéndose en estos enfermos la presencia de los siguientes factores favorecedores: 1) Altas concentraciones de apolipoproteínas trombogénicas; 2) Alta actividad procoagulante de factores II, VII, VIII, IX, X, XI y XII, mientras que los anticoagulantes endógenos como la proteína C y la antitrombina III no se encuentran alteradas (157). La diálisis peritoneal se asocia también a un mayor riesgo de trombosis debido al hematocrito elevado por la reducción de volumen extracelular. Asimismo, la diálisis peritoneal es un dato indirecto de la tendencia a la trombosis, ya que estos enfermos a veces llegan a esta diálisis después de haber sufrido trombosis de las vías vasculares de acceso o fístulas por estados de hipercoagulabilidad (157). No obstante, en el trasplante de páncreas la asociación entre diálisis peritoneal y trombosis aún no se ha comprobado.

4. Estado de hipercoagulabilidad

Casi todos los receptores de páncreas-riñón por diabetes tipo 1 presentan hipercoagulabilidad, siendo multifactorial la etiología de ésta: plaquetas, fibrinógeno, factor de Von Willebrand, fibrinólisis e hiperlipidemia (158).

Después de la reperfusión del injerto pancreático se produce un consumo masivo de protrombina, de manera que, a las 6 horas de la reperfusión, la actividad de la protrombina se reduce al 55%, indicando una inmediata e intensa activación de la cascada de la coagulación. Otras alteraciones de la coagulación son las siguientes: 1) Descenso importante de antitrombina III post-reperfusión (<40%, a pesar de la reposición), implicando un aumento significativo del riesgo de trombosis; 2) Los complejos trombina-antitrombina III aumentan hasta 20 veces su valor, normalizándose no antes de 24 horas; 3) Activación de la fibrinólisis (en el 25% de los trasplantes de páncreas) (159). Según estos autores, la coagulopatía de consumo y el déficit de antitrombina III coloca a estos enfermos en situación de riesgo aumentado de trombosis en el periodo post-operatorio precoz después del trasplante de páncreas. Asimismo, las lesiones de isquemia/reperfusión serían

las responsables de este fenómeno.

El tromboelastograma (TEG) en el momento de la cirugía es la prueba de más ayuda para determinar la hipercoagulabilidad, integrándose en ésta los siguientes parámetros: tiempo de protrombina (seg < control), cefalina (< control), plaquetas > 400.000 mm³, fibrinógeno >400 mg% y hematocrito > 40% (160).

El trasplante de páncreas reúne la tríada de Virchow (160) que incluye las siguientes alteraciones:

a) *Hipercoagulabilidad.*

b) *Lesión endotelial:* por lesión de isquemia fría y caliente y la lesión de reperfusión post-desclampaje (lesión mediada por citocinas, radicales O₂, óxido nítrico (161).

c) *Estasis venoso:* cuando se extirpa el bazo, se pierde la mayor fuente de flujo sanguíneo del páncreas y la vena esplénica mantiene su capacitancia, pero el flujo arterial se limita a la circulación arterial lateral (160).

5. Retrasplante

Se ha señalado que el retrasplante es un factor de riesgo para la trombosis arterial del injerto en el trasplante PRS, pero no para el trasplante PDR ni del PA (87). Sin embargo, en otra serie de retrasplantes (162), estos datos no se han confirmado.

6. Trasplantes parciales o segmentarios

El trasplante parcial de páncreas es un factor de riesgo para el desarrollo de una trombosis del injerto (163,164), en virtud de que la arteria y vena del injerto son cortas, con escasa flexibilidad y con tendencia al acodamiento y torsión. Además, el cuerpo y cola del páncreas nativo también están vascularizados por las arterias pancreática dorsal y transversa que reciben colaterales de la AMS, situación que no existe en el trasplante segmentario (165). El trasplante segmentario es un sistema de más bajo flujo que el trasplante de órgano completo, justificando así una alta tasa de trombosis que alcanza el 19% en la serie de Minnesota (164).

7. Reconstrucción arterial. "Patch" de Carrel.

Después de una extracción multiorgánica de órganos abdominales, lo habitual es que el tronco celiaco, arteria hepática común, origen de la arteria gastroduodenal y origen de la arteria esplénica permanezcan con el injerto hepático. Así, el injerto pancreático completo dispone de dos extremos arteriales: la arteria esplénica, seccionada a 0,5 del

origen en el tronco celiaco, y la AMS, seccionada en su origen en la aorta, ya que su extremo distal infrapancreático se ha ligado y seccionado. Ambos cabos arteriales se unen mediante la interposición de un injerto arterial en Y invertida, procedente de la arteria ilíaca común y sus ramas interna y externa. En el banco se anastomosa la arteria esplénica del injerto con la arteria ilíaca interna y la AMS proximal con la arteria ilíaca externa, quedando la arteria ilíaca común del injerto arterial dispuesta para anastomosar con la arteria ilíaca común o externa del receptor. Sólo en la situación excepcional en que no pueda utilizarse el injerto hepático, el tronco celiaco y sus ramas pueden permanecer con el injerto pancreático (73). Paradójicamente, se ha comprobado que la interposición del injerto en Y invertida es menos trombogénica que la utilización del patch aórtico de Carrel u otras disposiciones anastomóticas arteriales (anastomosis termino-lateral entre la arteria esplénica y la AMS o interposición de un injerto arterial entre la arteria esplénica y la AMS) (87).

8. Longitud excesiva de la porta o interposición de injerto venoso portal

Dentro del trasplante de páncreas la anastomosis venosa, entre la vena porta y la vena ilíaca común del receptor o la vena cava inferior distal, es la más incómoda, aunque si la vena porta del injerto es demasiado larga existe cierta propensión al acodamiento o torsión de la vena y, por tanto, a la trombosis venosa del injerto (166). Otros autores defienden la liberación completa de la vena ilíaca común (ligadura y sección de la vena ilíaca interna), que se tiene que anastomosar con la porta, con el fin de evitar tensión de la línea de sutura y así facilitar la movilización y colocación del injerto (91,167). Otra opción de anastomosis venosa es la porto-mesentérica, que se ha demostrado que no presenta una tasa diferente de trombosis a la derivación porto-sistémica (99).

Para ciertos autores (87,91), la utilización de un injerto venoso de extensión entre la vena porta y la vena ilíaca del receptor se asocia a una mayor tasa de trombosis del injerto, mientras que para otros esto no añade ningún riesgo (142).

9. Implantación del injerto en fosa ilíaca izquierda

Hay un consenso general en cuanto a que el mejor lugar para implantar el injerto pancreático es la fosa ilíaca derecha. Después de movilizar completamente la vena ilíaca derecha, se puede realizar la anastomosis venosa porto-ilíaca libre de tensión, lateral a la arteria ilíaca común o externa (87).

En los casos de trasplante renal previo en fosa ilíaca derecha o de retrasplante de páncreas, cuando no se puede utilizar el lado derecho por dificultad en realizar una trasplantectomía o por problemas vasculares a este nivel, se debe colocar el injerto pancreático en fosa ilíaca izquierda, vascularizándolo con los vasos ilíacos izquierdos, la aorta o la arteria mesentérica inferior (87,168). En estas circunstancias se puede anastomosar la vena porta del injerto con la circulación portal del receptor, efectuando asimismo una derivación duodeno-entérica.

En la fosa ilíaca izquierda, la anastomosis de la porta con la vena ilíaca es más posterior y profunda que la anastomosis arterial y con cierta frecuencia se precisa utilizar un injerto venoso de extensión para evitar la tensión anastomótica. El páncreas se puede colocar medial (sobre la arteria ilíaca común) o lateral al sigma (sobre la arteria ilíaca externa). La colocación medial aumenta la distancia entre el duodeno del injerto y la vejiga, creando tensión anastomótica vascular duodeno-vesical cuando se elige este método para drenaje de la secreción exocrina. Si se coloca el injerto en el lado izquierdo, se debe hacer movilización medial del sigma y ligadura y sección de la arteria ilíaca interna y movilización completa de la vena ilíaca izquierda (87).

La colocación del injerto pancreático lateral al sigma sobre los vasos ilíacos externos es menos ventajoso, debido a que el anclaje del injerto en este espacio estrecho es difícil. La colocación del injerto pancreático en fosa ilíaca izquierda constituye un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis sobre todo en trasplante de PDR (87).

10. *Pancreatitis post-trasplante del injerto*

La pancreatitis del injerto después del trasplante se asocia con trombosis del injerto y puede relacionarse con: *a) Factores dependientes del donante*: inestabilidad hemodinámica y uso de vasopresores; *b) Factores relacionados con el proceso de extracción*: excesiva manipulación intraoperatoria del injerto; *c) Lesión de perfusión del injerto*: excesiva cantidad de solución de preservación (> 1500 cc por aorta) y a gran presión; *d) Lesión de preservación o de isquemia-reperfusión*: refleja el tiempo de isquemia fría y caliente (87,140,142-144,154).

En modelos experimentales de pancreatitis, la vasoconstricción, coagulación intravascular y aumento de la permeabilidad endotelial pueden aumentar el edema pancreático y alterar el drenaje venoso. Cuanto más grave es la pancreatitis, más empeora la

microcirculación, pudiendo evolucionar hacia una necrosis y trombosis del injerto (169).

No hay una definición exacta y consistente de pancreatitis del injerto, lo cual impide evaluar exactamente la repercusión de la pancreatitis sobre la trombosis del injerto. Los niveles de amilasa sérica, que son frecuentemente utilizados para evaluar la pancreatitis del páncreas nativo o del injerto (en clínica y experimental), a menudo no reflejan adecuadamente el grado de pancreatitis y su repercusión sobre la microcirculación, como se ha podido comprobar en injertos trombosados a las 48 horas del trasplante (87).

En la experiencia clínica se observa que la trombosis también se puede presentar en receptores ideales trasplantados con donantes ideales donde no se ha podido objetivar ninguno de los factores de riesgo previamente referidos. Asimismo, en la mayoría de los casos de trombosis no se aprecia una obstrucción de los vasos arteriales o venosos de mayor calibre, sino de la microcirculación capilar (87). Se han ensayado, clínica o experimentalmente, diferentes técnicas dirigidas a aumentar el flujo venoso portal o de la arteria esplénica o AMS, o ambos, con la intención de suprimir o disminuir la incidencia de trombosis del injerto pancreático, no consiguiéndose, en absoluto, este objetivo (170-174). Con frecuencia, el infarto difuso de la microcirculación pancreática va a hacer difícil determinar si el injerto ha presentado una trombosis venosa o arterial, no permitiendo, por tanto, su clasificación (172).

Debido a que varios estudios (87,140,154) sugieren que la pancreatitis del injerto se asocia a un aumento de la tasa de trombosis, los esfuerzos se deben dirigir a su prevención.

11. Inmunosupresión

El efecto de la inmunosupresión sobre la trombosis del injerto pancreático no está nada claro. En estudios experimentales se ha observado que la ciclosporina disminuye la síntesis de prostaciclina, pudiendo producir lesión endotelial directa, aumento de la producción de tromboxano A₂, alteración del fibrinógeno, actividad procoagulante de los monocitos circulantes, proteína C, antígeno relacionado con el factor VIII, actividad coagulante del factor VIII y agregabilidad plaquetaria inducida por el difosfato de adenosina (175). La asociación entre lesión de preservación y administración de ciclosporina aumenta la producción de tromboxano A₂ (176), mientras que el tratamiento continuado con ciclosporina y esteroides puede anular la vía de formación de la prostaciclina (87,177). De manera parecida a la ciclosporina, el tacrolimus puede inducir

vasoespasmos, dando origen a una lesión microvascular y producir lesión endotelial directa y trombosis (176). Sin embargo, se ha observado una mayor tasa de trombosis del injerto pancreático en los enfermos inmunosuprimidos con ciclosporina en comparación con el tacrolimus (101).

1.2.11.2.1.3. Diagnóstico de la Trombosis

Se estima que el 60% de las trombosis son venosas y el 40%, arteriales, aunque a veces es difícil hacer una distinción exacta entre una y otra cuando se examina el injerto explantado. Asimismo, más del 70% de las trombosis se van a presentar durante la primera semana post-trasplante (87).

La clínica y hallazgos de laboratorio más frecuentes de la trombosis del injerto son: dolor en la zona de localización del injerto (habitualmente en fosa ilíaca derecha), hiperglucemia de rápida instauración e inesperada, necesidad de aporte de insulina, hemoperitoneo (sobre todo en trombosis venosa), plaquetopenia, leucocitosis, hematuria oscura (en trombosis venosa con derivación duodeno-vesical) y descenso rápido o ausencia de la actividad de la amilasa en orina (en drenaje duodeno-vesical) (87, 178).

Ocasionalmente puede presentarse una trombosis venosa profunda del sistema iliofemoral ipsilateral, producida por la propagación retrógrada del trombo venoso portal que, a veces, incluso inicia la sintomatología, ya de por sí inespecífica con cierta frecuencia.

Ante la sospecha clínica de trombosis se debe realizar un ecodoppler como primera prueba diagnóstica, mediante la cual puede visualizarse las anastomosis: el flujo arterial y venoso de retorno (134,179,180). La ausencia de flujo arterial o venoso, o ambos, sugiere la presencia de una trombosis vascular, aunque hay cuadros de rechazo o pancreatitis que cursan con una disminución del flujo o con dificultad para detectarlo (87). También puede utilizarse la gammagrafía de perfusión del injerto pancreático con Tc para descartar una trombosis del páncreas (181).

Hoy en día, mediante una angio-TAC con contraste puede determinarse también la presencia o no de una trombosis vascular. No obstante, la prueba definitiva, ante la duda de trombosis, es la arteriografía, sobre todo cuando el ecodoppler o angio-TAC no han sido concluyentes (182). Por último, la reexploración quirúrgica será determinante para confirmar el diagnóstico y actuar en consecuencia.

1.2.11.2.1.4. Tratamiento de la Trombosis

A) *Trombosis venosa.* En los casos de trombosis venosa que se detecta en el postoperatorio inmediato se puede intentar la trombectomía, sobre todo si la cola del páncreas es todavía viable (183-185). De esta manera se han conseguido salvar algunos injertos, siendo indispensable para ello realizar una relaparotomía precoz seguida de trombectomía y eventual trombolisis y que el parénquima pancreático sea viable (183-186). En los casos de trombosis parcial de la vena porta o vena esplénica, confirmada por ecodoppler, se puede mantener la viabilidad del injerto pancreático, sin necesidad de reintervención, mediante la anticoagulación sistémica, sobre todo mantenida durante largo tiempo, con o sin trombolisis y ocasional trombectomía mecánica (179,186).

La trombosis venosa completa tiene peor pronóstico, ya que la trasplantectomía suele ser el tratamiento cuando se presenta esta complicación (97,124,126). En una serie reciente de 20 casos de trombosis venosa completa se realizó una trasplantectomía en 14 y se efectuó la trombectomía quirúrgica en 6, seguida de heparinización sistémica durante 3-6 meses, pudiendo salvar 4 de estos injertos, con buen resultado funcional posterior (185). Nghiem et al (134) refieren la conservación de uno de dos injertos después de trombectomía venosa. Previamente, otros autores (183) habían intentado este mismo tratamiento en 2 enfermos, pero con resultados contrarios, puesto que los 2 presentaron un síndrome de “distrés” respiratorio del adulto, que precisaron una trasplantectomía (pancreatitis en ambos injertos) con fallecimiento ulterior de uno de ellos. Los malos resultados que se obtienen cuando se intenta conservar el injerto pancreático después de una trombosis, sobre todo venosa, son debidos al desarrollo de una pancreatitis después de la reperusión del parénquima pancreático previamente dañado por la isquemia (87).

B) *Trombosis arterial.* Hasta ahora no se conoce ningún caso de trombosis arterial completa del injerto pancreático que haya podido salvarse. Existen dos casos anecdóticos de trombosis arterial parcial tratados, de forma exitosa, mediante trombectomía de la arteria esplénica (132) o trombectomía de la AMS (188).

Otra alternativa terapéutica a la trombosis de la arteria esplénica es la realización de una pancreatectomía distal, convirtiendo así el injerto pancreático completo en parcial (87).

Trombosis tardía del injerto. Es la que se produce por rechazo crónico o por arteriopatía del injerto. La trasplantectomía no siempre va a ser necesaria, sobre todo si la

obstrucción vascular ha sido lo suficientemente lenta como para haber permitido la atrofia y fibrosis del injerto.

Retrasplante en Trombosis. Algunos autores (185,188) han propuesto la realización de un retrasplante cuando la trombosis del injerto se ha presentado durante el primer mes posterior al trasplante de páncreas. Sin embargo, este planteamiento tiene algunos inconvenientes, tales como el riesgo de infecciones intraabdominales después del segundo trasplante, sobre todo si la derivación previa ha sido duodeno-entérica (90). Por este motivo, otros equipos de trasplante prefieren efectuar el retrasplante una vez que el receptor se ha recuperado de la complicación trombotica.

1.2.11.2.1.5. Prevención de la Trombosis

Para prevenir la trombosis del injerto se han diseñado varios protocolos:

1) Dextrano de bajo peso molecular (250 ml/día), heparina i.v. (mantener cefalina entre 40-50 segundos, empezando a las 10 h del trasplante) y antitrombina III (administrar a las 4-6 h de la reperfusión para alcanzar niveles plasmáticos >80%) (142).

2) Heparina i.v. a bajas dosis (300-500 U/hora) durante 5 días y ácido acetil salicílico (325 mg/día) durante 3 meses: con este régimen se redujo la tasa de trombosis desde el 10,1% hasta el 5,6% (130).

3) Octreótido: 100 microgr/12 h durante 10 días en los enfermos con hiperamilasemia o pancreatitis (189).

4) Utilización de dosis altas de esteroides en donantes para disminuir la pancreatitis postoperatoria y uso de verapamilo (antagonista del calcio) en receptores para aumentar la perfusión del injerto pancreático (140). Para otros autores (91), la anticoagulación sistémica no solamente no reduce el riesgo de trombosis, sino que aumenta sustancialmente el riesgo de hemorragia postoperatoria y consiguiente riesgo de pérdida del injerto, atribuyendo la trombosis a problemas técnicos.

5) Modificaciones de la técnica operatoria. Se ha sugerido que el aumento del flujo sanguíneo a través de la arteria esplénica podría disminuir la incidencia de trombosis, en base al bajo flujo del páncreas (<1% del volumen cardiaco/min) y a que el flujo de la arteria esplénica disminuye significativamente después de la esplenectomía (170). Para aumentar el flujo se realizó, de forma experimental, una fístula arteriovenosa entre la arteria y vena esplénicas, pero el resultado fue la aparición de una serie de complicaciones: fallo cardiaco

(170,190). hipertensión portal del injerto con descenso de la microcirculación pancreática, congestión pancreática y microtrombosis (172), o un fenómeno de robo con flujo preferencial a través de la arteria esplénica de gran calibre más que a través de las arterias intrapancreáticas de pequeño calibre (190).

Con el objetivo de disponer de un gran flujo a través de la arteria y vena esplénicas, se ha propuesto el trasplante de páncreas y bazo de forma conjunta, pero esta técnica ha desembocado en una enfermedad del injerto contra el huésped, precisando una esplenectomía inmediata del bazo trasplantado (191). Con la intención de obviar este problema, se realizó el trasplante combinado de páncreas-bazo, previa radiación del bazo, pero con esto no se consiguió disminuir la tasa de trombosis y apareció una trombocitopenia como complicación post-trasplante (174). Con estas y con otras parecidas modalidades técnicas se consigue aumentar el flujo en la arteria y vena esplénicas, pero el resultado es que la trombosis no se produce exclusivamente por flujo sanguíneo anormal en los vasos de mayor calibre o por problemas técnicos, sino que hay otros factores correspondientes a la microcirculación (tipo de trasplante, pancreatitis) que también están implicados (87,172). Como ya se ha referido, el injerto pancreático se debe colocar en fosa ilíaca derecha, siempre que sea posible. En caso contrario, se colocará en fosa ilíaca izquierda anastomosando la arteria a la aorta.

6) Administración de antitrombina III

La administración i.v. de 3000 UI de antitrombina, durante la fase de anastomosis venosa renal, disminuye de manera significativa el riesgo de trombosis del injerto sin que aumente el riesgo de hemorragia (192).

1.2.11.2.2. Complicaciones Vasculares Tardías

La enfermedad aterosclerótica del donante o del receptor puede progresar después del trasplante (estenosis pre, post o anastomótica), de manera que puede presentarse una disfunción pancreática endocrina con hiperamilasemia asociada (165).

Los *pseudoaneurismas* son complicaciones graves, habitualmente tardías, que se localizan en cualquier arteria intraparenquimatosa del injerto, en el injerto arterial interpuesto o en la anastomosis del injerto con el receptor, pudiendo debutar como una fístula arterio-vesical (derivación vesical) o entérica (derivación duodeno-entérica) (193,194). La clínica suele ser de hematuria (derivación vesical) o hemorragia digestiva

baja (derivación entérica), dolor en fosa ilíaca derecha, masa pulsátil, sepsis (causa infecciosa bacteriana o fúngica) e inestabilidad hemodinámica en caso de ruptura (193-195). El diagnóstico se realiza mediante ecodoppler, angio-TAC, angio-RMN o arteriografía (confirmación) y si el enfermo está estable y el origen no es infeccioso, se puede resolver mediante colocación de una prótesis endovascular, mientras que en los casos en que el aneurisma está roto o puede romperse, debe realizarse una trasplantectomía (195). La *fístula arterio-venosa (FAV)* es una complicación rara, que se puede presentar desde horas hasta años después del trasplante, localizándose fundamentalmente en los vasos mesentéricos ligados o seccionados con grapado. Se puede descubrir de manera incidental mediante un ecodoppler o puede presentar una clínica de hematuria, ruido sobre el injerto o un thrill palpable, siendo un tratamiento útil la embolización transarterial (196).

Los *aneurismas intrapancreáticos* son también raros, localizándose típicamente en la arteria esplénica, ignorándose si ya existen en el injerto o son de nueva formación después del trasplante. La embolización es el tratamiento de elección, recurriéndose a la resección quirúrgica en caso de fracaso (197).

1.2.11.2.3. Infecciones Intraabdominales

Según una serie extensa (198), el 70% de las infecciones después del trasplante de páncreas eran intraabdominales (combinación de superficiales y profundas en el 25%) y el 30%, superficiales de la herida.

Las infecciones intraabdominales postrasplante conllevan no sólo un mayor riesgo de pérdida del injerto, sino también una mayor mortalidad (90,128,199). Así, de los enfermos con infección intraabdominal el 90% van a precisar una relaparotomía, y de éstos en el 70% se va a tener que realizar una trasplantectomía (61). Los factores de riesgo del donante para el desarrollo de estas infecciones son: edad >45 años, donantes obesos (índice de masa corporal >30) y tiempo de preservación prolongada (61,102,130,198,200), mientras que los del receptor son: la diálisis peritoneal pretrasplante, retrasplante, edad avanzada, intervención prolongada e injerto pancreático colocado en el retroperitoneo (61,126,131,198). En el periodo postrasplante constituyen factores de riesgo tanto la pancreatitis del injerto (150) como las fístulas, causantes éstas del 30% de todas las infecciones intraabdominales (61). La mayoría de las infecciones se presentan durante el primer mes postrasplante, correspondiendo en el 50% de los casos a un absceso (clínica de

molestias abdominales, fiebre, leucocitosis, sepsis) y en el otro 50% a un cuadro de peritonitis (cuadro de dolor abdominal, defensa, peritonismo, íleo paralítico, vómitos, sepsis, hiperglucemia, etc.) (61).

Ante la sospecha de un absceso, la prueba de elección es un TAC con contraste oral e i.v., pudiéndose realizar el drenaje por vía percutánea. Si ésta técnica no es factible o si el enfermo presenta una peritonitis, se debe reintervenir al enfermo. Ante una peritonitis generalizada debemos elegir entre la conservación del injerto pancreático o la vida del enfermo, decantándonos obviamente por esta segunda opción y realizar a continuación una trasplantectomía (61).

En los receptores con derivación pancreático-duodeno-vesical con una fístula pequeña controlada se debe intentar un tratamiento conservador mediante la colocación de una sonda vesical y un drenaje percutáneo, mientras que si la derivación es pancreático-duodeno-entérica se debe realizar una laparotomía exploradora.

La supervivencia del enfermo a 1 y 3 años es significativamente menor en los enfermos que presentan infecciones: 76% y 74% con infecciones frente a 92% y 84%, sin infecciones. Cuando la infección intraabdominal es fúngica, la supervivencia del injerto al año es del 17% (frente al 63% si no la presenta) y la mortalidad es del 20% (128).

Se aconsejan una serie de medidas preventivas de la infección intraabdominal: reconsideración del uso de injertos procedentes de donantes obesos o mayores de 40-45 años (150), minimizar el tiempo de preservación del injerto (154), y tener en cuenta que los retrasplantes, receptores añosos, en diálisis peritoneal pretrasplante o trasplantados con injertos segmentarios, son enfermos que tienen un alto riesgo para el desarrollo de infecciones intraabdominales y, por tanto, deben vigilarse estrechamente (61,126,198,201).

1.2.11.2.4. Fístulas del Injerto Pancreático-Duodenal

Cuando se realiza una derivación duodeno-vesical, la tasa de fístulas es del 5-18% (61,126,129,202), siendo entre el 4-9% en la derivación duodeno-entérica (202,203, presentándose las fístulas precoces (primer mes) en la zona de la anastomosis, mientras que en las tardías (después del primer mes) se localizan en el duodeno (área de sutura proximal o distal), fuera de la anastomosis (129). El origen suele ser una úlcera producida por CMV o bien por isquemia (típica localización en el borde antimesentérico proximal de la primera porción duodenal o zona peor irrigada del duodeno), en ambos casos con evolución a la

perforación. Se ha identificado la obesidad del donante (IMC >30) como un factor de riesgo para el desarrollo de una fístula entérica (200). Durante los 3 primeros meses del trasplante, la tasa de fístulas entéricas y ureterales es significativamente mayor cuando se utiliza la ciclosporina como inmunosupresor (204).

Por otro lado, la utilización de octreótido después del trasplante de páncreas no previene la formación de una fístula anastomótica entérica ni pancreática superficial (204). Ante una *fístula después de una derivación vesical*, la clínica es de dolor y distensión abdominal, vómitos, fiebre, oliguria y peritonitis, observando mejoría al colocar una sonda de Foley. Si la fístula se presenta en el postoperatorio inmediato, mientras todavía conserva los drenes, se puede observar una elevación de la amilasa y la creatinina en éstos. El diagnóstico diferencial se debe efectuar con una fístula uretero-vesical del riñón trasplantado. El diagnóstico se confirma mediante una cistografía de baja presión (129), o realizando una TAC con repleción retrógrada de la vejiga.

Se han señalado una serie de factores de riesgo para el desarrollo de estas fístulas: tiempo prolongado de preservación del injerto, lesión de reperfusión duodenal grave, mala cicatrización por la inmunosupresión (154) y presión intravesical elevada (206).

Las fístulas pequeñas, de aparición precoz, se suelen tratar con sondaje vesical prolongado y drenaje de la colección intraabdominal, remitiendo el 29% de los casos (129).

Las fístulas infectadas y persistentes después de un tratamiento conservador, se deben reparar quirúrgicamente. Si la fístula es debida a una isquemia duodenal, se debe reseca el duodeno devascularizado y efectuar una reconversión duodeno-entérica.

En la serie de Minnesota (129), de 42 enfermos con derivación vesical y fístula duodenal, 12 (29%) se trataron con éxito sólo con sonda de Foley y 30 (71%) se reintervinieron, resolviéndose en 23 casos mediante una sutura de la fístula, precisando 6 (14%) la pancreatectomía del injerto.

La *fístula duodenal post-derivación duodeno-entérica* es más grave que la duodeno-vesical. Estas fístulas cursan con una sepsis o peritonitis generalizada (íleo, fiebre, leucocitosis e hiperamilasemia). Suelen ser fístulas anastomóticas, habitualmente duodeno-yeyunales, y rara vez se presentan cuando se hace un montaje en Y de Roux (en la anastomosis yeyuno-yeyunal o ileo-ileal) por presentar una excelente vascularización. Los factores de riesgo para el desarrollo de estas fístulas precoces son: isquemia o traumatismo

duodenal, tensión anastomótica, edema post-reperusión, infección peri-injerto, inmunosupresores.

El diagnóstico se confirma mediante una TAC con contraste oral y el tratamiento es una relaparotomía urgente, existiendo diferentes opciones quirúrgicas:

A) Si la fístula está circunscrita y no hay peritonitis difusa, se debe intentar la reparación.

B) Si se ha realizado previamente una duodeno-enterostomía latero-lateral, se debe considerar una reparación de la fístula y una exclusión anastomótica en Y de Roux.

C) Si el duodeno está isquémico y no hay peritonitis, se debe intentar salvar el injerto.

D) Si se encuentra una sepsis o una peritonitis grave, la única opción es realizar una trasplantectomía. Se recurre a una trasplantectomía en el 55% de los casos con derivación entérica que presentan una fístula duodenal (207).

Las fístulas anastomóticas tardías se consideran a partir de los 3 meses del trasplante y se presentan casi siempre después de la derivación duodeno-entérica (92% frente al 8% en duodeno-vesical), precisando reparación quirúrgica de la fístula o reconversión entérica 16 enfermos de una serie de 25 casos (208).

1.2.11.2.5. Pancreatitis del Injerto

Hasta ahora no hay un esquema de clasificación de la pancreatitis del injerto como se dispone de una clasificación de Atlanta para la pancreatitis del páncreas nativo.

La hiperamilasemia se define como la obtención de una cifra de amilasa sérica doble al valor normal, mientras que el *diagnóstico de pancreatitis postoperatoria del injerto* constituye una decisión compleja, basándose en: *criterios clínicos* (fiebre, dolor abdominal sobre la zona del injerto, signo de rebote, íleo), *hiperamilasemia*, *drenaje peritoneal abundante* (>250 ml/día) *rico en amilasa* (>1000 UI/l), *evidencia de duodenitis por cistoscopia* (derivación vesical), *edema pancreático por ecografía*, *evidencia de pancreatitis por TAC* (engrosamiento y edema del páncreas, líquido peripancreático) o *evidencia directa (por laparotomía) de pancreatitis* (edema y saponificación) (203). La incidencia de la pancreatitis del injerto es del 35% (203) y sus complicaciones son: absceso pancreático, necrosis pancreática estéril o infectada, fístula pancreática, colecciones

peripancreáticas y pseudoquistes.

Dentro de la ***etiopatogenia de la pancreatitis del injerto***, la alteración de la microcirculación o isquemia del injerto durante el proceso de preservación y post-reperusión es un factor de riesgo en el desarrollo de la pancreatitis (144), siendo el otro factor de riesgo o mecanismo de producción más frecuente, desde el periodo postoperatorio inmediato hasta varios años después, la alteración del flujo de salida del conducto de Wirsung, que puede producirse por cálculos vesicales o por estenosis anastomótica (duodeno-entérica o duodeno-vesical). En la derivación duodeno-vesical puede haber una presión intraduodenal e intravesical elevadas (vejiga neurógena) que produce un reflujo de orina dentro del conducto de Wirsung bloqueando la secreción (209,210). Cuando la derivación es duodeno-entérica, este bloqueo de la secreción también lo puede producir la impactación de la materia fecal en el conducto pancreático. Otros agentes causales pueden ser la ingesta alcohólica, la irritación mecánica intraabdominal del injerto, fármacos inmunosupresores (sirolimus), infecciones bacterianas o virales (125,211-213).

Los ***factores de riesgo del donante*** son: inestabilidad hemodinámica, uso de vasopresores, lesiones durante la extracción, perfusión (utilización de cantidades excesivas de solución de preservación y a gran presión), tiempo excesivo de preservación y lesión de reperusión (61,87,90,130,140) y obesidad del donante (IMC>30) (200).

Existe otra **pancreatitis tardía del injerto** que puede producirse a partir de varias semanas después del trasplante y que está originada por la obstrucción de la secreción exocrina, material de sutura, taponamiento por contenido intestinal (derivación entérica), estenosis duodeno-vesical, litiasis vesical, reflujo de orina en el injerto pancreático (debido a vejiga neurógena), presión intravesical elevada u obstrucción urinaria baja (209,214).

En raras ocasiones puede producirse una pancreatitis aguda por CMV que posteriormente origina un **absceso intrapancreático**, de mal pronóstico, pues solamente se pudo salvar un injerto pancreático de los 5 de una serie que presentaron esta complicación, precisando trasplantectomía el resto (125). En casos de pancreatitis grave, los receptores pueden presentar inestabilidad hemodinámica, sepsis y síndrome de distrés respiratorio del adulto.

El **tratamiento conservador** de estos enfermos consiste en colocar un sondaje vesical, sondaje nasogástrico, sueroterapia (ocasional nutrición parenteral), dieta absoluta y

administración de inhibidores de la secreción exocrina (ranitidina, glucagón, octreótido) (215). La pancreatitis por infección o reflujo urinario se trata con sondaje vesical y con antibióticos específicos. Cuando se repite esta complicación se debe realizar una reconversión de la duodeno-cistostomía en una duodeno-enterostomía, necesaria en alrededor del 20% de los casos (50).

Las pancreatitis virales, más frecuentes por CMV, se tratan habitualmente con ganciclovir.

En enfermos con pancreatitis moderada que no remite con tratamiento conservador, incluyendo punción de colecciones, se debe realizar una relaparotomía con desbridamiento de esfacelos, lavado de la cavidad y colocación de drenes, mientras que en los casos graves (sepsis, distrés, shock) y con necrosis extensa o abscesos del páncreas debe realizarse una trasplantectomía.

Se han apuntado una serie de medidas preventivas de la pancreatitis, tales como la selección de donantes con estabilidad hemodinámica con mínimas dosis de vasopresores y desmopresina, aconsejándose la administración de esteroides al donante (140) o de manitol al receptor después de la reperusión para reducir el edema.

1.2.11.2.6. Pseudoquistes de páncreas

Aunque es difícil determinar la verdadera incidencia de los pseudoquistes pancreáticos ésta se estima que es inferior al 10%. El motivo es que se producen muchas colecciones peri-injerto (serosas, linfáticas, hematomas, purulentas, etc.), hasta en un 20% de los trasplantes, que pueden confundirse con pseudoquistes (presentan amilasa alta) (216). Se deben distinguir los pseudoquistes que comunican con el conducto pancreático de los que están independientes de éste. La clínica puede cursar con hiperamilasemia, hemorragia, dolor y distensión, diagnosticándose mediante ecografía, TAC o RMN.

El drenaje percutáneo puede ser efectivo como tratamiento de las colecciones peripancreáticas y de los pseudoquistes que comunican con un conducto pancreático normal. Si el pseudoquiste comunica con un conducto pancreático estenosado, debe realizarse una derivación interna (quisto-yeyunostomía) (217). Rara vez, cuando fracasan las anteriores medidas o con infección abdominal asociada, se debe realizar una trasplantectomía.

1.2.11.2.7. Fístulas Pancreáticas

Las *fístulas pancreáticas post-trasplante* son raras (<5%) y debidas a secuelas de la pancreatitis, pudiendo llegar a un débito diario de 700-800 ml/día (218). El líquido de drenaje es jugo pancreático rico en amilasa. Mediante una TAC o una RMN se puede descartar una colección.

El tratamiento conservador consiste en reposo digestivo, nutrición parenteral y administración de medicación reductora de la secreción exocrina (octreótido, glucagón, ranitidina). Si falla este tratamiento, se debe revisar la derivación duodeno-vesical o entérica y realizar una derivación interna de la fístula en forma de una Y de Roux (214). Excepcionalmente, cuando fracasan los anteriores tratamientos o cuando hay una infección abdominal grave, debe realizarse una trasplantectomía.

1.2.11.2.8. Hemorragia

1.2.11.2.8.1. Hemorragia intraabdominal

La hemorragia es la causa de relaparotomía entre el 4,1-8% de los enfermos trasplantados (90,130,131), siendo la causa más frecuente en la serie de Minnesota, en la segunda época (1994-1997), debido al protocolo de heparinización del enfermo con dosis bajas de heparina para prevenir la trombosis del injerto (130). Por tanto, en estos casos el riesgo de hemorragia es mayor, y cuando ésta afecta al injerto y es incoercible, puede ser necesaria una trasplantectomía urgente por el riesgo de muerte del enfermo en el 1-1,5% de los casos (90,130,131). No obstante, muchos cirujanos prefieren correr el riesgo de una hemorragia del injerto si con la anticoagulación se puede prevenir la trombosis de éste que casi indefectiblemente se asocia a la pérdida del páncreas. Sin embargo, cuando un enfermo está anticoagulado, debe realizarse un control estricto y, ante la evidencia de un sangrado importante con repercusión hemodinámica, es necesario corregir las alteraciones de la coagulación (transfundir plasma y sangre) y reexplorarlo inmediatamente en el quirófano.

La *hemorragia precoz* procede habitualmente de las anastomosis vasculares, de los vasos del injerto pancreático o de alrededor de éste, habiendo frecuentemente una alteración de la coagulación. En otras ocasiones no se detecta ningún punto hemorrágico después de una exploración exhaustiva, aunque la simple evacuación de la colección hemática o hematomas ya ejerce su acción terapéutica, evitando la infección de éstos. La forma de prevenir estas hemorragias es ligar meticulosamente los pequeños vasos del

injerto (87).

La hemorragia tardía es la debida a la rotura de aneurismas o pseudoaneurismas arteriales, produciendo una hemorragia intraabdominal (195).

1.2.11.2.8.2. Hemorragia vesical (Hematuria)

Puede ser precoz o tardía y será comentada en el apartado de complicaciones urológicas.

1.2.11.2.8.3. Hemorragia gastrointestinal

En la hemorragia digestiva alta debe descartarse una úlcera gastroduodenal, aunque cada vez es más rara por la protección farmacológica gástrica habitual.

En las derivaciones duodeno-entéricas se puede producir una hemorragia digestiva baja precoz por un punto hemorrágico en dicha línea de sutura, debiéndose detener la anticoagulación, si fuera el caso, y corregir las alteraciones de la coagulación, procediendo a la reintervención si prosigue la hemorragia. Si la hemorragia digestiva baja es tardía y tiene una derivación duodeno-entérica, las causas más frecuentes son: úlcera duodenal isquémica, infección por CMV, rechazo agudo o crónico, duodenitis, hemorragia anastomótica (219). En casos de hemorragia baja masiva debe descartarse una erosión de un pseudoaneurisma micótico dentro del intestino del receptor, tanto en drenaje entérico como vesical (194,195).

1.2.11.3. Complicaciones Urológicas

La incidencia de complicaciones urológicas asociadas a la derivación duodeno-vesical es del 50%: hematuria (37%), infección recurrente del tracto urinario (36%), pancreatitis por reflujo (8%), síntomas irritativos relacionados con la micción (7%), retención urinaria (4%), dolor escrotal (4%) y fístula (3%) (220).

1.2.11.3.1. Hematuria

Esta complicación se presenta entre el 11-37% de los casos de trasplante pancreático con derivación vesical. La más frecuente es la **hematuria precoz** (menos de 4 semanas), localizándose la hemorragia en: zona de grapado duodeno-vesical, anastomosis urétero-vesical (trasplante renal), duodenitis, erosión por sonda de Foley, trombosis del injerto pancreático o renal, zona de biopsia, rechazo agudo del injerto pancreático, fístula arterio-venosa del injerto, cistitis, uretritis (209,221). En la mayoría de los casos la hematuria precoz cede con tratamiento conservador: sonda de Foley y lavado con suero

salino, retirada de la anticoagulación y antiagregación plaquetaria y tratamiento de las alteraciones de la coagulación con plasma y sangre. Si persiste la hematuria, se debe realizar cistoscopia y electrocoagulación del punto sangrante.

Las causas más frecuentes de la *hematuria tardía* (más de 4 semanas del trasplante) son: úlcera (CMV), duodenitis, rechazo agudo o crónico, post-biopsia, línea de grapado duodeno-vesical, infecciones, cistitis, uretritis, pancreatitis por reflujo, rotura de fístula arterio-venosa del injerto, fístula pancreática, úlcera, cálculos o tumores vesicales, tumores renales o patología prostática (hiperplasia, prostatitis o tumor) (129,209). Las úlceras duodenales en el borde antimesentérico postpilórico se atribuyen a la isquemia, ya que al ligar la arteria gastroduodenal en su origen es la zona peor vascularizada del injerto, dependiendo su irrigación de la arteria pancreático-duodenal inferior (87). Otros autores (222) atribuyen estas úlceras a varios factores: lesión de preservación, rechazo y distensión duodenal por vejiga neurógena. Si la hematuria no remite con tratamiento conservador (lavado vesical y tratamiento del CMV con ganciclovir), se debe hacer una cistoscopia y electrocoagular el punto hemorrágico, con el consiguiente riesgo de perforación. No obstante, es preferible la conversión de una duodeno-cistostomía en una duodeno-enterostomía (129,209,222).

1.2.11.3.2. Complicaciones uretrales

La incidencia oscila entre el 2-12%, incluyendo: uretritis, disuria, desgarró, fístula uretro-cutánea y autodigestión (rara) (209,222,223). Los enfermos con síndrome uretritis-disuria refieren sensación de quemazón con la micción, siendo habitualmente negativos los cultivos de orina y presentándose en varones durante el primer año del trasplante. Parece ser que la enteroquinasa producida en el duodeno activa la proenzima tripsinógeno convirtiéndose en tripsina que es la responsable de la irritación-inflamación uretral (224). El tratamiento inicial es el sondaje vesical y alcalinización de la orina (222,223), pero cuando fracasan estas medidas conservadoras se opta por la reconversión a una derivación duodeno-entérica (50,209,222).

1.2.11.3.3. Infecciones urinarias de repetición

La incidencia es alta, oscilando entre el 10-96% (209,220,222). Los factores de riesgo para la producción de estas infecciones son: sondaje vesical, colonización bacteriana o fúngica a través del duodeno del injerto, disfunción miccional por distensión del

segmento duodenal y aumento del volumen residual post-miccional fundamentalmente por la vejiga diabética neurógena. Se ha observado que la tripsina urinaria en trasplantados pancreáticos con derivación vesical favorece la adherencia bacteriana a la superficie urotelial (226). A veces hay que realizar una cistoscopia para descartar cálculos vesicales o cuerpos extraños (grapas) (227).

1.2.11.3.4. Disfunción miccional postoperatoria

La incidencia de disfunción vesical antes del trasplante de páncreas es del 43% (228). Es difícil cuantificar el grado de disfunción miccional atribuible a la derivación vesical y el debido a la disfunción vesical diabética previa. Se debe investigar cualquier patología que sea responsable (estenosis uretral, hiperplasia de próstata) o que contribuya (cistitis, uretritis) a la disfunción miccional, tratándola a continuación (222). La incidencia de litiasis vesical es alta (10%) en los enfermos con derivación duodeno-vesical (220), en comparación con la población no trasplantada. Por tanto ante una hematuria o infecciones recurrentes, se debe realizar una TAC seguida de una cistoscopia para extraer estos cálculos (227).

1.2.11.4. Infecciones Posttrasplante

La incidencia de infecciones en receptores de páncreas alcanza hasta el 80% durante el primer año postrasplante, experimentando éstos una media de 2 episodios de infección grave por año (229,230). Las infecciones están implicadas como causa de mortalidad en la mitad de los fallecidos (229).

El espectro de gérmenes patógenos responsables de las infecciones es muy amplio, ya que a la habitual flora endógena o nosocomial hay que añadir la oportunista o atípica, que rara vez afecta a la población normal pero que produce enfermedad en la población trasplantada.

Se señalan varios factores de riesgo fundamentales en la génesis de las infecciones: tiempo transcurrido entre el trasplante y la infección, tipo y grado de inmunosupresión y tipo de drenaje de la secreción exocrina.

El periodo de inmunosupresión más intensa es el postoperatorio inmediato y cuando se instaura tratamiento antirrechazo. Este periodo comprende los 6 primeros meses y es el de máximo riesgo de infección. Aquí son típicas las infecciones del área quirúrgica, incluyendo infecciones intraabdominales, respiratorias, urinarias y bacteriemias asociadas a

vías centrales (231).

El riesgo de infección es directamente proporcional a la intensidad y tipo de inmunosupresión (anticuerpos mono o policlonales) y la duración de ésta. Los gérmenes más frecuentes son las bacterias gram positivas o negativas, hongos (fundamentalmente *Candida spp.*, y más raro el *Aspergillus spp*), virus o la combinación de éstos.

1.2.11.4.1. Infecciones bacterianas

Constituyen el 33% de las infecciones graves (229) y son frecuentes durante el primer mes postrasplante y se localizan preferentemente en el tracto urinario, área quirúrgica (intraabdominales), pulmón y sangre (bacteriemias).

La bacteriuria se presenta entre el 30-40% de los receptores con derivación duodeno-vesical, durante los 3 primeros años post-trasplante, aislándose con más frecuencia los gram negativos, enterococos y *Candida spp.*, refiriéndose como factores de riesgo el sondaje vesical prolongado, la hemodiálisis y la profilaxis antibiótica más allá de 48 horas (232).

La infección del área quirúrgica abdominal es una fuente de morbilidad grave, a veces asociada a pérdida del injerto y mortalidad. Tanto el retrasplante (150) como la utilización de páncreas procedentes de donantes obesos (127) se asocian a un aumento en la incidencia de infecciones. Ante la sospecha de infección intraabdominal, hacer cultivo de líquido de drenaje, pruebas de imagen y drenaje o reintervención quirúrgica precoz antes de una situación de extrema gravedad del enfermo.

Se estima que la incidencia de la neumonía es del 5% después del trasplante pancreático y son más frecuentes los gram negativos y estafilococos como gérmenes causantes. Los factores de riesgo son: ventilación mecánica prolongada, edema pulmonar, cirugía torácica e inmunosupresión agresiva (uso de rapamicina).

La bacteriemia es el resultado de la diseminación hematógena procedente de un foco infeccioso. Son factores de riesgo: cateterización vascular prolongada, infección urinaria, neumonía, infección intraabdominal, leucopenia y tratamiento antirrechazo. La bacteriemia cursa con fiebre, leucocitosis o leucopenia, debiéndose retirar y cultivar el catéter o contenido del drenaje para después instaurar tratamiento antibiótico específico, ya que la presencia de un shock séptico asociado a la bacteriemia presenta una mortalidad del 50%.

Otras infecciones atípicas, como la tuberculosis, son 50-100 veces más frecuentes en la población trasplantada, asociándose a una inmunosupresión intensa (233).

1.2.11.4.2. Infecciones fúngicas

Son las infecciones más frecuentes después del trasplante hepático y pancreático, con una incidencia entre el 26-40% (229,234), presentándose la mayoría durante los 3 primeros meses postrasplante coincidiendo con el periodo de máxima inmunosupresión. El origen de los hongos patógenos es la cavidad oral, tracto gastrointestinal o la tierra. El hongo más común es la *Candida* y los factores de riesgo asociados a la enfermedad invasiva candidiásica son la diabetes, neutropenia, inmunosupresión intensa y administración prolongada de antibióticos. La candidemia se asocia con cierta frecuencia a las vías intravasculares de larga permanencia.

La forma de candidiasis invasiva se presenta más frecuentemente en el seno de una perforación gastrointestinal, fístula anastomótica, infección quirúrgica profunda o a una infección gastrointestinal concomitante por CMV.

Las infecciones por *Aspergillus* son más raras (1-4%) en pacientes trasplantados, y la mitad de éstos presentarán una forma diseminada, que se asocian a una mortalidad del 80% (235). La mayoría de las infecciones invasivas por *Candida* o *Aspergillus* se tratan con anfotericina B o caspofungina.

La infección por *Mucor* (procedentes de la tierra), rara aunque típica en inmunodeprimidos y diabéticos, puede causar una infección rinocerebral, pulmonar, de la piel o diseminada, y su tratamiento de elección es el drenaje quirúrgico y la anfotericina B (236).

1.2.11.4.3. Infecciones virales

La infección por CMV se presenta en alrededor del 70% de los receptores de páncreas, correspondiendo la forma sintomática al 33% de todas las infecciones por CMV (229). El mayor riesgo de infección y la forma más grave es la infección primaria por CMV que se presenta en los receptores CMV- de un injerto CMV+. Las formas clínicas varían desde la asintomática, pasando por la leve (fiebre, malestar general, mialgias, leucopenia), hasta una infección grave (úlceras gastrointestinales, neumonía, hepatitis). Hoy en día, el diagnóstico se realiza mediante una antigenemia o PCR (se mide el número de copias virales en los leucocitos). La profilaxis se efectúa con ganciclovir i.v. u oral. La forma

invasiva se trata con ganciclovir i.v. durante dos semanas, seguido del ganciclovir o valganciclovir oral durante cuatro semanas.

Se ha referido una incidencia del 9% de infección por *herpes zoster* en trasplantados de páncreas, tratándose con aciclovir y siendo rara la forma diseminada. La infección por *herpes simplex* es más rara, presentándose en el 6% de los trasplantados de páncreas (229), habitualmente durante el primer mes, en sus diferentes formas (orofaringe, mucosa bucal y genitales), tratándose también con aciclovir durante 2-3 semanas.

El cuadro típico de una infección por virus de Epstein-Barr es una mononucleosis infecciosa (neumonitis y hepatitis), diagnosticándose por anticuerpos séricos o anticuerpos contra los antígenos virales (capside) y debiendo tratarse con aciclovir. El problema más importante de la infección por EBV es su asociación a la enfermedad linfoproliferativa, referida en el 12% de los casos en una serie de trasplante de páncreas (229).

1.2.11.5. Rechazo del Injerto

La inmunobiología del rechazo del injerto pancreático no es diferente del resto de órganos sólidos. El rechazo es debido al reconocimiento específico por el sistema inmune del receptor de las diferencias antigénicas entre el receptor y el donante. Se pueden producir diferentes tipos de rechazo: hiperagudo, agudo y crónico. Existen dos formas de inmunidad: a) Innata: se desarrolla con el tiempo y causa una rápida respuesta por vía humoral (anticuerpos, complemento) y celular (células *killer*, macrófagos y neutrófilos) y b) Adaptativa o adquirida: causa una respuesta específica mediante el reconocimiento de los receptores de células T extrañas y receptores de células B.

1.2.11.5.1. Respuesta inmune y tipos de rechazo

La respuesta inmune comprende 6 estadios: 1) *Trauma quirúrgico* (pancreatitis del injerto con infiltrado inflamatorio de neutrófilos y macrófagos; 2) *Presentación de antígenos* (las proteínas responsables del rechazo del injerto son antígenos de histocompatibilidad; 3) *Activación de las células T*; 4) *Generación de la inmunidad celular o humoral*; 5) *Infiltración del injerto* (migración en el injerto de los leucocitos activados a través del endotelio vascular); y 6) *Destrucción del injerto* (237).

A) *El rechazo hiperagudo* es muy raro (un solo caso descrito) y está mediado por los anticuerpos y el complemento. Es irreversible y las células implicadas son los linfocitos B. En cuestión de horas o minutos se puede producir necrosis fibrinoide, trombosis y

necrosis del injerto. Los factores de riesgo son: trasplantes previos, transfusión sanguínea y embarazo, eliminándose este riesgo si se realizan las pruebas cruzadas antes del trasplante.

B) *El rechazo agudo* es mediado por las células, siendo frecuentemente reversible. Las células efectoras principales son los linfocitos (células NK), monocitos y granulocitos. En las biopsias de injertos pancreáticos con rechazo existe un aumento del número de células apoptósicas. La infiltración del injerto pancreático es más pronunciada en el tejido exocrino que en el endocrino. Según Drachenberg et al (238), el rechazo agudo se clasifica en:

I) *Mínimo*: inflamación septal con endotelitis venosa.

II) *Leve*: inflamación septal compuesta por linfocitos pequeños y grandes activados, inflamación acinar en múltiples focos y eventual presencia de eosinófilos, endotelitis venosa, inflamación ductal y lesión de células acinares.

III) *Moderado*: endotelitis arterial o arteritis necrotizante o ambas y los hallazgos descritos en rechazo leve.

IV) *Grave*: infiltrado inflamatorio linfoide acinar extenso o mixto, necrosis confluyente de células acinares o focal multicelular y ocasional (dependiendo de la muestra) lesión vascular y ductal.

C) *El rechazo crónico* parece estar mediado por un mecanismo mixto, celular y humoral. Después de un periodo inicial de lesión del injerto producida por una respuesta inmunológica mediada por anticuerpos, sigue una lesión debida a las células (primero células T y después macrófagos). La matriz extracelular se destruye por las proteasas inflamatorias y los residuos se eliminan por fagocitosis (macrófagos y granulocitos). Los fibroblastos forman una cicatriz elaborando colágeno, proteoglicanos y fibronectina. La patología básica del rechazo crónico es la proliferación fibrosa de la íntima que produce estrechamiento luminal dando lugar a isquemia y fibrosis del páncreas (238).

1.2.11.5.2. Incidencia del Rechazo Pancreático

En la época de la ciclosporina, las tasas acumulativas de rechazo, al año del trasplante, según los diferentes tipos de trasplante, en la Universidad de Minnesota, fueron: 61% en trasplante de PRS, 75% en páncreas después del riñón (PDR) y 96% en páncreas aislado. Las tasas de pérdida del injerto por rechazo, también al año, fueron: 7% en PRS, 17% en páncreas después del riñón y 42% en páncreas aislado (240).

En la época del tacrolimus y MMF, la incidencia de rechazo reversible y la tasa de pérdida del injerto por rechazo es de 27% y 2%, respectivamente, en el trasplante de PRS (146), 51% y 9%, respectivamente, en el trasplante de PDR (241), y 67% y 9%, respectivamente, en el trasplante de páncreas aislado (242). Así, en el grupo de Wisconsin se refiere un descenso de la tasa anual de rechazo, desde el 76% en la época de la ciclosporina-azatioprina hasta el 35% en la época del tacrolimus-MMF (243).

1.2.11.5.3. Diagnóstico del Rechazo Pancreático

Si no se dispone de una biopsia, el diagnóstico de rechazo se realiza basándose en los criterios clínicos y de laboratorio.

1.2.11.5.3.1. Diagnóstico clínico

En la mayoría de los casos de rechazo hay escasos síntomas o éstos son inexistentes, de modo que sólo entre el 5-20% de los casos van a presentar síntomas (244). El síntoma más frecuente es dolorimiento en FID (por delante de la localización del injerto), aunque suele ser difícil distinguirlo de la pancreatitis del injerto. Es raro observar un cuadro de íleo paralítico o de abdomen agudo.

1.2.11.5.3.2. Diagnóstico de laboratorio

Se distinguen dos clases de marcadores de rechazo: endocrinos y exocrinos. Los marcadores se pueden determinar en suero (derivación vesical o entérica) y en orina (sólo en derivación vesical).

En la derivación vesical, la actividad de amilasa en orina (AAO) es el marcador de rechazo más utilizado, mientras que en la derivación entérica se utilizan una serie de marcadores séricos endocrinos (amilasa, lipasa y tripsinógeno anodal) y endocrinos (glucosa y tasa de desaparición de la glucosa). No hay un solo marcador con el cual se pueda diagnosticar o predecir el rechazo con 100% de especificidad o sensibilidad. Sin embargo, incluso sin disponer de una biopsia del injerto, se puede detectar frecuentemente el rechazo mediante la clínica y los valores de los marcadores referidos.

La creatinina sérica se utiliza como marcador de rechazo en los receptores de páncreas-riñón simultáneo (PRS), ya que el rechazo renal suele preceder al pancreático. Sin embargo, en los receptores de un páncreas aislado, la creatinina no sirve como marcador de rechazo pancreático, debiéndose utilizar otros para tal fin. En estos casos es aconsejable realizar una derivación vesical con el fin de disponer de la AAO como

marcador del rechazo pancreático.

La biopsia del injerto pancreático, obtenida por punción percutánea o transcistoscópica, es la prueba más fiable para el diagnóstico del rechazo.

Marcadores en Orina del Rechazo Exocrino

1) Actividad de Amilasa en Orina (AAO)

La derivación duodeno-vesical se introdujo para reducir la tasa de complicaciones, comprobando que también permite la monitorización de la función exocrina del injerto mediante la determinación de la secreción de las enzimas pancreáticas en la orina (245). Se ha observado, tanto en clínica como en investigación animal, que el rechazo del páncreas exocrino precede en 2-5 días al endocrino (84). Cuando se realiza la monitorización de la AAO y se detecta hipoamilasuria, podremos instaurar un tratamiento antirrechazo antes de que aparezca una hiperglucemia. Un descenso de la AAO constituye un marcador de rechazo, aunque éste no es específico y puede presentarse también una hipoamilasuria en casos de lesión de preservación, trombosis del injerto, pancreatitis y obstrucción del conducto pancreático (246). La hidratación y diuresis del enfermo también pueden hacer fluctuar la AAO. Es aconsejable medir las concentraciones de amilasa en orina en Unidades/hora, mejor que Unidades/L. Los niveles basales regulares de AAO se obtienen al cabo de varios días o incluso semanas después del trasplante. La mayoría de los enfermos con derivación duodeno-vesical tienen niveles de amilasuria que oscilan entre 1000-6000 U/hora. Se han descrito una serie de factores que contribuyen al descenso de la AAO: injertos de donantes añosos, lesión de preservación grave, pancreatitis del injerto y fibrosis previa del injerto. El descenso en un 50% de la AAO se ha considerado compatible con rechazo (246), mientras que otros autores consideran suficiente un descenso por debajo del 25% de la AAO (247). Debido a que la AAO no es un indicador específico de rechazo, se recomienda una biopsia percutánea (renal o pancreática) en los casos de hipoamilasuria. Si no se puede realizar la biopsia, realizar tratamiento del rechazo.

2) pH Urinario

La derivación duodeno-vesical conlleva una alcalinización de la orina. Así, en la derivación entérica el pH urinario es de $6,1 \pm 0,3$, mientras que en la derivación duodeno-vesical asciende hasta $7,8 \pm 0,1$. En los casos de rechazo el pH desciende hasta $7,1 \pm 0,1$ en la derivación duodeno-vesical (248).

Marcadores en Orina del Rechazo Endocrino

Péptido C

Se trata de un fragmento proinsulina que se segrega por la células beta. La determinación urinaria o plasmática, en situación basal o con estímulo, es un método fiable para determinar la función pancreática endocrina en diabéticos con fallo renal (249). Sin embargo, la determinación del péptido C urinario después del trasplante de páncreas no es fiable, ya que la molécula de péptido C se altera por la actividad proteolítica de las enzimas pancreáticas.

Marcadores Séricos del Rechazo Exocrino

Estos marcadores se pueden monitorizar en cualquier tipo de trasplante, independientemente del tipo de derivación exocrina. El principal inconveniente de estos marcadores es que pueden estar alterados no sólo en el rechazo sino también en la pancreatitis del injerto, lesión de preservación e infección. A excepción de la amilasa y lipasa sérica, otros como el tripsinógeno anodal sérico o proteína específica del páncreas no han alcanzado relevancia clínica.

Amilasa y Lipasa séricas.

En el rechazo pueden aumentar ambas enzimas, e incluso preceder al descenso en la AAO, aunque son inespecíficas del rechazo (250,251). Estas enzimas pueden también estar incrementados en la lesión de preservación, pancreatitis del injerto, pancreatitis por CMV, enfermedad linfoproliferativa post-trasplante y biopsia del injerto. En una serie que compara ambas enzimas en 41 casos de rechazo probados con biopsia, la sensibilidad de la lipasa es del 71% frente al 50% de la amilasa. Sin embargo, en receptores de PRS con rechazo, la sensibilidad de la creatinina fue mayor que la lipasa sérica (250). Los niveles de amilasa y lipasa séricas aumentan proporcionalmente con el grado de lesión parenquimatosa exocrina y la amilasa sérica se correlaciona mejor que la lipasa con el rechazo (252).

Marcadores Séricos del Rechazo Endocrino

Los marcadores estudiados son la glucosa plasmática, la tasa de desaparición de la glucosa (refleja la primera y segunda fases de la respuesta a la insulina) y la liberación de la insulina en la primera fase. Estas dos últimas pruebas no están suficientemente probadas o son de difícil aplicación clínica.

Glucosa Plasmática

La hiperglucemia debida al rechazo constituye un marcador tardío. Se suele observar en receptores con rechazo grave y afectación de los islotes. El rechazo leve persistente que afecta el tejido exocrino y vascular da lugar a una fibrosis del injerto, como se observa en el rechazo crónico, pudiendo causar la pérdida del control glucémico (252).

Aunque la glucemia tiene una alta especificidad, entre 90-95%; es el marcador de más baja sensibilidad (20%) (253), de manera que los receptores con glucemia > 300 mg/dl, debida a rechazo, tienen sólo un 2% de posibilidades de recuperar la función endocrina.

1.2.11.5.3.3. Diagnóstico Anatomopatológico del Rechazo

En la época de inmunosupresión con tacrolimus, en el trasplante de páncreas-riñón simultáneo, el rechazo afectó al páncreas y al riñón en el 65% de los episodios, al páncreas sólo en el 22% y al riñón sólo en el 13% (254). En la práctica clínica, el rechazo pancreático en los trasplantes de PRS se ha monitorizado indirectamente por la creatinina o por biopsias renales. Sin embargo, en los trasplantes de páncreas aislado o de páncreas post-renal la creatinina no puede utilizarse como marcador de rechazo. En los casos de sospecha de rechazo, bien en trasplante de páncreas aislado o de PRS con dudas de rechazo pancreático único, se debe realizar una biopsia pancreática antes de realizar una sobre-inmunosupresión del receptor.

Hace años, las biopsias pancreáticas se asociaban a hemorragia intra-abdominal, pancreatitis y fístulas pancreáticas. En la actualidad, es posible realizarlas mediante cistoscopia (sólo en derivación duodeno-vesical), percutáneas con control ecográfico o por TAC o bien por laparoscopia.

Biopsia Transcistoscópica

Se indica en los casos con derivación duodeno-vesical, pudiéndose obtener muestras por punción del páncreas, bajo control ecográfico, con un rendimiento del 80%, así como una biopsia del duodeno (rechazo frecuentemente asociado al del páncreas). La microhematuria después de la biopsia es frecuente y la macrohematuria se asocia al 10% de los casos (255).

Biopsia Percutánea

Se puede realizar con anestesia local y control ecográfico o con TAC, pudiéndose obtener tejido suficiente en el 93% de los casos. Se produce una elevación de la amilaseemia >25% en el 30% de los enfermos (256). Existe también riesgo de hemorragia intra-abdominal que se puede prevenir si se identifican los vasos de mayor calibre.

En un estudio comparativo entre la biopsia transcistoscópica y percutánea, el rendimiento y la tasa de complicaciones fueron similares en ambos grupos, pero el costo de la vía percutánea fue el 40% de la cistoscópica, con las ventajas adicionales de poderse realizar la primera con anestesia local y régimen ambulatorio (257).

En la actualidad no se aceptan las biopsias de control, indicándose sólo cuando el enfermo presenta síntomas o hay alteraciones analíticas. La biopsia percutánea es la técnica de primera elección cualquiera que sea la técnica derivativa exocrina

Biopsia Laparoscópica

Está indicada en el 15-20% de los casos donde no se ha podido realizar la biopsia percutánea por interposición de asas intestinales, sobre todo en la derivación duodeno-entérica. Para evitar las adherencias se realiza una incisión infraumbilical y se introduce un trocar de Hasson a través de un puerto a ciegas en la cavidad abdominal (258).

1.2.11.5.3.4. Técnicas de Diagnóstico del Rechazo por Imágenes

Las técnicas de imagen (gammagrafía, ecodoppler, TAC y RMN) aportan poco al diagnóstico del rechazo. Mediante el ecodoppler se ha observado en el rechazo una alteración del flujo arterial y del índice de resistencia (179), aunque la localización del injerto pancreático hace difícil su visualización debido a la interposición de gas intestinal.

1.2.11.5.4. Repercusión del Rechazo sobre la función endocrina y exocrina y pérdida del injerto

Los receptores con función metabólica alterada pueden presentar mala función exocrina. Por otro lado, una tasa elevada de AAO no necesariamente implica una función endocrina normal. A pesar de esta ocasional descoordinación, la monitorización de la AAO nos da una información muy valiosa para el diagnóstico del rechazo (259). El rechazo moderado o grave puede causar alteración exocrina permanente con descenso de la AAO y deterioro de la función endocrina. Después de los episodios reversibles de rechazo, la función endocrina se preserva siempre, mientras que la exocrina puede desaparecer casi

completamente (259,260).

La disfunción endocrina habitualmente se observa sólo en receptores con rechazo grave, donde la isquemia producida por el rechazo podría ser el mecanismo patogénico (261).

En una serie de 319 receptores con derivación duodeno-vesical, se ha observado la pérdida de la función exocrina en el 9% de los casos, siendo la causa más frecuente el rechazo crónico (262).

Se define como pérdida de la función exocrina a la AAO <100 U/hora, mientras que se considera pérdida parcial cuando la AAO está entre 200-800 U/hora.

En los receptores de PRS, los episodios de rechazo se pueden detectar por la monitorización de la creatinina, ya que la mayoría de los episodios de rechazo afectan sólo al riñón o asociado al páncreas. Los factores de riesgo para la pérdida de la función endocrina son: ausencia de riñón del mismo donante que el páncreas, pérdida total de la AAO y haber presentado más de dos episodios de rechazo.

De los enfermos con trasplante de PRS, sólo un 2% pierden el páncreas por rechazo y 8% pierden el riñón. El 10% de los receptores de PRS pierden uno de los injertos y un 3% adicional pierden ambos injertos. La trasplantectomía del páncreas por rechazo sólo está indicada cuando el receptor presenta síntomas (fiebre, dolor, infección), hecho que suele ocurrir en el 25% de los casos (135).

1.2.11.5.5. Tratamiento del Rechazo

El rechazo pancreático normalmente se trata con anticuerpos mono (OKT3) o policlonales (antitimocitos o antilinfocitos), durante un ciclo de 7-14 días, dependiendo del grado de rechazo (46,254). Si el grado de rechazo es mínimo o leve, se puede tratar con bolos de metilprednisolona (1 bolo de 500 mg/día, durante 3 días) o con un ciclo de descenso de metilprednisolona o con el aumento de las dosis de anti-calcineurínicos (tacrolimus o ciclosporina), micofenolato mofetilo o rapamicina. Actualmente se prefiere aumentar las dosis de anticalcineurínicos o de rapamicina en vez de administrar corticoides por sus efectos indeseables a largo plazo. Se acepta incluso la utilización de tacrolimus por vía endovenosa para conseguir niveles mayores de 20 ng en un periodo corto de tiempo (263).

El tratamiento con anticuerpos se indica en los casos de rechazo moderado o grave

de trasplante de PRS o en los casos, inmunológicamente más desfavorables, de trasplante de PDR o trasplante aislado con rechazo mínimo o leve (254,264).

En rechazos recurrentes se alterna el uso de anticuerpos mono y policlonales. Por otro lado, el rechazo crónico no tiene opciones de tratamiento por la pérdida completa e irreversible de la función endocrina.

1.2.11.6. Disfunción del Injerto

La función normal del injerto se considera cuando la cifra de glucemia en ayunas es normal sin necesidad de tratamiento con insulina o antidiabéticos orales. Por el contrario, la no función del injerto se define por la necesidad de insulina o antidiabéticos orales para poder mantener cifras normales de glucemia.

1.2.11.6.1. Fallo primario del injerto

Se refiere una incidencia del 0,5% de fallo primario y la edad avanzada del donante constituye un factor de riesgo (265), definiéndose por la ausencia de función del injerto después de descartar otras causas de fallo precoz como trombosis o rechazo hiperagudo.

1.2.11.6.2. Función endocrina retardada del injerto

Se define como una discrepancia temporal, ocurrida en la fase precoz post-trasplante, entre la función del injerto, capacidad fisiológica de la función del receptor y las necesidades fisiológicas. La obesidad, la dislipemia (producida por la diabetes) y la uremia (presente en los receptores con neuropatía diabética terminal) pueden aumentar la resistencia a la insulina.

Después de una derivación porto-sistémica se produce una hiperinsulinemia. A pesar de que el control metabólico es similar en la derivación venosa porto-sistémica y porto-portal, se necesita una mayor cantidad de insulina después de la primera derivación para conseguir el mismo efecto metabólico, lo cual supone una sobrecarga metabólica del páncreas.

La denervación del páncreas, al menos hipotéticamente, disminuye la respuesta secretora postrasplante, lo que unido a la operación y el estrés resultante e hiperglucagonemia, contribuyen a aumentar la demanda de insulina.

Asimismo, la medicación inmunosupresora (ciclosporina, tacrolimus, prednisona), administrada después del trasplante, disminuye la tolerancia a la glucosa y puede tener efectos adversos sobre los islotes.

La función endocrina retardada del injerto pancreático se presenta entre el 3-69% de los trasplantados (266,267), asociándose con el peso > 80 kg del receptor, la edad > 45 años del donante o cuando las causas de fallecimiento de los donantes son cardiocerebrovasculares o no traumáticas. La supervivencia del injerto pancreático, a 3 años, es significativamente inferior cuando hay una función retardada del injerto, atribuyéndose esto a una insuficiencia de la reserva funcional (donantes > 45 años) más que a un aumento de la inmunogenicidad. Por tanto, la reducción del peso del receptor y la selección de los donantes (< 45 años) son factores importantes para obtener una buena función precoz del injerto (266).

1.2.11.6.3. Disfunción tardía del injerto

Se considera así a la disfunción acaecida después de cuatro semanas del trasplante. Se ha señalado la aparición de casos aislados de diabetes tipo 2 post-trasplante, atribuyéndose a la obesidad del receptor, tendencia al desarrollo de diabetes del adulto del páncreas del donante, utilización de corticoides y/o anticalcineurínicos (CyA, tacrolimus) o rechazo agudo o crónico.

La pancreatitis y las complicaciones vasculares del injerto (trombosis tardía, fístula arteriovenosa, pseudoaneurisma micótico, estenosis preanastomótica arterial, aneurisma arterial del injerto, arteriosclerosis o estenosis intra-injerto) pueden también originar disfunción tardía.

La intolerancia a la glucosa con niveles normales en ayunas de péptido C e insulina libre, con o sin niveles elevados en ayunas de proinsulina y una ratio de proinsulina/insulina elevada, denotan una disfunción del injerto bajo una situación de estrés metabólico (268).

Las infecciones sistémicas o locales (intra o peri-injerto) también pueden contribuir a la disfunción tardía.

El tratamiento de los enfermos con disfunción tardía consistirá en evitar o tratar las causas: régimen de adelgazamiento en obesos, retirada de corticoides o inmunosupresores diabetógenos (la CyA o el tacrolimus se sustituyen por rapamicina o micofenolato mofetilo), tratamiento de la diabetes tipo 2 con sulfonilureas), etc.

Puede observarse también el raro caso de una ausencia de secreción exocrina del páncreas (evidenciada por la ausencia de amilasuria en la derivación duodeno-vesical),

permaneciendo normal la función endocrina (269).

1.2.11.6.4. Hipoglucemia

La hipoglucemia ocasional sintomática puede presentarse entre el 25-50% de los enfermos incluso varios años después del trasplante de páncreas (270,271). Sin embargo, esta hipoglucemia rara vez da síntomas, y cuando así ocurre son leves. Se han propuesto seis mecanismos de producción de la hipoglucemia:

1) *Ausencia del paso de sangre, procedente del injerto pancreático, a través del hígado*: esto ocasiona un aumento de la captación de glucosa por el músculo, descenso de la gluconeogénesis hepática y liberación de glucosa e hiperinsulinemia sistémica (272).

2) *Elevación de los anticuerpos anti-insulina* que inducen hipoglucemia debido a la prolongación de la vida media de la insulina circulante.

3) *Alteración de las respuestas contrarreguladoras de la hipoglucemia*. La secreción de adrenalina, disminuida en los diabéticos tipo 1, antes del trasplante, mejora después de éste, pero no alcanza los niveles observados en los no diabéticos ante una situación de hipoglucemia (273).

4) *Hipoglucemia reactiva a la fase postprandial* (270).

5) *Hipoglucemia asociada a un pseudotumor inflamatorio del injerto pancreático*.

6) *Hipoglucemia asociada a nesiodisplasia del injerto pancreático* (274).

Cuando se presentan episodios de hipoglucemia se deben realizar determinaciones de glucemia en el mismo laboratorio. Si esto se confirma, un ajuste dietético (aumento de la ingesta de hidratos de carbono y de la frecuencia de las comidas) suele bastar para realizar el control glucémico.

1.2.11.7. Recurrencia Autoinmune de la Diabetes después del Trasplante

La diabetes tipo 1 se considera una enfermedad crónica autoinmune, que se justifica por los siguientes hallazgos: a) Presencia de infiltrados inflamatorios en los islotes (isleitis); b) Aparición de autoanticuerpos unida a la pérdida de secreción de insulina; c) Especificidad de la destrucción de las células beta del páncreas y d) Recurrencia de la diabetes tipo 1 después del trasplante con injertos pancreáticos de gemelos idénticos en ausencia de inmunosupresión.

El infiltrado linfocitario que causa la isleitis contiene células T CD4 y CD8+, células B y macrófagos. Este infiltrado origina la destrucción selectiva de las células beta,

dirigida por el reconocimiento de los autoantígenos de las células beta. Los autoanticuerpos preceden durante algunos años el inicio de la diabetes, siendo los más conocidos los anti-insulina, anti-células de los islotes y anti-decarboxilasa del ácido glutámico. Se sospecha que, en presencia de auto-anticuerpos de los islotes, se produce una pérdida progresiva de las células beta hasta que se ha producido la suficiente destrucción que cause la hiperglucemia.

Se ha observado en dos receptores de trasplante simultáneo de páncreas-riñón una destrucción selectiva de las células beta a pesar de una inmunosupresión estándar, evidenciándose en el examen histológico un infiltrado mononuclear (isleitis) en un caso y tejido pancreático exocrino normal sin infiltrado ni signos de rechazo en el otro (275). En los dos receptores se observó un descenso gradual de la función de las células beta en un periodo de 6-12 meses, siendo el primer signo de deterioro la disminución del nivel de péptido C después de una comida, en la fase inicial y en ayunas posteriormente. Otros autores (276) relacionan la reaparición de anticuerpos anti-islotes post-trasplante con la pérdida del injerto, y ello debido a una recurrencia autoinmune.

Desde el punto de vista histológico, la destrucción de las células beta por recurrencia autoinmune es diferente al rechazo del injerto. Queda todavía por determinar la fiabilidad de los marcadores de recurrencia autoinmune.

1.2.12. FUNCIÓN ENDOCRINA Y METABÓLICA POST-TRASPLANTE

El control metabólico de la diabetes se realiza mediante una glucemia basal en ayunas y con determinaciones de hemoglobina glicosilada (Hb A1c). Se considera diabetes cuando la glucemia basal es mayor de 126 mg/dl, mientras que el límite normal superior de la Hb A1c se ha establecido en el 6%. La Hb A1c mide el grado de glicosilación de la molécula hemoglobina en los hematíes cuya vida media es de 3-4 meses.

La mayoría de los trabajos de la literatura refieren éxitos o fracasos, con escasa consideración hacia los resultados intermedios que no mantienen niveles euglucémicos pero tampoco precisan insulina para evitar la cetoacidosis. Es factible que algunos de los injertos pancreáticos implantados procedan de donantes que en un futuro desarrollarían una diabetes tipo 2. Esta posibilidad añadida al uso de inmunosupresores diabetógenos (corticoides, CyA o tacrolimus) hace prever que algunos receptores puedan desarrollar,

después del trasplante, una hiperglucemia no atribuible al rechazo u otras complicaciones o a la recidiva de la diabetes tipo 1. De esta forma se consigue una supervivencia del injerto del 80% al año y del 70% a los 3 años, manteniendo niveles normales de glucemia.

En los enfermos diabéticos tipo 1, mediante una insulino terapia intensiva se consiguen reducir los niveles de hemoglobina glicosilada en un 2% (desde el 9% hasta el 7%), pero sin llegar a normalizarse, como es el caso del trasplante de páncreas funcionando en que los niveles se mantienen en el rango normal (<6%).

Los islotes pancreáticos contienen cuatro tipos de células: alfa o secretoras de glucagón, beta o secretoras de insulina, delta o secretoras de somatostatina y células PP o secretoras de polipéptido pancreático.

La secreción de glucagón se estimula por la hipoglucemia y por la arginina. El glucagón es la primera defensa del organismo frente a la hipoglucemia, ya que estimula la producción de glucosa hepática mediante la glucógenolisis.

La insulina y la somatostatina se estimulan por la hiperglucemia y por los aminoácidos. La principal función de la insulina es mantener los niveles normales de glucemia produciendo una interrupción de la producción hepática de la glucosa y facilitando la captación de la glucosa en los tejidos periféricos sensibles a la insulina (grasa y músculo).

La somatostatina es una proteína que inhibe la secreción de otras hormonas y puede tener efectos paracrinós en los islotes para modular la secreción de glucagón e insulina.

El polipéptido pancreático se estimula por la hipoglucemia y por la secretina.

1.2.12.1. Niveles de Insulina en trasplante de páncreas

La prueba de tolerancia a la glucosa es la de mayor utilidad en clínica. Después de una carga oral de glucosa los niveles de glucemia deben ser menores de 140 mg/dl para considerarlos normales; si son mayores de 200 mg/dl, se considera diabetes. Los niveles intermedios (entre 140-200) indican mala tolerancia a la glucosa. Se administran secretagogos (no glucosa) por vía i.v. para comprobar si existe función de las células beta en los diabéticos tipo 2 que con estímulo mediante la glucosa no presentan la primera fase de respuesta insulínica.

Los enfermos que tienen un injerto pancreático con función normal presentan niveles circulantes de insulina por encima de los valores normales y en respuesta a la

glucosa i.v. Esto puede tener dos explicaciones: A) Uso de corticoides como inmunosupresores postrasplante que, a su vez, provocan resistencia periférica a la insulina que origina una mayor secreción de insulina por el páncreas con la consiguiente hiperinsulinemia; B) Drenaje venoso porto-sistémico del injerto pancreático, desviándose así el paso a través del hígado (circulación portal). Cuando se realiza una derivación venosa porto-portal, los niveles circulantes de insulina son más bajos que en la porto-sistémica, ya que, a su paso por el hígado, la insulina se degrada en un 50-90%.

La reserva secretora de insulina postrasplante se calcula a través de la prueba de arginina. Esta reserva en el trasplantado es inferior a la normal, fundamentalmente debido a la utilización de anticalcineurínicos (tacrolimus, CyA) y corticoides (277).

1.2.12.2. Niveles de Glucagón en trasplante de páncreas

En la fase inicial de la diabetes tipo 1, los enfermos pierden la capacidad para segregar glucagón y más adelante pierden también la habilidad para segregar adrenalina durante la hipoglucemia. Estas alteraciones secretoras hormonales se acompañan también de una pérdida de las señales que alertan de la hipoglucemia en no diabéticos, tales como ansiedad, taquicardia, hambre y somnolencia. Estos síntomas se presentan normalmente con niveles de glucemia inferiores a 40 mg/dl. La ausencia de estos síntomas en diabéticos tipo 1 puede situar a estos enfermos en cifras de glucemia de 30 mg/dl sin síntomas acompañantes.

Después del trasplante se normalizan las cifras de glucagón, procediendo éste del páncreas trasplantado más que del páncreas nativo.

La restauración del glucagón y de la insulina juegan un importante papel en la prevención de la hiperinsulinemia que es consecuencia del drenaje venoso sistémico y que se presenta en algunos casos (270,278). La inyección de arginina induce la secreción de glucagón.

La secreción de epinefrina que está disminuida en diabéticos tipo 1 va a mejorar parcialmente después del trasplante, aunque no alcanzará las cifras normales.

El trasplante funcional de páncreas no solamente restablece la secreción de glucagón sino que, a su vez, restablece una euglucemia, situación que no puede conseguirse con una insulino-terapia intensiva.

1.2.12.3. Polipéptido Pancreático en Trasplante de Páncreas

La secreción del polipéptido pancreático después del trasplante de páncreas no se ha estudiado con gran detalle, quizás porque no se conoce una función fisiológica de este polipéptido en humanos.

1.2.12.4. Producción de Glucosa Hepática

Durante los periodos de ayuno e hipoglucemia los seres humanos dependen de la producción de la glucosa hepática para mantener los niveles de glucosa dentro del rango normal. La liberación de insulina por los islotes circula a través de la vena porta y actúa disminuyendo la producción de la glucosa hepática. De esta manera, los productos de la secreción de las células alfa (glucagón) y beta (insulina) sirven como reguladores primarios de la salida de la glucosa procedente del hígado.

La tasa de producción de la glucosa hepática está disminuida en los diabéticos. Por el contrario, los diabéticos que han recibido un injerto pancreático con función normal presentan respuestas al glucagón y tasas de producción de glucosa comparables a lo normal. La restauración de las respuestas al glucagón en receptores de páncreas conlleva la prevención de la hipoglucemia, a pesar de que los niveles circulantes de insulina en los trasplantados son mayores que en los no diabéticos.

La utilización inicial de la glucosa durante la infusión de insulina está muy disminuida en los diabéticos no trasplantados, mientras que en los diabéticos con trasplante de páncreas funcionando la utilización de la glucosa es normal, a pesar de hallarse en tratamiento con esteroides que es un factor asociado a la resistencia insulínica.

1.2.13. SUPERVIVENCIA DEL ENFERMO Y CAUSAS DE MORTALIDAD

La función normal del injerto pancreático, a largo plazo, no sólo mejora la calidad de vida, sino que reduce la morbi-mortalidad tradicionalmente asociada a la diabetes tipo 1 y sus complicaciones asociadas. Según los datos del Registro Internacional de Trasplante de Páncreas (RITP), hasta diciembre de 2004 se habían realizado 23.000 trasplantes de páncreas en el mundo: 17.000 en EE.UU. y 6.000 en otros países (99).

La supervivencia del enfermo ha ido aumentando progresivamente con el paso del tiempo a medida que han ido mejorando la técnica, cuidados preoperatorios e

inmunosupresión. Así, según los datos del RITP (99), entre el año 2002-2003, la supervivencia al año fue mayor del 95% en todas las categorías de trasplante de páncreas (PRS, PDR, PA) en contraposición al 90% en épocas anteriores.

La supervivencia del enfermo a 5 años también ha aumentado, siendo mayor del 80% al considerar todas las categorías y del 90% en trasplante de PA.

La supervivencia a 10 años fue del 69% en PRS, 40% en PDR y 74% en PA.

En una serie retrospectiva de enfermos de la UNOS y del RITP, se refiere que de los 6.995 trasplantes de PRS, 488 fallecieron, de los cuales 255 lo hicieron en los primeros 90 días post-TP, siendo las causas fundamentales: complicaciones cardio-cerebro-vasculares (101 casos), infecciones (61 casos), hemorragia (13 casos), fallo multiorgánico (12 casos), fallo respiratorio (10 casos), complicaciones de la diabetes (5 casos), fallo renal (4 casos), tumores (4 casos), suicidio (2 casos), otras (7 casos), origen desconocido o muerte repentina (36 casos). Entre los 91-365 días fallecieron otros 147 enfermos siendo las causas fundamentales de exitus: cardio-cerebro-vasculares (47 casos), infección (43 casos), tumores (10 casos), origen desconocido (13 casos), etc. A partir del año del trasplante se registraron 301 éxitos y las causas fueron: cardio-cerebro-vasculares (47 casos), infección (45 casos), tumores (4 casos), origen desconocido (114 casos), etc. (279).

En la serie de 500 trasplantes de páncreas realizados en un solo centro, previamente publicada por Sollinger et al (264), la supervivencia del enfermo a 1, 5 y 10 años era de 96,4%, 88,6% y 76,3%, respectivamente, siendo las causas de fallecimiento de los 53 enfermos: cardíacas en 20 (38%), cerebro-vasculares en 3 (5,5%), infecciones en 9 (17%) y tumores en 5 (9%).

En otra serie de 120 enfermos seguidos durante 10 años (280), se refiere una supervivencia del enfermo a 1, 5 y 10 años de 96,7%, 94% y 84,4%, respectivamente, constatando que las causas de mortalidad eran cardiovasculares en el 64,3% de los casos.

La enfermedad coronaria, frecuentemente asintomática en enfermos diabéticos en comparación a los no diabéticos, aparece mucho antes en los diabéticos de larga evolución, siendo más extensa y afectando a las ramas arteriales coronarias más distales. Por tanto, los enfermos con trasplante de páncreas que sobreviven más del año requieren una monitorización periódica de la enfermedad cardíaca, cerebro-vascular y de las complicaciones infecciosas (281).

Se ha observado, en un análisis multifactorial, que el factor más importante sobre la mortalidad del enfermo es la pérdida del injerto y el consiguiente retorno al tratamiento insulínico. Por tanto, la medida preventiva más importante para reducir la mortalidad post-trasplante será evitar las causas inmunológicas y no inmunológicas que desencadenen la pérdida del injerto: a mayor supervivencia del injerto, menor mortalidad del enfermo (279).

1.2.14. TUMORES DE NOVO POST-TRASPLANTE

A medida que aumenta la supervivencia de los enfermos trasplantados de páncreas aumentará la incidencia de tumores de novo, siendo la inmunosupresión (anticuerpos mono o policlonales, anticalcineurínicos) el principal factor implicado en la patogenia de dichos tumores. Otros factores patogénicos son las infecciones virales (EBV, virus del papiloma humano, CMV).

1.2.14.1. Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (ELPT).

El virus de Epstein-Barr (VEB) está implicado en la patogenia del linfoma de Burkitt y de la enfermedad de Hodgkin. El VEB se transmite prácticamente en todos los casos desde un donante seropositivo a un receptor seronegativo (infección de las células B). La ELPT se clasifica en tres tipos: a) Lesiones benignas; b) ELPT de células B (3 subtipos: hiperplasia plasmocítica, ELPT polimórfico y linfoma maligno y mieloma múltiple); y c) ELPT de células T.

La enfermedad linfoproliferativa normalmente se presenta durante el primer año post-trasplante y la clínica más frecuente suele ser: fiebre, faringitis, mialgias y adenopatías.

Es importante realizar un diagnóstico diferencial con el rechazo agudo del injerto pancreático: infiltrado inflamatorio y lesión de las células acinares en el rechazo agudo, e infiltrado de las células B atípicas del parénquima, respetando las células acinares, en la enfermedad linfoproliferativa.

El injerto pancreático con ELPT puede presentar un aumento difuso, que debe diferenciarse de una pancreatitis o un rechazo (282).

Las pautas de tratamiento de la ELPT consistirán en: 1) la reducción o suspensión de la inmunosupresión (anticalcineurínicos, micofenolato mofetilo, azatioprina), manteniendo los corticoides; 2) Quimioterapia: sobre todo en linfomas de aparición tardía

(> 2 años después del trasplante; 3) Anticuerpos monoclonales anti-CD20 (Rituximab); 4) Resección sobre todo de localización gastrointestinal; y 5) Radiación en casos de afectación del SNC.

La incidencia de ELPT entre 1172 enfermos trasplantados en el Hospital de la Universidad de Minnesota es de 1,3% (15 casos), presentándose a los 1,5 años después del trasplante y siendo mayor el número de órganos afectados que en otros trasplantes en el momento del diagnóstico (3,7 de media), con una mayor proporción de linfomas de células T.

1.2.14.2. Tumores *de novo* no linfoproliferativos

En la misma serie de Minnesota se diagnosticaron 23 tumores de piel en 15 enfermos (1,3%), la mayoría de ellos epidermoides (15 tumores), con un tiempo medio de aparición postrasplante de 7,7 años. Se diagnosticaron otros 14 tumores sólidos (1,2%) de diferente localización (mama, útero, gastrointestinales, pulmón, cavidad bucal, SNC, parótida).

En una serie de 99 enfermos trasplantados, se observaron 9 tumores en 7 enfermos de un total de 73 trasplantados de PRS y en ninguno de los trasplantados solamente de riñón (283).

1.2.15. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

En contraste con la supervivencia del enfermo que se ha mantenido alta en las diferentes épocas del trasplante, la supervivencia del injerto ha ido mejorando con el tiempo, especialmente en el trasplante de PDR y PA, aunque todavía la supervivencia del trasplante de PRS sigue siendo superior a la de los anteriores. De esta manera, según los datos del RITP del año 2005, la supervivencia anual del PRS es del 85% frente al 78% del PDR y el 77% del PA. La supervivencia a 5 años del trasplante de PRS es del 69% y del 58% para los de PDR y PA, mientras que a los 10 años la del PRS es del 46% y la del PDR y PA es del 17% (99).

En la experiencia de Wisconsin, sobre 500 trasplantes, la supervivencia del injerto pancreático a 1, 5 y 10 años fue del 87,5%, 78,1% y 67,2%, respectivamente (264).

En la época inicial del trasplante la incidencia de fallos técnicos era mayor en los trasplantes de PDR y PA que en PRS. Sin embargo, entre 2003-2003, según datos del

RITP, las tasas se han igualado: 6,4% en PRS, 7,7% en PDR y 7,4% en PA. La tasa de fallos técnicos es significativamente más alta en derivación entérica (6,5%) que en vesical (3,2%) (99).

La mejora de los resultados del trasplante pancreático ha sido a expensas, no sólo del descenso de la incidencia de complicaciones técnicas, sino también de la menor tasa de rechazo. Así, la tasa anual de pérdida del injerto por rechazo ha descendido 4-5 veces, desde el inicio del trasplante hasta la actualidad (periodo 2002-2003) en que la tasa de pérdida es $\leq 8\%$ en trasplante de PDS y PA y del 2% en PRS (99). Según Humar et al (284), la primera causa de pérdida del injerto son los fallos técnicos, previamente descritos en el capítulo de complicaciones, y la segunda causa es el rechazo crónico que, en su serie de 321 trasplantes de PRS, 389 PDR y 204 PA, corresponde a: 3,7% en PRS, 11,3% en PA y 11,6% en PDR.

1.2.16. COMPLICACIONES MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS A LARGO PLAZO

La necesidad de reingreso por complicaciones médico-quirúrgicas sigue un paulatino descenso a medida que aumenta el periodo de seguimiento del enfermo trasplantado (285,286). Así, estos autores han referido que la tasa media de reingresos por enfermo trasplantado es de 1,2 durante el primer año del trasplante y desciende hasta 0,2 reingresos por año a los seis años, siendo las complicaciones más frecuentes las relacionadas con la derivación duodeno-vesical (infecciones urinarias, deshidratación, acidosis metabólica, infecciones urinarias recurrentes, cistitis, etc.), óseas (fracturas, necrosis avascular osteoporosis avanzada), cardiovasculares (infarto de miocardio, isquemia periférica) y rechazo. Estas complicaciones no suelen requerir más de 2 días de reingreso en el 40% de los casos (285). Las fracturas se presentan en más del 33% de los casos con seguimiento largo, afectando al pie y al tobillo en más del 50% de los casos.

Los niveles de colesterol y triglicéridos son normales a los 5 años post-trasplante y permanecen así posteriormente. La normalización del colesterol y triglicéridos, la tensión arterial y la glucemia ayudan a disminuir el riesgo de enfermedad arteriosclerótica y riesgo de fallecimiento por complicaciones cardiovasculares (286,287).

De los enfermos con derivación duodeno-vesical aproximadamente un 20% precisarán una derivación duodeno-entérica durante los primeros 5 años del trasplante. En

el estudio de Stratta et al (285), sobre 57 enfermos trasplantados y revisados durante 5-8 años, se realizaron las siguientes reintervenciones: colecistectomía en 17, conversión entérica en 11, herniorrafia en 7 y relaparotomía por obstrucción intestinal en 3.

Las complicaciones urológicas pueden requerir tratamiento por vía transcistoscópica para retirar material de sutura, cálculos vesicales, etc.

Otros procedimientos, a veces realizados por complicaciones cardiovasculares, son bypass coronarios o de arterias de miembros inferiores, amputaciones de éstos por isquemia, etc.

Los tumores de novo, generalmente relacionados con la inmunosupresión, son otras complicaciones que aparecen en el seguimiento a largo plazo.

1.2.17. EFECTOS DEL TRASPLANTE DE PÁNCREAS SOBRE LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES

1.2.17.1. Nefropatía Diabética

La nefropatía diabética es secundaria a las alteraciones metabólicas de la diabetes a largo plazo. Las alteraciones más importantes que produce la diabetes sobre la estructura renal residen en los glomérulos (expansión mesangial y engrosamiento de la membrana basal glomerular). No obstante, estas alteraciones no se desarrollan al inicio de la diabetes sino al cabo de varios años (288). El mal control de la glucemia es un factor de riesgo importante para el desarrollo de las lesiones y de la clínica de la neuropatía (30). Se ha observado que los riñones de donantes no diabéticos trasplantados en diabéticos van a desarrollar las lesiones referidas de la nefropatía diabética (289).

En un sujeto sano existe un ciclo normal de producción y eliminación de matriz en la membrana basal glomerular. En la nefropatía diabética se produce una acumulación progresiva de matriz extracelular en el mesangio, membrana basal glomerular, membrana basal tubular e intersticio (288). En la patogenia están implicados factores genéticos predisponentes a esta alteración así como la hiperglucemia. El trasplante de páncreas normaliza el metabolismo de la glucemia y puede prevenir, detener o revertir las alteraciones renales producidas por la diabetes (17, 290). Así, cuando se realiza un trasplante de páncreas en un enfermo trasplantado previamente de riñón, la progresión de la glomerulopatía se detiene al cabo de unos años (17). Este hecho se ha demostrado en un

estudio donde se han realizado biopsias renales, precisando 10 años para la resolución de la glomeruloesclerosis (291). Por tanto, la euglucemia conseguida con el trasplante pancreático repercute sobre la mejoría de la función renal y sobre el aumento de la supervivencia del injerto renal en presencia de un injerto pancreático funcionante (46).

1.2.17.2. Retinopatía Diabética

Se observa retinopatía en aproximadamente el 75% de los diabéticos tipo 1 y en el 50% de los diabéticos tipo 2, al cabo de 10 años de evolución de la diabetes. Cuando han transcurrido 15 años desde el diagnóstico de la diabetes, la retinopatía proliferativa (forma más grave) se presenta en el 30% de los diabéticos tipo 1 y en el 8% de los diabéticos tipo 2 (292). La mayoría de los diabéticos que llegan al trasplante han sido tratados mediante fotocoagulación, consiguiendo una estabilización de la retinopatía, aunque la mejoría es improbable debido a la lesión irreversible producida por la enfermedad y el tratamiento (293). La retinopatía tiende a estabilizarse a los 3 años del trasplante pancreático (294,295), produciéndose asimismo una reabsorción del edema de mácula (295). Como factores de riesgo implicados en la progresión de la retinopatía se han señalado la hiperlipemia, hipertensión y proteinuria.

1.2.17.3. Neuropatía Diabética

La neuropatía diabética se observa en más del 80% de los diabéticos tipo 1 con enfermedad renal crónica (296), siendo difícil distinguirla de la neuropatía de origen urémico. En una serie comparativa de 115 enfermos trasplantados de páncreas-riñón frente a enfermos con trasplante renal aislado o páncreas no funcionante, se ha observado una mejora significativa en la velocidad de conducción, tanto sensitiva como motora. La función motora mejora en el 60% de los enfermos, la sensitiva en el 50% y la autonómica entre el 30-45% después del trasplante de páncreas funcionante (297). La estrecha relación entre las anomalías nerviosas sensitivas y motoras favorece la hipótesis de un mecanismo patogénico común que afecta a ambos tipos de fibras nerviosas.

Después de los 6 meses del trasplante pancreático se produce una recuperación rápida de la velocidad de conducción, que se estabiliza sin sufrir ningún cambio posterior. Como factores que mejoran la función nerviosa se señalan: uso de nifedipina, menor peso corporal y menor incompatibilidad HLA (298). La mejoría precoz de la conducción

nerviosa post-trasplante también puede deberse a la corrección de la neuropatía urémica (299).

La disfunción del sistema nervioso autonómico se asocia a una mortalidad aumentada en los enfermos diabéticos (300). El control neural alterado de la función cardiovascular en el diabético se asocia a una elevada incidencia de muerte súbita (301). La enfermedad cardíaca es la causa más frecuente de fallecimiento en los enfermos trasplantados de páncreas, presentando la tercera parte de los diabéticos una función ventricular disminuida en ausencia de isquemia. Otras anomalías frecuentes entre los diabéticos con neuropatía autonómica que predisponen al exitus son los trastornos en el control reflejo de la ventilación, hipotensión postural marcada, disregulación de las respuestas inmunológicas y aceleración del fallo renal crónico (301).

Neuropatía autonómica gastrointestinal. Las alteraciones funcionales gástricas o gastrointestinales son frecuentes entre los candidatos a trasplante de páncreas. La disfunción gastrointestinal normalmente indica anomalías en la función autonómica cardíaca y periférica, lo cual se asocia a una elevada morbilidad postrasplante.

Los síntomas de la gastroparesia mejoran ostensiblemente después del trasplante pancreático: mejoría del vaciamiento gástrico en el 52% de los trasplantados de páncreas-riñón en comparación con el 42% de los trasplantados de riñón. En los trasplantados de páncreas-riñón también se normalizó el ciclo gástrico y disminuyeron los síntomas (302).

La mejora en la función gástrica se asocia a la mejora global de la función autonómica, restaurándose el control autonómico cardíaco y mejorando la neuropatía cardíaca con el consiguiente descenso de la incidencia de muerte súbita (303).

1.2.17.4. Enfermedad Cardiovascular

La identificación de la enfermedad coronaria en los candidatos a trasplante de páncreas es de vital importancia, ya que la mitad de los fallecimientos en receptores de páncreas están relacionados con la enfermedad cardiovascular (264,304). En un estudio angiográfico sobre 141 enfermos asintomáticos con diabetes tipo 1, en evaluación para trasplante de páncreas-riñón o riñón aislado, se observó una prevalencia de coronariopatía obstructiva (>50%) del 80% en los candidatos de 45 o más años de edad, siendo del 30% en los enfermos menores de 34 años (305). Los enfermos que tienen una o más coronarias con una estenosis mayor del 50% presentan un riesgo de morbilidad y mortalidad

cardiovascular del 55% durante los 3 años posteriores al trasplante renal (306).

En la experiencia de Minnesota, la prevalencia global de una o más manifestaciones de enfermedad coronaria o vascular periférica fue del 47% en trasplante de PRS, 42% en PDR y 24% en PA (46).

En los enfermos con trasplante de PRS se han observado niveles significativamente más bajos de triglicéridos, homocisteína y factor de von Willebrand y menor engrosamiento de la capa intima-media de la arterial braquial en comparación con receptores de riñón aislado (307). Asimismo, se ha referido que el 38% de los enfermos con páncreas funcionante presenta una regresión de la enfermedad aterosclerótica coronaria en comparación a ningún caso de páncreas no funcionante (308).

La incidencia de infarto de miocardio es significativamente menor en receptores de PRS (2,4%) en comparación con los de riñón aislado (17,6%) (309).

Se ha demostrado una mejoría significativa de la fracción de eyección en enfermos trasplantados de PRS en relación a los trasplantados de riñón aislado (76,5% frente a 64,3%), así como una menor disfunción diastólica también en el grupo de receptores de PRS (310).

Después del trasplante de páncreas-riñón se ha observado una mejoría de la hipertensión arterial (311,312), refiriéndose una incidencia del 88% en el periodo pretrasplante y del 49% postrasplante con un seguimiento medio de 5 años (312). La caída tensional post-trasplante de páncreas-riñón (25 mmHg en la sistólica y 18 mmHg en la diastólica) redunda en la reducción de las complicaciones cardiovasculares (311).

No se han detectado diferencias en cuanto a la tasa de amputaciones de miembros en receptores de PRS y de riñón aislado, aunque la tasa global de complicaciones vasculares sí ha sido significativamente mayor en el grupo de PRS (313).

La enfermedad carotídea parece progresar después del trasplante de páncreas (314), habiéndose reportado que las complicaciones cerebrovasculares son la causa de muerte en el 7,1% de los enfermos con seguimiento a largo plazo (304).

1.2.18. CALIDAD DE VIDA POST-TRASPLANTE DE PÁNCREAS

Alrededor del 95% de todos los trasplantes pancreáticos son pancreático-renales simultáneos. Por tanto, si los dos injertos funcionan adecuadamente, el enfermo abandona el tratamiento insulínico y la diálisis. Como consecuencia, el trasplante de PRS proporciona una supervivencia más alargada, de alrededor de 10 años, que en el trasplante renal aislado y que en la diálisis (alrededor de 15 años) (304).

En los estudios de calidad de vida se analizan tres apartados fundamentales:

A) Aspectos físicos: movilidad, autocuidados en las actividades diarias, fuerza y resistencia, dolor corporal y síntomas como prurito, temblor y aumento del apetito.

B) Aspectos mentales y emocionales: afecto y humor, cognición, memoria, autoestima, síntomas como ansiedad, preocupación, irritabilidad e imposibilidad de concentración.

C) Aspectos sociales: habilidad para desempeñar determinados roles en casa o en el trabajo, relaciones con la esposa, familia, amigos y compañeros de trabajo y participación en actividades como visita a amigos, viajes y clubes.

En un estudio prospectivo sobre calidad de vida en 25 enfermos trasplantados de PRS con injertos funcionantes, comparando las puntuaciones antes y después del trasplante, se observó una mejoría en todos los parámetros comparados (satisfacción, impacto, preocupación acerca de la diabetes) y, en general, en la calidad de vida global (315).

En la experiencia del grupo de Minnesota, al año y a los tres años del trasplante, en comparación con la fase pretrasplante, habían mejorado los siguientes parámetros de calidad de vida: vitalidad, dolor corporal, funciones sociales, mientras que el estado de salud mental era mejor al año que a los tres años (316). Estos beneficios del trasplante sobre la calidad de vida se mantienen también a largo plazo, más allá de un seguimiento de 10 años. Es importante tener en cuenta las complicaciones relacionadas con la inmunosupresión a largo plazo, sobre todo los corticoides (complicaciones óseas, HTA, obesidad, etc.) y anti-calcineurínicos (HTA, diabetogenicidad, nefrotoxicidad, etc.), que alteran la calidad de vida del enfermo. La reducción de la dosis de éstos o la sustitución por otros que no presentan dichos efectos secundarios puede mejorar la calidad de vida del enfermo.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

El trasplante de páncreas empieza a considerarse como una modalidad terapéutica para el tratamiento de la diabetes mellitus en 1966, cuando Lillehei y Kelly (44) realizan el primero en humanos en la Universidad de Minnesota. En la actualidad, las indicaciones para realizar un trasplante de páncreas se dividen entre las de los pacientes que presentan una nefropatía terminal y van a requerir un doble trasplante de páncreas y de riñón, y los que no presentan una nefropatía terminal y sólo van a requerir un trasplante de páncreas. La supervivencia anual del injerto del trasplante simultáneo de páncreas y de riñón, según los datos del Registro Internacional del Trasplante de Páncreas, es del 85% y a los 5 años del 69% y superior al 95% la supervivencia del paciente, habiéndose realizado 23.000 trasplantes de páncreas en el mundo hasta diciembre de 2004 (99).

Tal como se ha referido con anterioridad existen diferentes técnicas en cuanto al implante de un injerto pancreático. La más habitual consiste en el trasplante del órgano completo junto al duodeno que rodea a la cabeza pancreática. La secreción exocrina se deriva al intestino o a la vejiga urinaria y la endocrina al sistema venoso sistémico o al territorio de la vena porta. Cuando la anastomosis venosa se realiza con el territorio sistémico, ésta puede ser con la vena ilíaca común o con el extremo distal de la vena cava inferior.

En las diferentes modalidades de trasplante las principales complicaciones que van a motivar la pérdida del injerto son el rechazo crónico y los fallos técnicos (87,90, 125-130), y dentro de éstos la trombosis venosa del injerto. La trombosis del injerto pancreático presenta una incidencia global entre 10-35% (87,89,124,126,136,137-140), siendo la más frecuente de las causas técnicas de pérdida del injerto, con una tasa de hasta el 52% (130). En el desarrollo de esta complicación se han descrito múltiples factores de riesgo dependientes del donante y del receptor, siendo los más importantes: bajo flujo sanguíneo en el injerto pancreático (87,97,140-142), empleo de excesiva cantidad de solución de preservación que produce edema en el injerto (91,143), lesión de preservación y de reperusión y tiempo de isquemia mayor de 12 horas (129,140), edad del donante superior a 45 años, fallecimiento del donante por causa cardio-cerebro-vascular (87,136), implante del injerto en la fosa ilíaca izquierda (87,91,142), utilización de un *patch* arterial de Carrel, interposición de un injerto venoso (87,136), tratamiento de la diabetes insípida del donante

con desmopresina (144,145), pancreatitis del injerto (87,129,141), rechazo e infección del injerto (141), trasplante pancreático después del renal (129) y efecto procoagulante de la ciclosporina y de la prednisona (87).

Cuando sucede la trombosis el tratamiento casi siempre es la trasplantectomía, pudiéndose intentar la trombectomía en los raros casos en que se detecte muy precozmente en el postoperatorio inmediato (183-185). Debido a esto es fundamental la prevención de esta complicación actuando sobre los posibles factores de riesgo. Además, algunos grupos utilizan diferentes protocolos para prevenir la trombosis mediante administración de dextrano de bajo peso molecular (142), heparinización por vía intravenosa (130), empleo del octeótrido (189), utilización de esteroides en altas dosis en los donantes y verapamilo en los receptores (140), administración de antitrombina III (192) y modificaciones de la técnica operatoria.

Cuando sucede esta complicación, y como ya hemos reflejado que en la mayoría de los casos es necesario proceder a la trasplantectomía con la consiguiente pérdida del injerto, estos pacientes son candidatos a un retrasplante de páncreas. Este retrasplante se puede hacer de forma inmediata (185,188), o bien esperar a que el receptor se haya recuperado de esta complicación, con menos posibilidades de infección (90).

Partimos de la hipótesis de que existen una serie de factores de riesgo o predisponentes para la trombosis sobre los que podremos actuar para disminuir la incidencia de esta grave complicación que anula la función del injerto.

En base a lo anteriormente referido, nuestro objetivo fundamental será realizar un estudio comparativo, retrospectivo, longitudinal, uni y multivariante entre un grupo de 111 enfermos consecutivos, trasplantados de páncreas y de riñón por nefropatía diabética terminal, con la finalidad de identificar las variables que influyen sobre el desarrollo de la trombosis venosa. Para este estudio la muestra será de 118 trasplantes realizados a 111 receptores. Dividimos la muestra en dos grupos: (A) Enfermos que presentaron trombosis venosa del injerto (n=15); y (B) Enfermos que no presentaron esta complicación (n=103). Se realizará un estudio comparativo (uni y multivariable) de todas las características preoperatorias de los donantes, pre, intra y postoperatorias de los receptores y de la morbilidad, mortalidad y supervivencia del injerto y del enfermo, entre el grupo A de

estudio (trombosis venosa) y el grupo B de control (ausencia de trombosis venosa), analizando los factores de riesgo determinantes de la trombosis venosa del injerto.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO DEL ESTUDIO

3.1.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo sobre las distintas variables que puedan estar relacionadas con la trombosis del injerto pancreático.

3.1.2. Objetivos

- Análisis comparativo entre las variables del grupo de estudio A (trombosis venosa) y el grupo control B (no trombosis venosa).
- Identificar los factores de riesgo relacionados con la trombosis del injerto pancreático y su implicación en la práctica clínica.

3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Desde el 28 de Marzo de 1995 hasta el 31 de Diciembre de 2009, se realizaron, en el Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre de Madrid, 139 trasplantes de páncreas de donante cadáver a 131 pacientes.

3.2.1. Criterios de inclusión

Pacientes adultos con diabetes mellitus insulino-dependiente que fueron trasplantados de páncreas en el “Hospital Doce de Octubre” siguiendo estas indicaciones:

- Trasplante pancreático y renal simultáneo: Nefropatía diabética terminal (diálisis) o preterminal (aclaramiento de creatinina < 40 ml/min).
- Trasplante pancreático después del renal: Trasplante renal previo y estable y diabetes insulino-dependiente mal controlada y asociada a complicaciones de la misma.
- Retrasplante pancreático: Pérdida previa del injerto pancreático por complicaciones y función renal estable.

3.2.2. Criterios de exclusión

Dentro de la población se han excluido 3 trasplantes pancreáticos realizados de forma simultánea con un trasplante hepático y otros 3 que se han practicado como parte de un trasplante multivisceral.

3.3. MUESTRA DE ESTUDIO

Siguiendo los criterios de exclusión establecidos, la muestra considerada en este estudio será de 118 trasplantes pancreáticos realizados a 111 pacientes. Los trasplantes realizados han sido 109 simultáneos de páncreas-riñón, 2 post-trasplante renal y 7 retrasplantes pancreáticos. El último trasplante de la serie se realizó el 11 de Septiembre de 2008 y el seguimiento se cerró el 31 de Octubre de 2008. Por tanto, todos los trasplantes tienen un seguimiento mínimo de 1,5 meses, a excepción de las pérdidas ocurridas antes de esta fecha. El seguimiento medio de los injertos fue de $34,5 \pm 34,4$ meses (rango: 0,03 - 169) y el de los pacientes de $40,1 \pm 32,8$ meses (rango: 0,3-169).

La edad media de los pacientes de la muestra era $37,9 \pm 7,8$ años (rango: 27-66). La distribución de la muestra con respecto al sexo era la siguiente: 68 varones (57,6%) y 50 mujeres (42,4%).

3.4. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO Y TÉCNICAS DE MEDIDA

Definimos los criterios de selección de los donantes y de los receptores, describiendo la metodología y cada una de las variables de éstos en los diferentes periodos del trasplante (pre, intra, postoperatorio y seguimiento). Asimismo, se expondrá el método estadístico utilizado para realizar el análisis comparativo y detección de los factores de riesgo que aparecerá en el apartado de resultados.

3.4.1. Manejo de los donantes

3.4.1.1. Selección de los donantes

La selección de los donantes es realizada según el protocolo de Trasplante Pancreático del Hospital “Doce de Octubre” (Madrid), de acuerdo con el Real Decreto 2070/1999, del 30 de Diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos.

Los criterios utilizados en este protocolo son los siguientes:

- Criterios de aceptación:
 - Edad:

- Límites más aceptados: entre 10-50 años
 - Preferencia: menos de 45 años.
- Peso:
 - Límite inferior: superior a 28 kg.
- Ausencia de:
 - Diabetes tipo I ó II del donante
 - Diabetes tipo I en familiares de primer grado
 - Pancreatitis crónica
 - Traumatismo pancreático
 - Intervenciones pancreáticas previas
 - Esplenectomía
 - Traumatismo abdominal actual con contaminación bacteriana
 - Enfermedad tumoral, excepto piel y cerebro
 - Infecciones: sepsis, tuberculosis, hepatitis, VIH, sífilis
 - Drogadicción i.v.
- Evaluación macroscópica:
 - Color y consistencia normal
 - No calcificaciones
 - Ausencia de edema
- Contraindicaciones relativas:
 - Hiperamilasemia: > 2 veces el valor normal
 - Hiperglucemia > 200 mg/100 ml
 - Alcoholismo

Además de estos criterios es de vital importancia para la aceptación del injerto el aspecto de la vascularización del páncreas. La presencia de arterioesclerosis marcada en la AMS o en el tronco celiaco hacen no viable el páncreas para trasplante.

Una vez aplicados los criterios generales de aceptación, el donante debe cumplir unas condiciones de estabilidad hemodinámica y de función renal para poder considerar el órgano como óptimo:

- Presión arterial mayor de 100 mm Hg.
- Presión venosa central mayor de 5 cm de H₂O.

- Presión parcial de O₂ de 100 mm Hg y saturación arterial del 95%.
- El ritmo de diuresis debe ser al menos de 50 ml a la hora, con unos niveles de creatinina en sangre al ingreso dentro o próximos a la normalidad. Las alteraciones que se produzcan en estos parámetros deben estar relacionadas directamente con las medidas de hidratación, excluyéndose una lesión orgánica que las provoque.
- Para mantener estos parámetros dentro de los valores aceptados se utilizan, con frecuencia, fármacos vasopresores: noradrenalina, dopamina y vasopresina son los más comúnmente usados.

3.4.1.2. Características de los donantes

3.4.1.2.1. Edad, sexo, peso y talla del donante

Los límites de edad aceptados han sido entre 10-50 años, aunque son preferibles los injertos de donantes < 45 años. No se ha establecido distinción para la aceptación en función del sexo del donante. El peso y la talla no se consideran “per se” criterios de exclusión, contabilizándose en Kg y en cm, respectivamente. Se tiene en cuenta el IMC, ya que los injertos procedentes de donantes con obesidad funcionan peor.

3.4.1.2.2. Causas de muerte del donante

Las causas de muerte de los donantes se han clasificado en:

- Traumatismo cráneo-encefálico.
- Hemorragia cerebral.
- Encefalopatía postanóxica.
- Accidente cerebro-vascular isquémico.
- Absceso cerebral.

3.4.1.2.3. Estancia en UCI

La estancia del donante en la UCI, desde el evento que provocó su ingreso hasta el momento de la extracción de los órganos, ha sido contabilizada en horas.

3.4.1.2.4. Hipotensión y parada cardiaca

La existencia de periodos de hipotensión marcada (tensión arterial sistólica menor de 90 mm de Hg) o episodios de parada cardiorrespiratoria con reanimación efectiva, han sido contabilizados cuando se han producido en una o más ocasiones.

3.4.1.2.5. Administración de drogas vasoactivas

Se ha contabilizado la administración de dopamina, dobutamina, noradrenalina y vasopresina, en función de si ha sido precisa o no su utilización.

3.4.1.2.6. Funciones hemostásica, renal y pancreática

Para valorar las funciones hemostásica, renal y pancreática se recogieron los valores de los siguientes parámetros:

- Actividad de protrombina, como medida directa del estado coagulativo del donante. Se considera normal cuando los valores están entre el 70% y el 100%, aunque no se ha tenido en cuenta este parámetro dentro de la normalidad para la aceptación del donante.
- Cifra de creatinina en sangre y cuantía de diuresis por hora, durante la estancia del donante en la UCI. Los valores normales de la creatinina en nuestro laboratorio están entre 0,70-1,10 mg/dl. No se consideraron estas cifras como criterios de exclusión pudiendo estar alteradas como consecuencia de la situación del donante (diabetes insípida, diuréticos, etc.). En todos los donantes el ritmo de diuresis fue superior a 50 ml/h.
- Valores de glucemia y de amilasa en sangre. La alteración de estos parámetros analíticos (valores normales de glucosa: 70-110 mg/dl; amilasa: 15-250 UI/L), no se han utilizado como criterio de exclusión.

3.4.1.2.7. Serología viral

En todos los donantes se determinó la serología para el VIH, VHC, VHB y CMV. Se consideró como criterio de exclusión la presencia de infección por VIH o por VHB o VHC.

3.4.1.2.8. Transfusión de hemoderivados

Se registró la necesidad y el volumen de transfusión de concentrados de hematíes, plasma y plaquetas en el mantenimiento del donante antes de la extracción de los órganos.

3.4.1.3. Obtención del injerto

3.4.1.3.1. Valoración del injerto pancreático

Además de la valoración general del donante, como se ha expresado con anterioridad, y de los valores de glucosa y amilasa en sangre junto con el tiempo en UCI, se consideró el aspecto macroscópico del injerto. Se constató la presencia o no de edema

pancreático, traumatismo sobre el mismo, calcificaciones en el órgano o en las arterias principales.

3.4.1.3.2. Extracción pancreática en el donante

La técnica utilizada para el trasplante pancreático del órgano completo consiste en la extracción del bloque duodeno-páncreas.

A) Técnica Estándar

Esta extracción pancreático-duodenal y hepática e incluso intestinal se inicia con una incisión cruciforme (xifopubiana y transversal supraumbilical). Se disecan y liberan las siguientes vísceras y estructuras: colon derecho, aorta y cava distales, ligando y seccionando la arteria mesentérica inferior (AMI) en su origen y disecando la arteria mesentérica superior (AMS) por encima de la vena renal izquierda (Figuras 1 y 2).

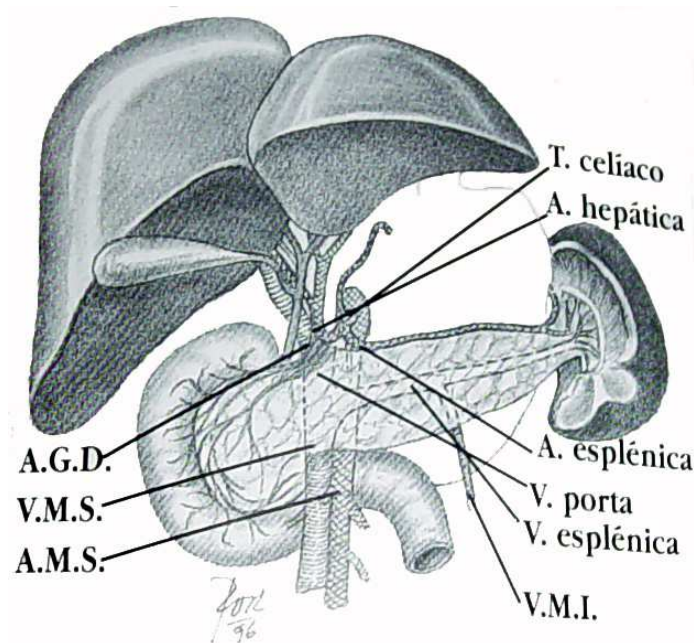


Figura 1.- Relaciones anatómicas del duodeno-páncreas.

V.M.S.: vena mesentérica superior. A.M.S.: arteria mesentérica superior.

V.M.I.: vena mesentérica inferior. A.G.D.: arteria gastroduodenal.

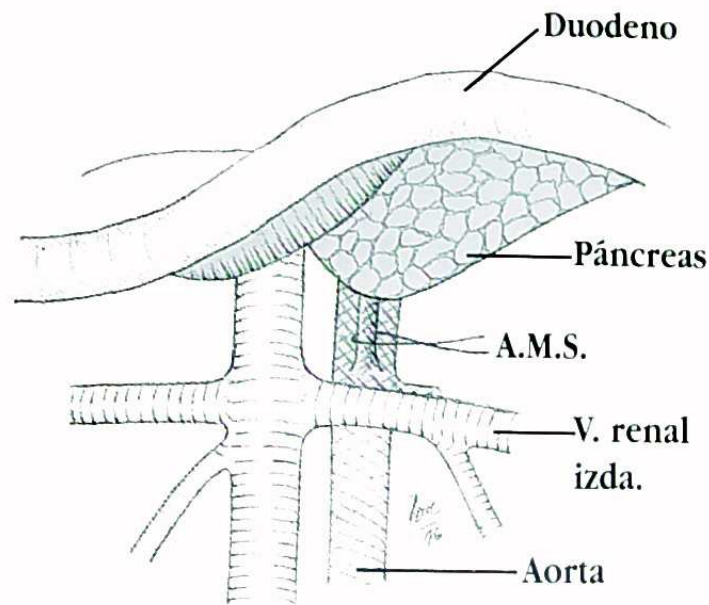


Figura 2.- Diseción de la A.M.S., por encima de la vena renal izquierda.

A continuación se explora la vascularización hepática para comprobar la presencia o no de variantes anatómicas. Si no se observa una arteria hepática izquierda anómala, se realiza la sección del ligamento gastrohepático y del triangular izquierdo para poder movilizar el hígado, y así tener un buen acceso a la aorta supraceliaca y a la unión gastroesofágica. En el caso de observarse una arteria hepática derecha rama de la AMS, la disección debe ser cuidadosa seccionando al final de la extracción esta rama, manteniendo intacto el tronco de la AMS. Esta arteria hepática se podrá anastomosar al origen de la arteria esplénica en el tronco celiaco del donante para mantener una buena vascularización hepática. Seguidamente se secciona entre ligaduras el ligamento gastrocólico para observar el páncreas en su totalidad.

Se moviliza por completo el colon transverso para permitir el posterior aislamiento del páncreas del retroperitoneo. La ligadura y sección de los vasos gástricos cortos permite el desplazamiento del estómago (Figura 3). Procediendo a la sección de los ligamentos colo-esplénico y espleno-diafragmático se inicia la movilización espleno-pancreática distal. Se realiza la sección de la arteria gástrica izquierda próxima al estómago, igual que en la extracción hepática.

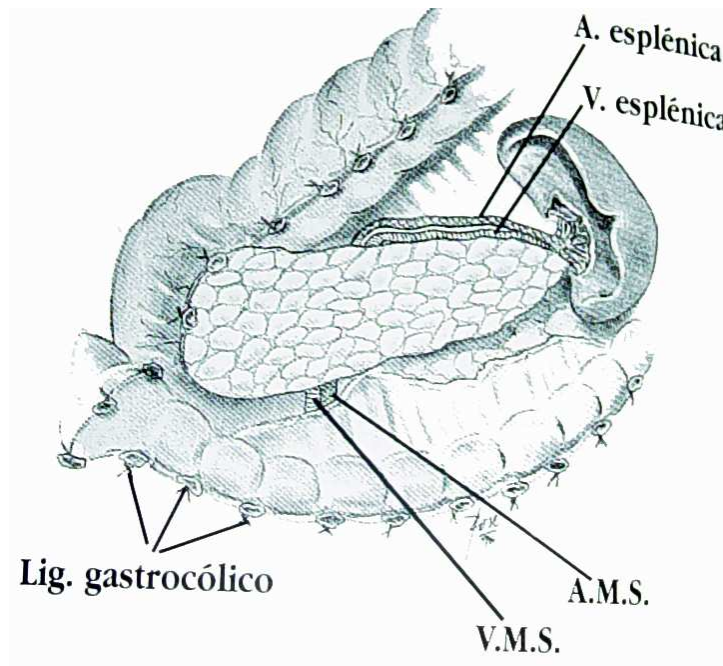


Figura 3.- Ligadura y sección del ligamento gastrocólico y de los vasos gástricos cortos. Exposición del páncreas.

Para esterilizar el duodeno se aspira por la sonda nasogástrica avanzándola hasta la luz duodenal. A continuación se irriga con una solución de 300 cc de agua destilada, 1 gr de cefalotina y 50 mg de anfotericina B o 100 mg de fluconazol. Una vez hecho esto se retira la sonda nasogástrica, seccionando con una grapadora lineal la primera porción duodenal a 0,5 cm del píloro.

El estómago se puede reseca previa aplicación de otro grapado en el esófago distal; extrayéndose así del campo, lo que facilitará las maniobras posteriores. Se seccionan los pilares diafragmáticos para poder aislar y rodear con ligadura o cinta vascular la aorta supraceliaca (Figura 4).

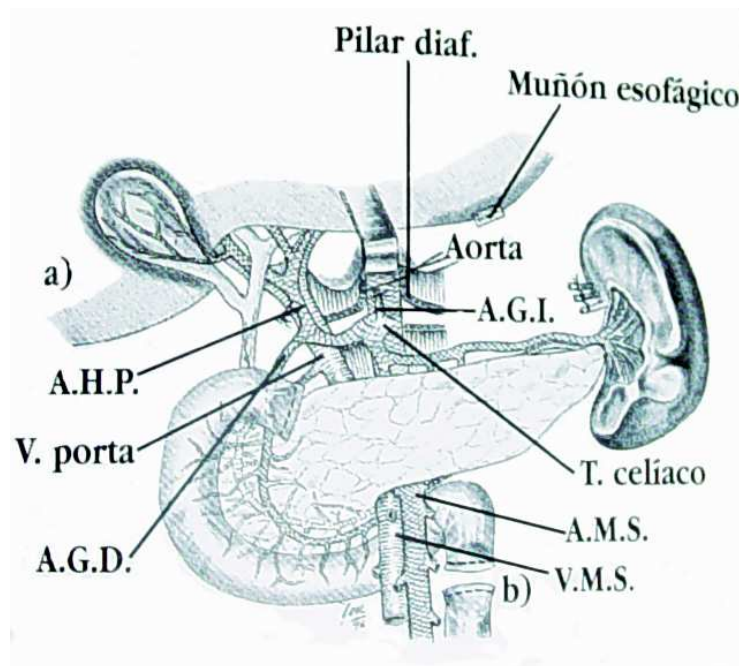


Figura 4.- Disección de la aorta supraceliaca. Sección veyunal con grapadora.

A.H.P.: Arteria hepática propia. A.G.I.: Arteria gástrica izquierda.

La disección del páncreas del retroperitoneo es fundamentalmente roma, separando el páncreas del riñón y de la suprarrenal izquierda y realizando la ligadura del tejido linfático vecino. Continuando la liberación se observa la vena mesentérica inferior (VMI) que desemboca en la vena mesentérica superior (VMS) o en la esplénica, ligándola y seccionándola a este nivel. Si se va a perfundir por vía portal a través de la VMI, se liberará ésta pasando una ligadura para canalizarla posteriormente.

La disección de la aorta supraceliaca se continúa en sentido caudal visualizando el tronco celiaco, la AMS y la arteria esplénica.

En el hilio hepático se identifica el colédoco, ligándolo a nivel suprapancreático y seccionando el extremo proximal para posteriormente realizar la colecistotomía y lavado con suero salino. La arteria gastroduodenal (AGD) se secciona entre ligaduras a 0,5 cm de la arteria hepática, en el caso de extracción hepática simultánea. También se puede ligar esta arteria más adelante cuando ya se haya perfundido el páncreas. Se disecciona la vena porta y la arteria hepática hasta el tronco celiaco, visualizando la arteria esplénica que se disecciona y se rodea con una cinta vascular.

Efectuando una maniobra de Kocher se moviliza el duodeno y la cabeza del páncreas (Figura 5). Se secciona el primer asa yeyunal con una grapadora lineal. En el momento de canular por vía portal se procede a la administración i.v. de heparina a dosis de 3 mg/kg. Se introducen las cánulas en los extremos distales de la aorta y de la cava (ligándolos en sentido caudal) para perfundir con la solución de preservación (solución de Belzer o de Celsior) por la aorta y drenando por la cava.

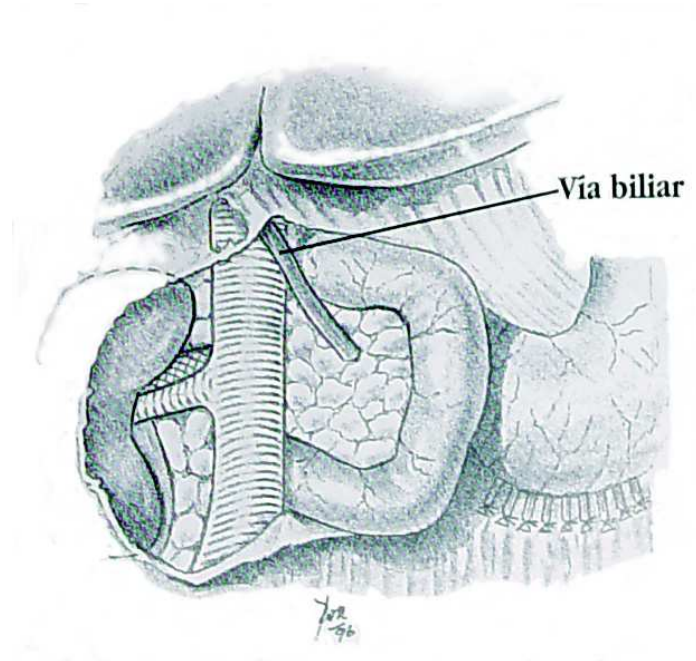


Figura.5.- Movilización duodeno-pancreática (maniobra de Kocher).

La perfusión del territorio portal se puede hacer a través de la VMI, teniendo la precaución de no interrumpir el drenaje pancreático a través de la vena esplénica y de no lesionarla. También se puede canular directamente la porta a 1-2 cm por encima del margen superior del páncreas para perfundir el hígado, dejando el otro extremo sin ligar para drenar el líquido de perfusión y la sangre procedentes del páncreas y del tracto digestivo. La tercera posibilidad es perfundir a través de la VMS o de una de sus ramas (en el mesenterio) a unos 3 cm por debajo de la tercera porción duodenal.

Se debe evitar la perfusión en exceso del páncreas. Para esto, cuando han pasado 1000- 1200 cc de solución a través de la aorta, se colocan unos *clamps* tipo *bulldog* en el origen de la arteria esplénica y de la AMS, pudiéndose ligar la AGD en su origen si no se ha hecho previamente.

Una vez realizado el clampaje aórtico, la extracción hepática se realiza antes que la pancreática seccionando sucesivamente la porta, la cava (por encima de las venas renales) y la arteria esplénica si el tronco celiaco permanece con el hígado. En este caso la AMS se secciona en su origen aórtico, extremo que en el banco se anastomosará con la arteria ilíaca externa del injerto arterial en Y. Finalmente, se interrumpe la vascularización intestinal que discurre a través del mesenterio, mediante ligaduras o grapados para proceder a la extracción del injerto compuesto por el duodeno-páncreas y el bazo (Figura 6). La luz del yeyuno proximal se lava con solución de cefalotina y anfotericina, seccionando posteriormente el yeyuno-duodeno redundante.

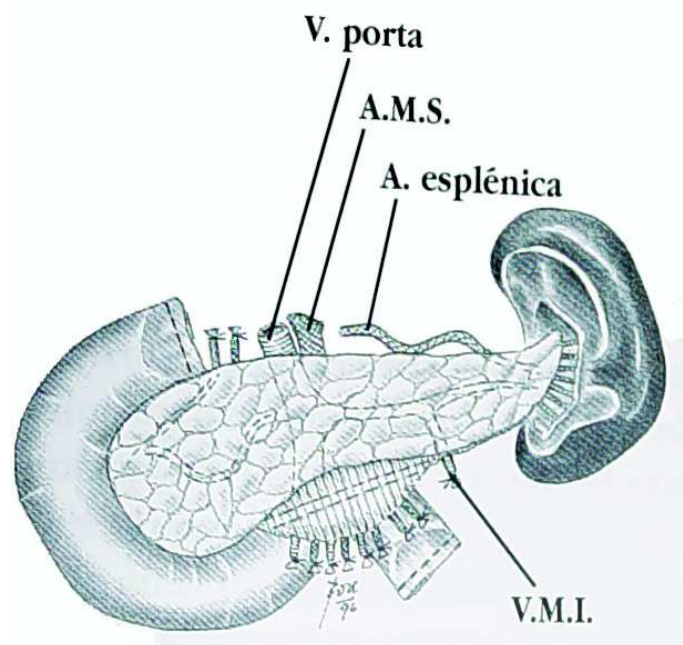


Figura 6.- Injerto duodeno-pancreático sin tronco celiaco (utilización del mismo por el injerto hepático).

B) Extracción Rápida

Se utiliza en donantes inestables con riesgo de parada cardíaca para evitar la pérdida de órganos útiles. Para ello se realiza una perfusión rápida y se extraen todos los órganos, bien separándolos uno a uno en el cadáver, o bien “ex vivo”, en banco, después de una extracción en bloque.

1. La extracción rápida en bloque (duodeno-páncreas e hígado) sigue los pasos preliminares de forma similar a la técnica estándar. Se inicia con la exploración de anomalías vasculares, posterior movilización del colon derecho e íleon terminal, disección y/o ligadura de los vasos (AMS, VMI, arterias ilíacas o aorta distal, vena cava y aorta supracelíaca). A continuación se realiza la disección y sección del colédoco supraduodenal, con ligadura del extremo distal, continuando con una colecistotomía y lavado con suero fisiológico. La ligadura y sección de los vasos gástricos izquierdos se lleva a cabo en este momento o después de perfundir. Acto seguido, se canulan sucesivamente, una arteria ilíaca común o bien la aorta distal, cava infrarrenal, VMI o VMS, según calibre o preferencias de cada cirujano, realizándose la heparinización sistémica e iniciando, a continuación, la perfusión con la solución de preservación.

Los vasos pilóricos y gástricos cortos y el ligamento gastro-cólico son seccionados entre ligaduras. La sonda nasogástrica se desliza hasta el duodeno, lavándose la luz de éste mediante una solución de agua destilada con cefalotina y anfotericina o fluconazol. Después se retira esta sonda y se grapa el duodeno justo por debajo del píloro, rechazando el estómago hacia arriba y a la izquierda. De esta manera se inicia la extracción del injerto duodeno-pancreático mediante una maniobra de Kocher, seguida de la movilización espleno-pancreática posterior, lo que se consigue con la sección de los ligamentos espleno-diafragmático y colo-esplénico y aislamiento del riñón y de la glándula suprarrenal izquierda.

El diafragma se secciona en sus vertientes anterior y posterior al hígado hasta llegar a los cuerpos vertebrales. Asimismo, se disecciona y secciona la cava por encima de las venas renales y se disecciona la aorta por la vía lateral izquierda, seccionando para ello el tejido nervioso esplácnico entre la AMS y el borde lateral izquierdo aórtico proximal al tronco celiaco. Se confecciona así un "patch" aórtico, de forma oval, mediante la sección por encima del tronco celiaco y por debajo de la AMS, respetando el origen de las arterias renales. Las últimas maniobras consisten en la sección del mesocolon, grapado de la primera asa yeyunal, ligadura de los vasos mesentéricos superiores, en situación infrapancreática, y sección del tejido retroperitoneal, extrayendo así el bloque duodeno-páncreas-hígado.

2. Con posterioridad, Nakazato et al. (74) describieron una modalidad técnica de extracción multivisceral en bloque o evisceración total (hígado, páncreas y riñones), de más fácil y rápida ejecución en el cadáver, aunque precisando mayor trabajo en banco para la preparación de dichos injertos. En cuanto al funcionamiento de estos injertos así extraídos no ha habido diferencias con respecto a otras técnicas de extracción. Esquemáticamente, en esta técnica se procede al aislamiento de la VMS en la raíz del mesenterio, aorta abdominal distal y supraceliaca y vena cava abdominal distal. La esterilización del duodeno y la colecistotomía y lavado se realizan como previamente se ha descrito. Posteriormente se realiza la heparinización sistémica, canulación de la VMS, aorta y cava, continuando con el clampaje de la aorta supraceliaca y comenzando la perfusión con la solución de preservación. Una vez avanzada la perfusión se moviliza el colon, riñón y uréter derecho e izquierdo, esófago distal, bazo, hígado y tejido retroperitoneal posterior a la aorta y cava abdominales. Si se extrae también el intestino se secciona éste próximo a la unión ileo-cecal. De no ser así el yeyuno se secciona a pocos centímetros del ángulo de Treitz. La extracción concluye con la sección de la aorta y cava abdominales distales por debajo de las ligaduras que sujetan las cánulas, obteniendo así la pieza en bloque, la cual se introduce en la solución de preservación. Así se reduce el tiempo de extracción aumentando el posterior trabajo en banco, aunque con esta técnica se identifican con mayor facilidad las posibles anomalías vasculares, pudiendo prevenir sus lesiones.

3.4.1.3.3. Preparación del injerto en banco

Se coloca el injerto en una batea sumergido en solución de Wisconsin o Celsior que se mantiene a 4° C mediante bolsas de suero helado. Posteriormente se realiza la esplenectomía de forma cuidadosa para no lesionar la cola del páncreas. Se continúa con la disección de los vasos entre el duodeno distal, el mesenterio posterior y la cabeza del páncreas, hasta llegar a una distancia aproximada a la papila de 3 cm, resecaando el duodeno redundante. Los extremos duodenales se cierran en 3 planos: el más interno con grapado, un segundo con sutura continua de polipropileno 4/0 y un tercero con puntos entrecortados también de polipropileno 4/0.

Se libera la vena porta para anastomosarla directamente en el receptor, sin utilizar injerto venoso que se podría acodar y dificultar así el drenaje venoso, favoreciendo de esta forma la trombosis. La reconstrucción arterial se realiza mediante un injerto en “Y” invertida de arteria ilíaca común y sus ramas, interna y externa, que se anastomosan, respectivamente, con la arteria esplénica y con la AMS (Figura 7). En el caso de que el páncreas se extraiga con el tronco celiaco se puede utilizar un parche de éste con la AMS que se anastomosaría directamente a la arteria iliaca común del receptor. Existen otras opciones (b y c) de reconstrucción arterial que, aunque no utilizadas por nosotros, se muestran también en la Figura 8.



Figura 7.- Preparación del injerto en banco.

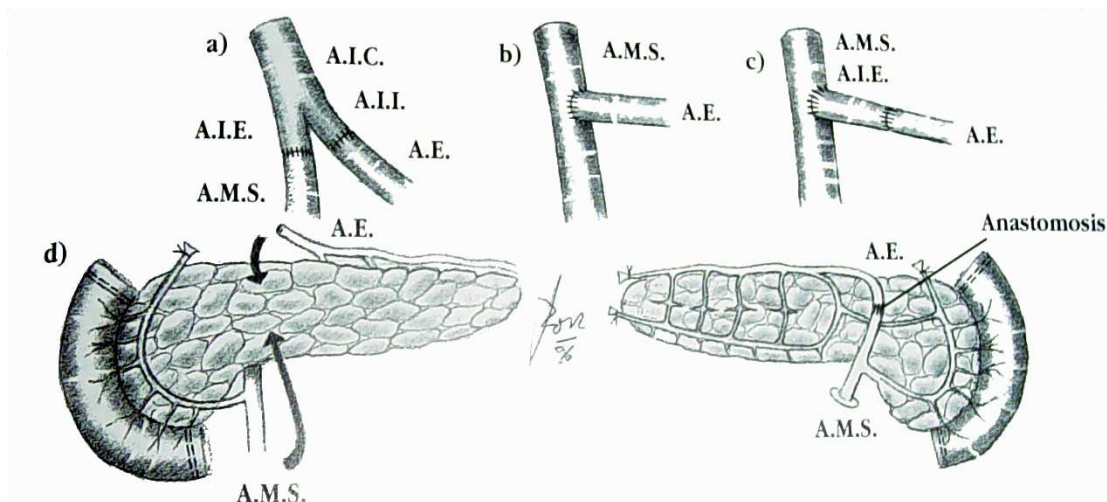


Figura 8.- Técnicas de reconstrucción arterial en banco. A) Injerto en “Y” invertida. B) Anastomosis espleno-mesentérica termino-lateral. C) Interposición espleno-mesentérica de un injerto de A.I.E. D) Anastomosis espleno-mesentérica directa término-terminal (técnica de Fernández-Cruz).

3.4.2. Manejo de los receptores

3.4.2.1. Selección de los receptores y protocolo de estudio preoperatorio

Se comenzó el estudio con aquellos candidatos con diabetes mellitus e insuficiencia renal en fase terminal (diálisis) o preterminal (aclaramiento de creatinina < 40 ml/min) que precisaban de un doble trasplante pancreático y renal. Además, se consideraron como posibles receptores a pacientes diabéticos que ya habían recibido un trasplante renal, y a los pacientes que precisaban un retrasplante pancreático. En nuestra serie no hemos realizado ningún trasplante pancreático aislado, aunque está considerado en nuestro protocolo en el caso de estar indicado. La selección de los candidatos es realizada por los facultativos del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales en colaboración estrecha con los del Servicio de Nefrología. Otros servicios del hospital, fundamentalmente los Servicios de Urología, Cardiología, Inmunología, Radiología, Cirugía Vascul ar y Endocrinología, serán consultados dependiendo de las características individuales de cada paciente. Una vez evaluado y aceptado el paciente por el equipo de trasplante pancreático y en el caso de trasplante simultáneo páncreas-riñón por los Servicios de Nefrología y Urología, inmediatamente será evaluado por el Servicio de Anestesia y

Reanimación e incluido finalmente en lista de espera con la colaboración de la Coordinación de Trasplante del Hospital.

El estudio preoperatorio de cada candidato se hará según el protocolo del “Hospital Doce de Octubre” y constará de los siguientes pasos:

1. **Historia clínica.** Realizada por el cirujano, nefrólogo y endocrinólogo.
2. **Exploración física general.** Valoración del estado nutricional, teniendo en cuenta que la obesidad se asocia a un mayor número de complicaciones post-operatorias (57).
3. **Exploración oftalmológica.** Agudeza visual, fondo de ojo, índice de refracción, angiografía con fluoresceína, fotografía de la retina y gradación de la retina.
4. **Exploración neurológica.** Estudio de conducción nerviosa de los miembros y electromiograma.
5. **Exploración cardiológica.** Valoración de la neuropatía vegetativa, Rx. de tórax, ECG, prueba de esfuerzo con Talio o ecocardiografía de esfuerzo o con dobutamina y coronariografía en caso de sospecha de cardiopatía isquémica.
6. **Exploración vascular periférica.** Examen de miembros (pulsos y doppler o arteriografía si presenta indicación) y carótidas si existe clínica.
7. **Exploración urológica.** Valoración de una eventual neuropatía vegetativa, cistouretrografía y cistomanometría.
8. **Exploración digestiva.** Valoración de la neuropatía vegetativa (clínica y vaciamiento gástrico isotópico) y endoscopia alta.
9. **Ecografía abdominal** para descartar patología biliar.
10. **Angio-TAC aorto-ilíaco con reconstrucción coronal.** Esta prueba suple a la arteriografía y sirve para detectar posibles placas de ateroma en las arterias ilíacas que podrían impedir la realización del trasplante (Figura 9).
11. **Exploración dental.** Ortopantomografía.
12. Otras exploraciones. **Mamografía** en mujeres > 35 años, etc.

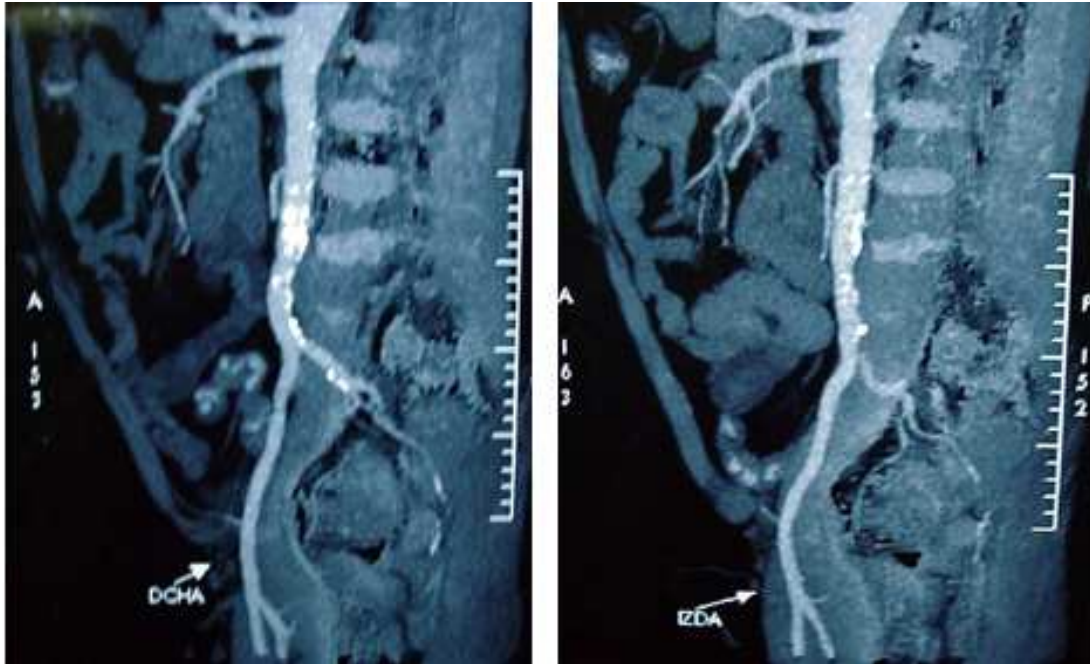


Figura 9.- Angio-TAC aorto-iliaco mostrando ambas arterias ilíacas.

13. Pruebas de laboratorio:

- Valoración de la diabetes: Anticuerpos anti-insulina y anti-isletes, glucemia basal y niveles de péptido C y hemoglobina glicosilada.
- Análisis sistemático de sangre, estudio de coagulación y de hipercoagulabilidad.
- Electrolitos, creatinina, amilasa, lipasa, lípidos, proteinograma y gasometría arterial.
- Análisis de orina (recolección de 24 horas): cultivo, amilasuria, aclaramiento de creatinina y proteinuria.
- Hemocultivos.
- Serología: hepatitis B y C, VIH, VEB, VHS, VVZ, CMV) y sífilis (VDRL).
- Estudios de histocompatibilidad: Grupo ABO, Rh, tipaje HLA, anticuerpos citotóxicos anti-HLA y crossmatch.

14. Valoración del riesgo anestésico: Parte de interconsulta a Anestesiología y Reanimación.

3.4.2.2. Características preoperatorias de los receptores

3.4.2.2.1. Edad, sexo, peso y talla de los receptores

Se recogieron en todos los receptores la edad en años en el momento del trasplante, el sexo, el peso en kilogramos y la talla en metros, utilizándose como variable el índice de masa corporal (IMC).

3.4.2.2.2. Presencia de hipertensión arterial y necesidades de insulina pretrasplante

La existencia de hipertensión arterial, el número de fármacos necesarios para su control y las unidades de insulina precisas para el control glucémico fueron reflejadas en la recogida de datos.

3.4.2.2.3. Indicación de trasplante pancreático

Los pacientes estudiados que cumplieron el protocolo de trasplante pancreático y que se valoró técnicamente posible en el estudio preoperatorio (fundamentalmente por la accesibilidad de los ejes vasculares), se indicaron como posibles receptores, incluyéndose en lista de espera. La principal indicación fue de trasplante pancreático-renal simultáneo, además de los retrasplantes y trasplante pancreático después de un trasplante renal previo funcionante.

3.4.2.2.4. Diálisis y transfusiones pretrasplante

Se reflejó si el paciente había recibido diálisis previa al trasplante, la duración de la misma en meses y si fue diálisis peritoneal o hemodiálisis. Además se recogió si había precisado o no transfusiones previas.

3.4.2.2.5. Complicaciones de la diabetes pretrasplante

Se expresaron si se habían presentado o no las siguientes complicaciones previas al trasplante: neuropatía, nefropatía, vasculopatía, oftalmopatía (retinopatía), gastropatía y dermatopatía.

3.4.2.2.6. Compatibilidad del grupo sanguíneo y HLA entre el donante y el receptor

El grupo sanguíneo del donante y del receptor fue recogido, siendo compatible en todos los casos, teniéndose en cuenta además el número de incompatibilidades en el HLA.

3.4.2.2.7. Serología viral

Se analizaron en todos los receptores la presencia de infección por los virus de hepatitis B y C, así como la positividad para CMV y la relación de esta serología con la del donante. Además se determinó la serología VIH, VEB, VHS, VVZ y sífilis (VDRL).

3.4.2.2.8. Laboratorio

A todos los receptores se les extrajo un estudio analítico previo al trasplante (horas antes) que incluyó: hematología, bioquímica, gasometría y análisis de los factores de la coagulación. Estos parámetros analíticos fueron de vital importancia para el manejo anestésico peri e intraoperatorio.

3.4.2.3. Manejo del tiempo perioperatorio

3.4.2.3.1. Manejo perioperatorio del receptor

Horas antes del trasplante, los receptores fueron recibidos en la unidad de diálisis de nuestro hospital, tras ser avisados a su domicilio por la coordinación de trasplantes. Se sometieron a sesiones de hemodiálisis en el caso de ser preciso, extrayéndose las analíticas correspondientes con determinaciones de hemograma, estudio de coagulación, bioquímica con iones y perfil hepático, gasometría y serologías. Desde el momento del ingreso se mantuvieron en dieta absoluta, canalizando una vía periférica e instaurando sueroterapia si era precisa. Se efectuó el rasurado e higiene preoperatoria de los pacientes, se cruzó la sangre para su posterior disponibilidad y se realizó la prueba cruzada entre el donante y el receptor. También se realizaron cultivos de sangre, orina y frotis faríngeo. Además se pautó la premedicación con la administración de corticoides y de timoglobulina, previa prueba cutánea, y en caso de ser ésta positiva se administró otro anticuerpo monoclonal (basiliximab).

3.4.2.3.2. Anestesia

En la atención anestésica de estos pacientes es fundamental tener en cuenta las posibles alteraciones debidas a las complicaciones de la diabetes (fundamentalmente la disautonomía) y de la insuficiencia renal en fase terminal, con las posibles anomalías del equilibrio hidroelectrolítico, de los parámetros hematológicos y de la coagulación.

Durante la inducción anestésica se administra la profilaxis antibiótica consistente en vancomicina y ceftazidima. La monitorización de los enfermos incluye las determinaciones de tensión arterial (invasiva y no invasiva), presión venosa central, saturación arterial de O₂, temperatura central, presión en vías aéreas, CO₂ exhalado y registro electrocardiográfico continuo. Además se procede a la colocación de una sonda nasogástrica y vesical.

Hay que tener en cuenta la situación de anuria de la mayor parte de estos pacientes, debido a la situación de insuficiencia renal, y a la hiperglucemia por la diabetes. Durante las diferentes fases del trasplante se deben realizar determinaciones periódicas de la glucemia, procediendo a la infusión de insulina y en muchas ocasiones retirándola tras la reperfusión del injerto por el buen funcionamiento del mismo. En cuanto a la situación hemodinámica, en los casos de trasplante renal simultáneo, la diuresis se puede restablecer tras la reperfusión renal.

3.4.2.3.3. Necesidades transfusionales durante la intervención quirúrgica

Los requerimientos transfusionales durante la intervención se registraron si fueron precisos o no, y en caso de serlo la cantidad de concentrados de hematíes (1 unidad = 400 cc), plasma (1 unidad = 200 cc) o número de pool de plaquetas.

3.4.2.3.4. Técnica quirúrgica en el receptor

Laparotomía y disección vascular

Se realiza una laparotomía media infraumbilical con prolongación supraumbilical de 4-5 cm. Una alternativa a la prolongación supraumbilical es la incisión paraumbilical derecha de Bacon. A continuación se realiza la disección del ciego y del ileon terminal que se desplazan en sentido craneal junto con todo el intestino, manteniéndolo con valvas maleables que se fijan al laparostato. Se debe localizar y referenciar el uréter derecho para evitar lesionarlo. Se disecan los vasos ilíacos comunes, fundamentalmente la arteria ilíaca común y origen de sus ramas para la posterior anastomosis, y la vena cava abdominal distal (7-8 cm) junto al origen de la vena iliaca común derecha, eligiendo para la posterior anastomosis venosa preferentemente la vertiente distal derecha de la vena cava (Figura 10). En el caso de practicar la anastomosis con la vena ilíaca común (primera época del trasplante), se seccionan entre ligaduras la vena ilíaca interna y otras ramas que desembocan en la vena ilíaca común y externa, de manera que la vena iliaca común queda libre y así facilita la anastomosis.

Para la movilización de la vejiga se realiza la sección entre ligaduras de los ligamentos peritoneales y del umbilical medio (uraco obliterado). También se disecciona la cara vesical anterior para facilitar la posterior anastomosis duodeno-vesical (cara posterior de la vejiga) y uretero-vesical en el caso de un trasplante renal simultáneo.



Figura 10.- Disección retroperitoneal y de vena cava inferior distal.

Implantación del injerto

Los injertos pancreáticos se implantan de forma intraperitoneal.

Anastomosis vasculares

Previa oclusión vascular se realizan las anastomosis venosa y arterial (53). La venosa se comienza con 4 puntos entrecortados de polipropileno (habitualmente 6-7/0) colocados en los correspondientes cuadrantes que unirán la vena porta del injerto con el extremo distal de la cava, o bien con la vena ilíaca común, en su vertiente derecha, en posición término-lateral (Figura 11). A continuación se inicia la sutura continua en la cara posterior, rechazándose el injerto hacia la derecha del enfermo, se anuda con el hilo distal y con la aguja de éste se realiza la sutura continua de la cara anterior. Otra modalidad técnica de realizar esta anastomosis consiste en efectuar la sutura posterior continua y la anterior con puntos entrecortados para prevenir la estenosis anastomótica.

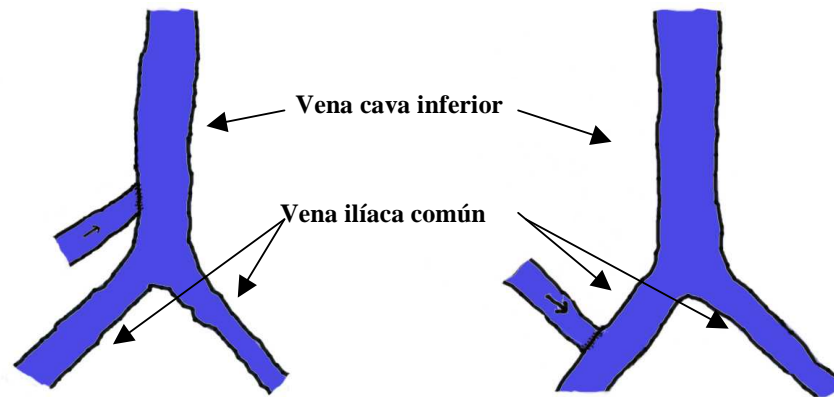


Figura 11.- Anastomosis porto-cava y porto-iliaca.

La anastomosis arterial se efectúa a continuación, suturando en posición término-lateral la arteria iliaca común del donante (interposición de injerto arterial en “Y” invertida anastomosado a la AMS y a la arteria esplénica del injerto pancreático) a la arteria iliaca común del receptor, con la misma técnica y el mismo material de sutura que en el caso de la anastomosis venosa. Antes de comenzar la anastomosis se escinde una elipse de arteria iliaca común de unos 2 mm de eje menor, realizando a continuación la sutura continua en primer lugar de la cara posterior y después de la anterior. De la misma manera que en la anastomosis venosa se puede realizar la cara posterior con sutura continua y la anterior con puntos entrecortados (Figura 12).



Figura 12.- Anastomosis porto-cava y arterial.

Al finalizar la anastomosis arterial se administra manitol al 25%, por vía i.v., a dosis de 1,3 cc/kg de peso, a pasar en 10 minutos. Seguidamente se retiran los clamps venosos y después los arteriales (el de la arteria ilíaca interna y externa primero y el de la común después). Se procede a realizar la hemostasia de las anastomosis vasculares y parénquima pancreático mediante puntos entrecortados de polipropileno de calibre 3-5/0.

Otra posibilidad de realizar la derivación de la secreción endocrina del páncreas es hacia el sistema venoso portal (vena esplénica o vena mesentérica o sus ramas del receptor), técnica que no hemos realizado en ningún caso.

Derivación de la secreción exocrina

Se han descrito muchas técnicas para derivar la secreción exocrina: duodenostomía del injerto, drenaje intraperitoneal abierto del conducto de Wirsung, ligadura o inyección del conducto, drenaje gástrico, ureteral, entérico y vesical. En nuestro equipo se realizan la derivación vesical o entérica dependiendo de la anatomía del enfermo o preferencias del cirujano. En primer lugar se toma una muestra del contenido de la luz duodenal para cultivo de aerobios, anaerobios y de hongos.

A) *Derivación vesical.* En el caso de la derivación vesical la sutura se puede practicar de forma manual o instrumental:

-*Sutura manual.* Se realiza una incisión horizontal de aproximadamente 2 cm en la región postero-superior derecha de la vejiga, para la posterior anastomosis con el duodeno en posición latero-lateral. El plano interno se realiza con material reabsorbible de larga duración de calibre 4/0 con sutura continua, y el externo (seromuscular) con puntos entrecortados de polipropileno 4/0.

-*Sutura instrumental.* Es nuestra técnica de elección. Se efectúa con una grapadora circular, habitualmente de calibre 25 mm. Antes, se realiza una incisión vertical de unos 4 cm en la cara anterior de la vejiga y otra horizontal de 1 cm, en la cara postero-superior para la introducción de la grapadora circular. Así, se realiza el grapado bajo visión directa, completando la duodeno-cistostomía mediante una sutura interna, hemostática, de material monofilamento reabsorbible (Figura 13).

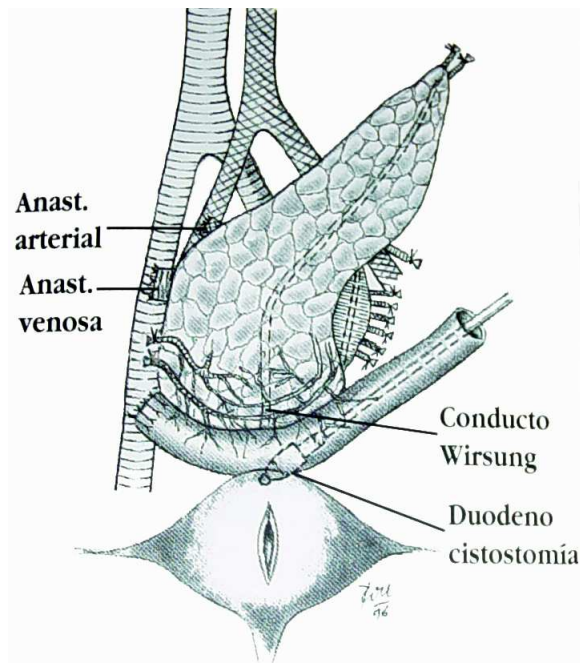


Figura 13.- Anastomosis del injerto pancreático-duodenal con el receptor.

Anastomosis venosa (vena porta-iliaca común, T-L).

Anastomosis arterial (iliaca común-iliaca común, T-L). Duodeno-cistostomía L-L con grapadora circular y control a través de una cistostomía anterior.

A continuación se realiza un tercer plano de puntos entrecortados de polipropileno, 4/0, duodeno-vesical sero-muscular. Posteriormente se cierra el duodeno distal de la misma forma que el proximal en 3 planos. Primero con una grapadora transversal, seguido de una sutura continua de polipropileno 4/0 y posteriormente una nueva capa de puntos entrecortados de polipropileno 4/0.

La última sutura en realizarse es el cierre de la cara anterior de la vejiga, que se practica en 3 planos (mucoso-submucoso, muscular y peritoneal) con poligliconato 4/0.

B) Derivación Intestinal

Alternativamente, la derivación intestinal se realiza a un asa yeyunal en posición latero-lateral, o bien en disposición en una “Y” de Roux (excluida a 45-50 cm de la anastomosis íleo-ileal término-lateral) (Figuras 14 y 15).

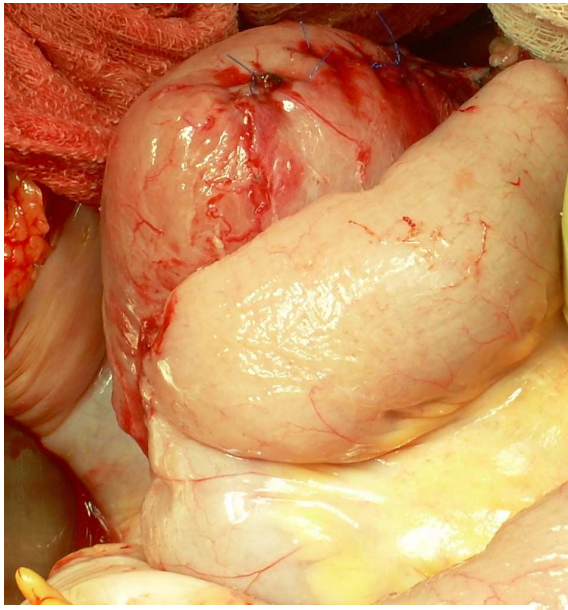


Figura 14.- Anastomosis duodeno-yejunal en "Y" de Roux.

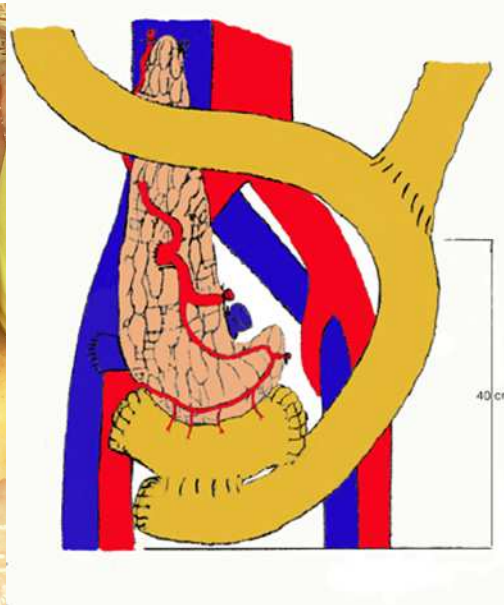


Figura 15.- Representación esquemática de la anastomosis duodeno-yejunal en "Y" de Roux.

Una vez terminada la derivación de la secreción exocrina se procede a revisar la cavidad abdominal. Si se trata de un trasplante de páncreas aislado, se lava la vejiga con una solución de antifúngico (10mg/L de anfotericina en agua destilada o fluconazol) y antibiótico (1g/L de cefalotina en suero salino), aproximadamente 300cc. Se comprueba una vez más la hemostasia, se irriga la cavidad con 3 litros de solución antibiótica y otros 3 litros de solución antifúngica, se instalan los drenes y se procede al cierre de la laparotomía.

En el caso de un trasplante pancreático y renal simultáneo, a continuación se implanta el riñón por vía extraperitoneal en la fosa ilíaca izquierda (Figura 16).

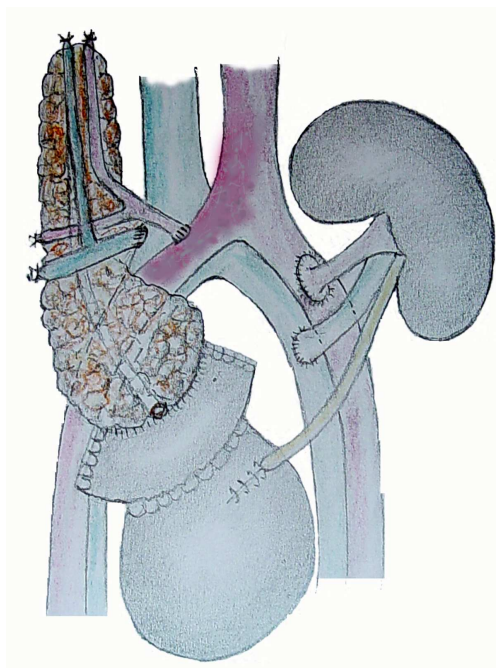


Figura 16.- Anastomosis del injerto pancreático-duodenal con el receptor.

Anastomosis venosa (vena porta-vena cava, T-L). Anastomosis arterial (iliaca común-iliaca común, T-L). Duodeno-cistostomía L-L. Implante del injerto renal en fosa iliaca izquierda.

3.4.2.3.5-Duración de la intervención

Se anotaron los tiempos de isquemia fría y caliente para el páncreas, así como los tiempos de isquemia fría del riñón:

- Tiempo de isquemia fría: desde el clampaje de la aorta en el donante e inicio de la perfusión hasta que se inician las anastomosis en el receptor.
- Tiempo de isquemia caliente: desde que se termina el tiempo de isquemia fría hasta que se finalizan las anastomosis vasculares y se inicia la reperfusión del injerto.
- Tiempo de isquemia total: la suma de los dos anteriores.

Dichos tiempos se reflejaron en minutos.

3.4.2.3.6-Profilaxis antibiótica peri y postoperatoria

Se realizó la profilaxis antibiótica, antifúngica, anti-pneumocistis *carinii* y antiviral, registrando los fármacos administrados para tal fin en el periodo peri y postoperatorio. Estos fármacos se administraron según el protocolo de profilaxis infecciosa del Hospital Doce de Octubre:

1. BACTERIANA:

- Vancomicina: 1 gr i.v. antes de bajar a quirófano. Posteriormente se mantiene durante **4 días** según la función renal y niveles plasmáticos en valle (habitualmente 1 gr cada 48-72 horas).
- Ceftazidima: 1 gr i.v. antes de bajar a quirófano. Posteriormente se mantiene durante **4 días** ajustado a la función renal (Función renal normal: 1 gr i.v./8 horas; Ccr 10-50 ml/min: 1 gr i.v./24 horas; Ccr < 10 ml/min: 1 gr i.v./ 48 horas).
- Ciprofloxacino: 250 mgr/ 24 horas a partir del 4º día. Inicialmente vía i.v. y posteriormente v.o. Se mantiene hasta que se retiren los drenes.

2. FÚNGICA:

- Fluconazol: 100 mgr/ día. Inicialmente vía i.v. y posteriormente v.o. Se mantiene hasta que se retiren los drenes.

3. CMV:

- Profilaxis universal durante **3 meses** independientemente de la serología Donante/Receptor. Siempre que se usa Timoglobulina se mantiene tratamiento anti-CMV durante 3 meses.

Mientras el paciente no inicia tolerancia oral se usa Ganciclovir i.v. ajustado a función renal (2,5-5 mgr/Kg/día).

En cuanto el paciente inicia tolerancia oral se suspende el tratamiento i.v. y se inicia Valganciclovir por vía oral ajustado a la función renal:

Valganciclovir: 450 mgr/ 12 horas, si función renal normal.

Valganciclovir: 450 mgr/ 24 horas, si Ccr: 40-60 ml/ min.

Valganciclovir: 450 mgr/ 48 horas, si Ccr: 25-40 ml/ min.

Valganciclovir: 450 mgr/ dos veces a la semana, si Ccr: 10- 25 ml/min.

4. PNEUMOCYSTIS CARINII:

- Trimetroprin-sulfametoxazol 800/160: 1 comprimido L-X-V, durante 9 meses. En caso de alergia se utiliza Pentamidina: 1 vial i.v. de 300 mgr cada 4 semanas durante 3-6 meses.

3.4.2.3.7-Anticoagulación peri y postoperatoria

La administración de anticoagulación y/o antiagregación plaquetaria fue reflejada en relación a heparina i.v., heparina subcutánea, dextrano de bajo peso molecular, ácido acetil salicílico o clopidogrel. Se registró la dosis administrada y los días de tratamiento.

3.4.2.4-Manejo del periodo postoperatorio

3.4.2.4.1-Supervivencia del paciente

La supervivencia del paciente se registró en meses, contando desde el momento del trasplante hasta la última revisión, finalizando el seguimiento en caso de éxitus del paciente.

3.4.2.4.2-Supervivencia del injerto

Este dato también se reflejó en meses, contando desde el momento del trasplante hasta la última revisión, o hasta el momento en que el injerto dejó de funcionar en los casos de pérdida del mismo, o hasta el fallecimiento del enfermo.

3.4.2.4.3-Mortalidad

En esta variable se registraron los casos de éxitus, sus causas y el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta este evento.

3.4.2.4.4-Estancia hospitalaria

Se reflejó en días desde el ingreso para la realización del trasplante hasta el alta hospitalaria.

3.4.2.4.5-Tratamiento médico. Inmunosupresión

A todos los pacientes se les administra rutinariamente sueroterapia, analgésicos, inhibidores de la bomba de protones, antibióticos profilácticos e inmunosupresores. La nutrición parenteral se instaura a las 24 horas de la cirugía y en cuanto desaparece el íleo paralítico, se inicia la alimentación oral. Se registraron los fármacos inmunosupresores utilizados en la terapia de inducción (anticuerpos monoclonales) y de mantenimiento (inhibidores de la calcineurina: tacrolimus o ciclosporina), esteroides y antimetabolitos (azatioprina o micofenolato mofetilo). Se siguió el protocolo de inmunosupresión del Hospital Doce de Octubre:

Pretrasplante:

1. ESTEROIDES.
2. TERAPIA DE INDUCCIÓN CON ANTICUERPOS.
3. TERAPIA DE MANTENIMIENTO:

- Esteroides.
- Inhibidores de la calcineurina (Prograf o CyA).
- Antimetabolitos (Imurel, MMF).

1. ESTEROIDES (6-Metilprednisolona):

- Antes de bajar a quirófano: 250 mgr i.v.
- Al desclampar: 250 mgr i.v.

2. TERAPIA DE INDUCCIÓN (ANTICUERPOS):

A). TIMOGLOBULINA: 1,5 mgr/Kg/día. Viales de 25 mgr. Se diluye en 500 cc de suero salino al 0,9% y se administra en 8-12 horas a través de una vía central una vez al día. Las primeras dosis se pueden premedicar con 1 g de paracetamol y 1 ampolla de dexclorfeniramina. Se debe realizar la prueba cutánea antes de su administración; si es positiva no se podrá administrar*. Su infusión se iniciará en planta antes de bajar a quirófano. Posteriormente se mantendrá durante 7 días con seguimiento estrecho de la serie hematológica y ajuste según cifras de leucocitos, plaquetas y hematíes.

B). BASILIXIMAB: En caso de prueba cutánea positiva no se administra Timoglobulina y se sustituirá por Basiliximab: 1 vial de 20 mgr antes de bajar a quirófano y otros 20 mgr el 4º día post-trasplante.

3. TERAPIA DE MANTENIMIENTO:

- INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA:

A). TACROLIMUS: 0,2 mgr/kg/día (repartidos en dos dosis cada 12 horas). La primera dosis se dará completa por vía oral antes de bajar a quirófano.

B). CyA: Utilizada en los primeros casos, actualmente como segunda elección.

- ANTIMETABOLITOS:

A). AZATIOPRINA: 1,5-2 mgr/kg/día. La primera dosis se dará en planta antes de bajar a quirófano.

B). MICOFENOLATO MOFETILO: 500 mgr/12h por vía oral.

(*) *Prueba cutánea: De la preparación de Timoglobulina (25mg/5ml) se extrae 0,1 cc que se mezcla en una jeringa de insulina (1 cc) con 0,9 cc de suero salino. De esta mezcla se obtienen 0,1 cc que se administrarán intradérmicos en la cara anterior del antebrazo. Si a los 15 minutos de la administración aparece urticaria o eritema superior a 1 cm, se considera que la prueba cutánea es positiva.*

Post-trasplante:

1. ESTEROIDES:

- 1º día: 125 mgr i.v./24 horas.
- 2º día: 100 mgr i.v./24 horas.
- 3º día-30 días: 0,5 mgr/kg/día.

En la actualidad, la dosis de corticoides es de 20 mg/día, entre los días 10-15. A partir del primer mes, se comenzará con una reducción progresiva para alcanzar al final del primer año una dosis no superior a 5-10 mgr/día.

2. INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA:

A). TACROLIMUS: 0,2 mgr/Kg/día (repartidos en dos dosis cada 12 horas). Mientras el paciente no pueda tolerar por vía oral se mantendrá en perfusión continua i.v. La dosis será un quinto de la oral diluída en 250 cc de suero salino al 0,9% administrada en bomba de perfusión continua durante las 24 horas. Se mantendrán niveles entre 10-15 ngr/ml.

B). CyA: 10 mgr/Kg/día (repartidos en dos dosis cada 12 horas). Se mantendrán niveles entre 300-400 ngr/ml.

3. AZATIOPRINA: 1,5 mg/Kg/día. Hasta que inicia la tolerancia oral se administra a la misma dosis diluída en 100 cc de suero salino 0,9% por vía intravenosa. El tratamiento con azatioprina se mantiene durante el primer mes post-trasplante en el caso de que no exista ninguna complicación quirúrgica (fístula urinaria o pancreática, dehiscencia de herida quirúrgica). En caso de que exista se mantendrá de forma indefinida.

4. MICOFENOLATO MOFETIL: Si no ha existido complicación quirúrgica relevante se empezará a administrar a partir del 2º/3^{er} mes post-trasplante a la dosis de 500 mg/12 horas v.o. En caso de diarrea se puede probar con la administración de micofenolato sódico con cubierta entérica a la dosis de 180 mg cada 12 horas v.o.

3.4.2.4.6- Laboratorio y otras pruebas complementarias

Durante el periodo postoperatorio se realizan analíticas periódicas de control incluyendo un análisis bioquímico y una hematología básica, además de determinaciones urinarias de función renal y en el caso de derivación vesical, la medición de la cifra de amilasa en orina. Se prestó especial importancia a la determinación de glucosa, amilasa y creatinina. Los datos se recogieron para su análisis al mes, 3 meses, 6 meses, 1 año y a la última revisión del paciente. Según el protocolo del Hospital 12 de Octubre se realizan las siguientes pruebas complementarias post-trasplante:

4. Gammagrafía renal y pancreática.
5. Ecografía Doppler reno-pancreática.
6. Ecografía abdominal.
7. Protocolo de infecciosas (Hemocultivo, urocultivo, serología viral del receptor, exudado faríngeo).
8. Bioquímica general:

Hemograma y bioquímica cada 24-48 horas.

Función renal cada 24-48 horas.

Niveles de tacrolimus o ciclosporina cada 24-48 horas. Niveles de vancomicina.

Amilasemia diaria durante la primera semana.

Amilasuria diaria durante la primera semana en caso de derivación vesical.

Glucemias horarias durante los 2-3 primeros días.

Hb glicosilada, Péptido C y niveles de insulina una vez a la semana durante las 2-3 primeras semanas.

3.4.2.4.7-Complicaciones quirúrgicas. Causas de reintervención

Se registró la tasa de complicaciones quirúrgicas, así como las que requirieron reintervención y el tipo de tratamiento realizado.

3.4.2.4.7.1-Vasculares: arteriales y venosas

Se registraron las complicaciones vasculares, relacionando las trombosis arteriales y venosas con el tiempo en que se produjeron desde el trasplante en días. Además se recogió el tratamiento realizado, incluyendo los casos que precisaron trasplantectomía del injerto.

3.4.2.4.7.2-Infecciones quirúrgicas

Se registraron las tasas de infecciones, microorganismos responsables y el tratamiento antibiótico afectado. Además se reflejó si precisaron reintervención quirúrgica o drenaje percutáneo mediante TAC-punción.

3.4.2.4.7.3-Fístulas anastomóticas

Esta complicación se registró en función de la derivación exocrina empleada, si fueron a nivel de la anastomosis o del borde de sección y cierre proximal o distal duodenal. Además se tuvo en cuenta el tratamiento realizado mediante reintervención quirúrgica o de forma conservadora.

3.4.2.4.7.4-Pancreatitis del injerto

Los casos de pancreatitis del injerto se definieron como elevación de la cifra de amilasa dos veces por encima del valor normal, junto con criterios clínicos o radiológicos compatibles con lesión pancreática. Se reflejaron las pancreatitis en el periodo postoperatorio inmediato y las que ocurrieron tras el alta hospitalaria, anotando también las ocasionadas por reflujo urinario en los casos de derivación vesical.

3.4.2.4.7.5-Pseudoquistes

Se diagnosticaron por pruebas de imagen, utilizándose para ello la ecografía y TAC abdominal, reflejándose el número de casos y frecuencia.

3.4.2.4.7.6-Fístulas pancreáticas

Se definieron por la cantidad de fluido y contenido de amilasa a través de los drenajes intraabdominales.

3.4.2.4.7.7-Hemorragia

La hemorragia se caracterizó en función de si fue intraabdominal o anastomótica (hematuria en los casos de derivación vesical). Se registró la transfusión que precisó y si requirió o no reintervención, clasificándola en leve, moderada o grave. Se definió como leve cuando cedió de forma autolimitada, o al retirar la anticoagulación, sin precisar transfusión. Fue moderada cuando precisó transfusión de hasta 2 concentrados de hematíes, sin precisar reintervención. Se definió como grave cuando requirió reintervención para su control, tuvo inestabilidad hemodinámica y/o requirió de transfusión de más de 2 concentrados de hematíes. En los casos que se reintervinieron se reflejó el origen (injerto, anastomosis, pared abdominal, etc.).

3.4.2.4.8-Causas de pérdida del injerto

Se recogieron las causas de pérdida del injerto, siendo éstas: trombosis, pancreatitis, fístulas, abscesos, hemorragia o rechazo y fallecimiento del enfermo.

3.4.2.4.9-Complicaciones urológicas

3.4.2.4.9.1-Hematuria

La presencia de hematuria se delimitó en función de si ocurrió en el postoperatorio inmediato o tras el alta hospitalaria. Además se registró su gravedad en función de si requirió transfusión y/o reintervención quirúrgica.

3.4.2.4.9.2-Infecciones urinarias de repetición

La existencia de infecciones urinarias de repetición, así como el microorganismo causante y el tratamiento antibiótico pautado se reflejó en cada caso. Se definieron infecciones de repetición como la presencia de al menos tres infecciones del tracto urinario tras el trasplante de páncreas.

3.4.2.4.9.3-Pancreatitis por reflujo

Se recogieron los casos de pancreatitis por reflujo, además del tratamiento pautado en base al sondaje vesical, antibióticos y reposo dietético en los pacientes que presentaron esta complicación.

3.4.2.4.9.4-Litiasis vesicales

Los trasplantes que presentaron litiasis vesical fueron reflejados, así como el tratamiento realizado, expresando los que requirieron litotricia o extracción por cistoscopia.

3.4.2.4.10-Conversión de derivación

En base a las complicaciones urológicas se recogieron los casos de derivación duodeno-vesical convertidos a derivación duodeno-entérica.

3.4.2.4.11-Rechazos

La presencia de rechazo pancreático se definió como compatible cuando se asoció a la presencia de un rechazo renal, que fue el órgano que se biopsió. No practicamos biopsias pancreáticas en ningún caso para diagnosticar un posible rechazo.

3.4.2.4.11.1-Rechazo agudo

Se recogieron los casos de rechazo agudo, en función del trasplante que lo presentó y el número de rechazos por trasplante. Además se anotó el tratamiento realizado y si fueron o no corticorresistentes.

3.4.2.4.11.2-Rechazo crónico

Se diagnosticó con la pérdida de función del páncreas asociada a rechazo renal crónico.

3.4.2.4.12-Retrasplante

Se recogieron los casos en que se realizó el trasplante pancreático, además de la causa que motivó la pérdida del injerto previo y la supervivencia del injerto.

3.4.2.4.13. Intervenciones quirúrgicas postrasplante

Además de las reintervenciones y de los casos en que se realizó la conversión de la derivación exocrina, se recogieron aquellos que precisaron nuevas intervenciones quirúrgicas (relacionadas con la evolución diabética, eventraciones, patología biliar, etc.).

3.4.2.4.14. Causas de mortalidad y supervivencia del enfermo

Se recogieron las causas que provocaron el fallecimiento del enfermo y la supervivencia del mismo en meses.

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas o no numéricas se describieron mediante su distribución en frecuencias y porcentajes. Las variables numéricas o cuantitativas se resumieron mediante sus medidas de tendencia central (media ó mediana) acompañadas de una medida de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico). Se presentaron también datos descriptivos de cada grupo de interés.

En el análisis univariante, las variables cuantitativas han sido comparadas mediante el test “*t*” de Student. Las variables cualitativas se compararon en el análisis univariable, mediante el test de la “*chi-cuadrado*”, aplicando el test exacto de Fischer cuando era requerido.

La significación estadística se ha considerado cuando la *p* es < 0,05.

Para el análisis de los posibles factores pronósticos, inicialmente se realizó un análisis univariante mediante la técnica de regresión logística para valorar aquellas variables consideradas “*a priori*” como posibles factores de riesgo y obtener así una estimación del mismo. Los “*odds ratios*” se calcularon para cada una y se presentaron junto con sus intervalos de confianza de Wald al 95%.

En una segunda fase se completó el estudio con un análisis multivariante logístico, considerando tanto aquellos factores de riesgo con resultado significativo (o una significación para la χ^2 de Wald $\leq 0,20$) en el univariante como aquellos que tenían cierto interés o relevancia dentro de los objetivos del estudio. En la búsqueda de un modelo final, y dada la cantidad de factores considerados, se compaginaron tanto el uso inicial de una selección por pasos (“*stepwise*”) con el fin de destacar los factores más relevantes. Además se trataron de identificar aquellos conjuntos significativos entre las posibles variables y evitar la confusión en el modelo debido a supuestas relaciones entre ellas, dado que el método determina la significación del efecto de una variable en presencia de las que ya están en el modelo (*χ^2 scores*), como la inclusión/ exclusión a tenor de criterios clínicos (una variable puede tener sentido estadístico pero no relevancia clínica) y los propios del estudio según las hipótesis iniciales. Posteriormente se procedió eligiendo como modelo final el de mayor sentido estadístico (valoración de la capacidad predictiva mediante el área bajo la curva ROC a través de su estimación mediante el estadístico y clínico (coherencia de los modelos)).

La supervivencia de los pacientes se ha calculado mediante el método actuarial de estimación de tablas de supervivencia y las comparaciones de las curvas de supervivencia mediante el test de *Log-Rank*. De esta misma forma, se ha calculado la supervivencia del injerto y se han hecho las comparaciones de dichas curvas.

Los datos de este estudio han sido recogidos y procesados en el análisis univariable mediante el programa estadístico SPSS 15.0 para *Windows*.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE ESTUDIO Y ANÁLISIS COMPARATIVO UNIVARIABLE ENTRE LOS GRUPOS CON Y SIN TROMBOSIS VENOSA DEL INJERTO PANCREÁTICO

4.1.1. Variables de los donantes

4.1.1.1. Edad, sexo, IMC y compatibilidad HLA de los donantes

No se han encontrado diferencias significativas en la edad, sexo, IMC ni en la compatibilidad HLA entre los dos grupos de estudio (Tabla X).

TABLA X.- Edad, sexo, IMC y compatibilidad HLA de los donantes.

	Muestra (n= 118)	Trombosis venosa (n= 15)	No trombosis venosa (n= 103)	P
Edad (años)	27,0± 8,7 (10-45)	28,6± 9,7 (14-43)	26,7± 8,6 (10-45)	N.S.
Sexo (V/M)	81/37 (68,8%/31,4%)	8/7 (53,3%/46,7%)	73/30 (70,9%/29,1%)	N.S.
IMC (Kg/m ²)	23,2± 2,9 (16,2-35,1)	22,2± 2,8 (17,9-27,5)	23,3± 2,9 (16,2-35,1)	N.S.
Compatibilidad HLA	≤ 3 incompatibilidades (21/118; 17,8%) ≥ 4 incompatibilidades (89/118; 75,4%) No determinado (8/118; 6,8%)	≤ 3 incompatibilidades (1/15; 6,7%) ≥ 4 incompatibilidades (13/15; 86,7%) No determinado (1/15; 6,7%)	≤ 3 incompatibilidades (20/103; 19,4%) ≥ 4 incompatibilidades (76/103; 73,8%) No determinado (7/103; 6,8%)	N.S.

Además se ha analizado la tasa de donantes mayores de 40 años en cada grupo sin encontrar diferencias significativas, reflejándose en la tabla XI.

TABLA XI.- Edad de los donantes (mayores y menores de 40 años).

	Trombosis venosa n= 15	No trombosis venosa n= 103	P
Edad (años) 0-40	12 (80%)	95 (92,2%)	N.S.
Edad (años) 41-45	3 (20%)	8 (7,8%)	

4.1.1.2. Causas de éxitus, tiempo en UCI, episodios de hipotensión, parada cardiaca, empleo de drogas vasoactivas y necesidad de transfusión de los donantes

No se encontraron diferencias significativas entre las causas de éxitus de los donantes en ambos grupos (Tabla XII). No obstante, se han comparado estas causas de éxitus poniendo especial atención al fallecimiento o no por causas cardiovasculares, observando que en el grupo de trombosis venosa es mayor el porcentaje de donantes fallecidos por ACVA isquémico, aunque sin alcanzar la significación estadística (Tabla XIII).

TABLA XII.- Estudio comparativo de las causas de éxitus de los donantes.

Causas de éxitus	Muestra	Trombosis venosa	No trombosis venosa	P
		n= 15	n= 103	
TCE	82 (69,5%)	10 (66,7%)	72 (69,9%)	N.S.
Hemorragia cerebral	27 (22,9%)	3 (20%)	24 (23,3%)	
Encefalopatía postanóxica	4 (3,4%)	0	4 (3,9%)	
ACVA isquémico	4 (3,4%)	2 (13,3%)	2 (1,9%)	
Absceso cerebral	1 (0,8%)	0	1 (1%)	

TABLA XIII.- Éxitus de los donantes por ACVA isquémico y otras causas.

	Trombosis venosa	No trombosis venosa	P
	n= 15	n= 103	
Éxitus por ACVA isquémico	2 (13,3%)	2 (1,9%)	0,07
Éxitus por otra causa	13 (86,7%)	101 (98,1%)	

La estancia en UCI de los donantes antes de proceder a la extracción de los órganos fue similar en ambos grupos (Tabla XIV).

TABLA XIV.- Tiempo en UCI de los donantes.

	Muestra	Trombosis venosa n= 15	No trombosis venosa n= 103	p
Estancia en UCI (horas)	54,0± 48,5 (6-240)	59,7± 40,1 (24-144)	53,3± 49,7 (6-240)	N.S.

La estabilidad hemodinámica de los donantes reflejada por los episodios de hipotensión, parada cardiaca, necesidad de drogas vasoactivas y de desmopresina, y por haber precisado de la transfusión de hemoderivados no mostró diferencias significativas en ambos grupos (Tabla XV).

TABLA XV.- Variables que reflejan la situación hemodinámica de los donantes.

	Muestra	Trombosis venosa n= 15	No trombosis venosa n= 103	P
Episodios de hipotensión	51/118 (43,2%)	7/15 (46,7%)	44/103 (42,7%)	N.S.
Parada cardiaca	12/118 (10,2%)	0	12/103 (11,7%)	N.S.
Dopamina	39/118 (33,1%)	3/15 (20%)	36/103 (35%)	N.S.
Noradrenalina	92/118 (78%)	12/15 (80%)	80/103 (77,7%)	N.S.
Desmopresina	69/118 (58,5%)	10/15 (66,7%)	59/103 (57,3%)	N.S.
Transfusión de concentrados de hematíes	33/118 (28%)	9/15 (60%)	74/103 (71,8%)	N.S.
Transfusión de plasma (cc.)	235± 570 (0-4000)	314± 518 (0-1200)	224± 578 (0-4000)	N.S.

4.1.1.3. Función renal, pancreática y coagulación de los donantes

La función renal reflejada por la cifra de creatinina y por la diuresis horaria, la función pancreática determinada por la medición de la glucemia y de la amilasa, y la actividad de protrombina fueron similares en ambos grupos (Tabla XVI).

TABLA XVI.- Funciones renal, pancreática y de coagulación.

	Muestra	Trombosis venosa n= 15	No trombosis venosa n= 103	P
Cretinina (mg/dl)	0,81± 0,24 (0,2-1,7)	0,83± 0,20 (0,50-1,20)	0,80± 0,25 (0,20-1,70)	N.S.
Diuresis horaria (cc)	213± 115 (50-600)	223± 135 (70-600)	211± 113 (50-500)	N.S.
Glucemia (mg/dl)	145,2± 42,3 (75-299)	157,3± 53,7 (90-299)	143,4± 40,4 (75-285)	N.S.
Amilasa (UI/L)	188,5± 192,0 (10-807)	178,1± 146,0 (18-577)	189,8± 198,0 (10-807)	N.S.
Actividad de protrombina (%)	70,4± 19,2 (15,0-123,9)	69,9± 23,1 (46,0-123,9)	70,4± 18,8 (15-110,9)	N.S.

4.1.1.4. Serología CMV donante/ receptor

No hubo diferencias en la positividad, ni en el porcentaje de casos de donante positivo y receptor negativo en cuanto a la serología por CMV en ambos grupos (Tabla XVII).

TABLA XVII.- Serología CMV en donantes y receptores.

	Muestra	Trombosis venosa n= 15	No trombosis venosa n= 103	p
Donante+/-	79/39 (66,9%/33,1%)	11/3 (78,6%/21,4%)	71/25 (74%/26%)	N.S.
Receptor+/-	82/28 (69,5%/23,7%)	8/7 (53,3%/46,7%)	71/32 (68,9%/31,1%)	N.S.
Donante+/ receptor-	32/118 (27,1%)	5/15 (33,3%)	27/103 (26,2%)	N.S.

4.1.2. Obtención y preparación del injerto. Tipos de solución de preservación

En todos los casos se realizó una técnica de extracción estándar utilizando para la perfusión del injerto solución de Wisconsin en 53 donantes (44,9%) y de Celsior en 65 (55,1%). La solución utilizada según los grupos de análisis se refleja en la tabla XVIII.

TABLA XVIII.- Solución de preservación utilizada en los diferentes grupos.

	Trombosis venosa n= 15	No trombosis venosa n= 103	p
Wisconsin/ Celsior	5/10 (33,3%/66,7%)	48/55 (46,6%/53,4%)	N.S.

La preparación del injerto pancreático en banco fue en todos los casos mediante un injerto arterial en “Y” invertida de arteria ilíaca que se anastomosó a la arteria esplénica y a la arteria mesentérica superior del donante. Se liberó un segmento de vena porta suficiente para efectuar la anastomosis venosa directa, sin necesidad de injerto venoso en todas las ocasiones.

Un injerto presentaba un páncreas anular, en el cual no se realizó ninguna modificación en la preparación del mismo, no evidenciándose trombosis vascular después de su implante.

4.1.3. Variables de los receptores

4.1.3.1. Edad, sexo, IMC y meses de diabetes pretrasplante de los receptores

La edad, IMC, años de diabetes y meses en diálisis antes del trasplante, fueron similares en ambos grupos (Tabla XIX). En el grupo en que se produjo trombosis venosa se observó un porcentaje superior de mujeres de forma estadísticamente significativa.

TABLA XIX.- Edad, sexo, IMC y periodo de diabetes pretrasplante.

	Muestra	Trombosis venosa n= 15	No trombosis venosa n= 103	p
Edad (años)	37,9± 7,8 (25-66)	36,4± 6,0 (25-47)	38,2± 8,0 (25-66)	N.S.
Sexo (V/M)	68/50 (57,6%/42,4%)	5/10 (33,3%/66,7%)	63/40 (61,2%/38,8%)	0,04
IMC (Kg/m ²)	23,7± 3,9 (16,7-40,2)	24,1± 6,1 (18,8-40,2)	23,7± 3,5 (16,7-34,1)	N.S.
Años diabetes	23,2± 7,2 (8-48)	20,3± 6,4 (9-32)	23,6± 7,2 (8-48)	N.S.
Meses diálisis	21,8± 17,7 (0-137)	22,3± 16,4 (0-58)	21,7± 18,1 (0-137)	N.S.

4.1.3.2. Diálisis previa, HTA, cardiopatía y tipo de trasplante realizado

No hubo diferencias en cuanto a la hemodiálisis o diálisis peritoneal previa, ni en el porcentaje de pacientes en prediálisis que se trasplantaron. En el grupo que presentó trombosis venosa había un menor porcentaje de hipertensión arterial de forma estadísticamente significativa. La existencia de cardiopatía isquémica y el tipo de trasplante realizado no mostraron diferencias.

TABLA XX.- Características pretrasplante de los receptores: Tipo de diálisis, incidencia de HTA y cardiopatía y tipo de trasplante.

	Muestra n=118	Trombosis venosa n= 15	No trombosis venosa n= 103	p
Hemodiálisis previa	73 (61,9%)	10 (66,7%)	63 (61,2%)	N.S.
Diálisis peritoneal previa	38 (32,2%)	6 (40%)	32 (31,1%)	N.S.
Tx en prediálisis	5 (4,2%)	0	5 (4,9%)	N.S.
HTA pretrasplante	109 (92,4%)	11 (73,3%)	98 (95,1%)	0,01
Cardiopatía isquémica	46 (39%)	4 (26,7%)	42 (40,8%)	N.S.
Tipo de trasplante realizado	109 TPRS 7 retrasplantes 2 TPDR	14 TPRS 0 retrasplantes 1 TPDR	95 TPRS 7 retrasplantes 1 TPDR	N.S.

4.1.3.3. Hemoglobina, función renal y pancreática preoperatoria

El estudio preoperatorio de laboratorio de los receptores en cuanto a cifras de creatinina, hemoglobina, glucosa y péptido “C” fue similar en ambos grupos (Tabla XXI).

TABLA XXI.- Datos de laboratorio de los receptores.

	Muestra	Trombosis venosa n= 15	No trombosis venosa n= 103	P
Cretinina (mg/dl)	6,8± 2,8 (0,9-14)	6,9± 2,6 (0,9-10,7)	6,8± 2,8 (1-14)	N.S.
Hb (g/dl)	12,8± 1,6 (8-18,3)	12,8± 1,2 (11,1-14,6)	12,8± 1,7 (8-18,3)	N.S.
Glucemia (mg/dl)	219,2± 133,7 (32-605)	188,1± 121 (52-450)	223,1± 135,3 (32-605)	N.S.
Péptido “C” <0,5	118 (100%)	15 (100%)	103 (100%)	N.S.

4.1.4. Descripción del tiempo perioperatorio

4.1.4.1. Técnica de implante. Derivación venosa y exocrina del páncreas.

Todos los trasplantes se realizaron en posición intraperitoneal en la fosa ilíaca derecha. En todos los casos la anastomosis arterial se realizó mediante un injerto en “Y” invertida de arteria ilíaca común del donante, suturado a la arteria esplénica y a la arteria mesentérica superior del injerto, por un lado, y a la arteria ilíaca del receptor por el otro.

La anastomosis venosa se realizó a la vena ilíaca común en 30 casos (25,4%) y al extremo distal de la vena cava inferior en 88 (74,6%).

La derivación de la secreción exocrina se realizó a la vejiga urinaria en 66 ocasiones (55,9%) y al intestino delgado, a nivel ileal en 52 (44,1%).

La incidencia de trombosis según la derivación venosa y exocrina realizada se refleja en las tablas XXII y XXIII.

TABLA XXII.- Incidencia de trombosis venosa según la derivación venosa: vena cava o vena ilíaca común del receptor.

Derivación venosa	Trombosis venosa N= 15	No trombosis venosa n= 103	P
Porto-ilíaca	6 (20%)	24 (80%)	N.S.
Porto-cava	9 (10,2%)	79 (89,8%)	

TABLA XXIII.- Incidencia de trombosis venosa según la derivación vesical o entérica.

Derivación exocrina	Trombosis venosa n= 15	No trombosis venosa n= 103	P
Derivación vesical	12 (18,2%)	54 (81,8%)	0,03
Derivación intestinal	3 (5,8%)	49 (94,2%)	

La incidencia de trombosis venosa fue significativamente mayor cuando se utilizó la derivación vesical (Tabla XXIII).

Si seleccionamos únicamente los casos con derivación venosa al extremo distal de la vena cava (n= 88 casos), seguimos observando un aumento de la incidencia de trombosis al asociar una derivación exocrina vesical (Tabla XXIV).

TABLA XXIV.- Incidencia de trombosis venosa en la derivación porto-cava según la derivación realizada a la vejiga urinaria o al intestino.

Porto-cava n= 88	Trombosis venosa	No trombosis venosa	P
Derivación vesical	7 (17,1%)	34 (82,9%)	0,05
Derivación intestinal	2 (4,3%)	45 (97,5%)	

4.1.4.2. Duración de la intervención. Tiempos de isquemia

Los tiempos de isquemia fría pancreática, caliente y fría renal fueron similares en los dos grupos (Tabla XXV).

TABLA XXV.- Tiempos de isquemia fría y caliente pancreática y fría renal.

	Muestra	Trombosis venosa n= 15	No trombosis venosa n= 103	P
Tiempo de isquemia fría (minutos)	523,7± 100,2 (255-750)	546,5± 97,5 (350-675)	520,3± 100,6 (255-750)	N.S.
Tiempo de isquemia caliente (minutos)	75,0± 19,6 (40-135)	68,5± 21,3 (40-100)	75,6± 19,4 (45-135)	N.S.
Tiempo de isquemia renal (minutos)	809,7± 135,6 (420-1260)	825,0± 163,2 (615-1260)	807,6± 132,2 (420-1140)	N.S.

Se ha comparado en ambos grupos el tiempo de isquemia fría pancreática de hasta 8 horas y por encima de este periodo, sin observar diferencia significativa, aunque se demuestra una tendencia en el grupo de trombosis a unos tiempos superiores.

TABLA XXVI.- Tiempo de isquemia fría mayor y menor de 8 horas.

	Trombosis venosa n= 15	No trombosis venosa N= 103	P
Tiempo de isquemia fría ≤ 8 horas	4 (26,7%)	41 (39,6%)	N.S.
Tiempo de isquemia fría > 8 horas	11 (73,3%)	62 (60,4%)	

4.1.4.3. Anticoagulación postoperatoria

Se empleó la heparinización por vía intravenosa en 12 trasplantes (10,2%), y en los demás se pautó heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea como profilaxis de trombosis venosa profunda, sin buscar efecto anticoagulante preventivo de la trombosis del injerto.

Se utilizó dextrano de bajo peso molecular en 34 casos (28,8%).

TABLA XXVII.- Influencia de la heparinización i.v. en la trombosis venosa.

	Trombosis venosa N= 15	No trombosis venosa n= 103	P
Heparinización i.v.	2 (13,3%)	10 (9,7%)	N.S.

TABLA XXVIII.- Influencia del empleo de dextrano en la trombosis venosa.

	Trombosis venosa n= 15	No trombosis venosa n= 103	P
Empleo de dextrano	1 (6,7%)	33 (32%)	0,03

4.1.5. Evolución post-trasplante pancreático

4.1.5.1. Estancia media hospitalaria, seguimiento y supervivencia del paciente y del injerto

En la siguiente tabla (Tabla XXIX) se reflejan la estancia media hospitalaria, el seguimiento medio del injerto y del paciente en los casos que presentaron una trombosis venosa y en el resto. En esta tabla se utiliza la mediana como medida debido a que una trombosis se resolvió de forma intraoperatoria, sin precisar la transplantomía del injerto como ocurrió en el resto, estando este injerto funcionando en la actualidad.

TABLA XXIX.- Estancia hospitalaria y tiempo de seguimiento del enfermo e injerto pancreático.

	Muestra	Trombosis venosa n= 15	No trombosis venosa n= 103	P
Estancia hospitalaria (días)	33,9± 22,5 (13-173)	38,4± 38,2 (18-173)	33,3± 28,1 (13-170)	N.S.
Seguimiento del paciente (meses)	40,1± 32,8 (0,3-169)	21,7± 21,4 rango (0,93-90) mediana: 19	42,8± 33,4 rango (0,3-169) mediana: 37	0,01
Seguimiento del injerto (meses)	34,5± 34,4 (0,03-169)	6,2± 23,1 (0,03-90) mediana: 0,23	38,6± 33,9 (0,03-169) mediana: 31	0,001

TABLA XXX.- Supervivencia global del paciente y del injerto.

Supervivencia del paciente (%)	94,9% (6 éxitos)
Supervivencia del injerto (%)	74,6% (30 pérdidas)

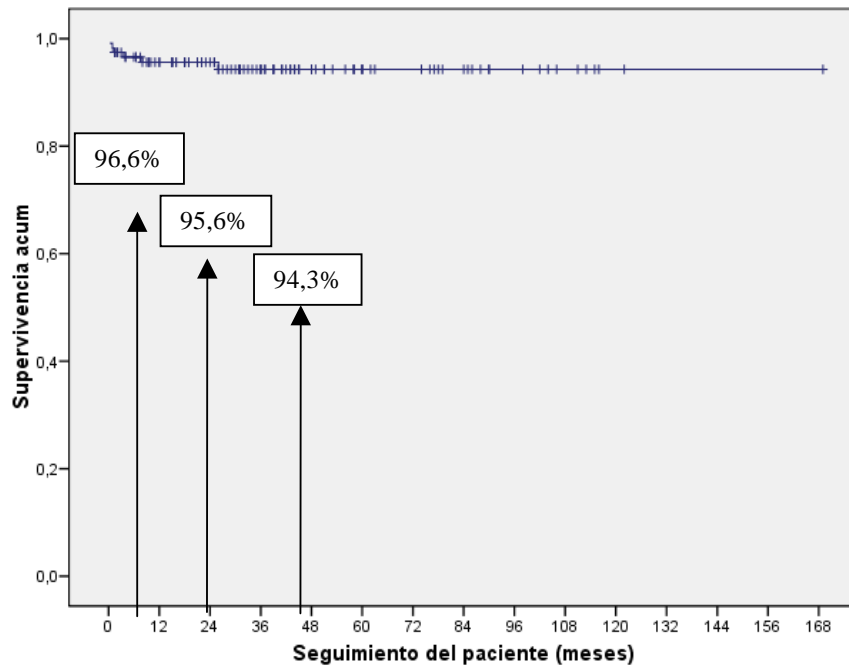


Figura 17. Supervivencia actuarial del paciente.

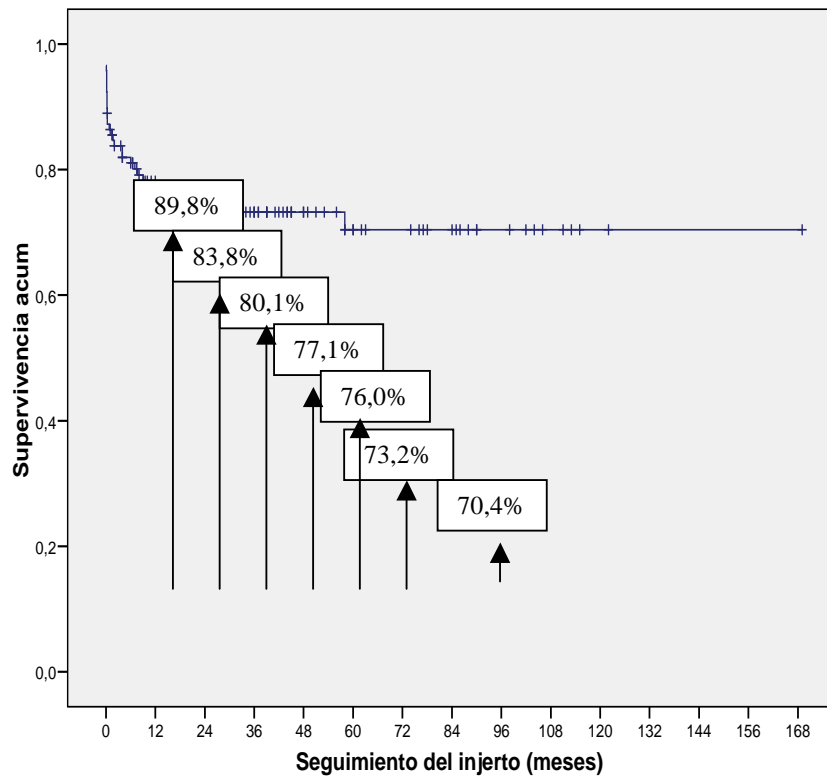


Figura 18. Supervivencia actuarial del injerto.

TABLA XXXI.- Supervivencia global del paciente y del injerto en los dos grupos.

	Trombosis venosa n= 15	No trombosis venosa n= 103	P
Supervivencia del paciente (%)	93,3% (1 éxitus)	95,1% (5 éxitus)	N.S.
Supervivencia del injerto (%)	6,7% (14 pérdidas)	84,5% (16 pérdidas)	0,001

TABLA XXXII.- Supervivencia media del paciente y del injerto en los dos grupos.

	Trombosis venosa n= 15	No trombosis venosa n= 103	L-R
Supervivencia media del paciente (meses)	84,0± 5,7	160,2± 3,8	N.S.
Supervivencia media del injerto (meses)	6,2± 5,7	138,3± 7,2	0,001

En las siguientes figuras 19 y 20 se representan las curvas de supervivencia actuarial del paciente y del injerto según la existencia o no de trombosis venosa.

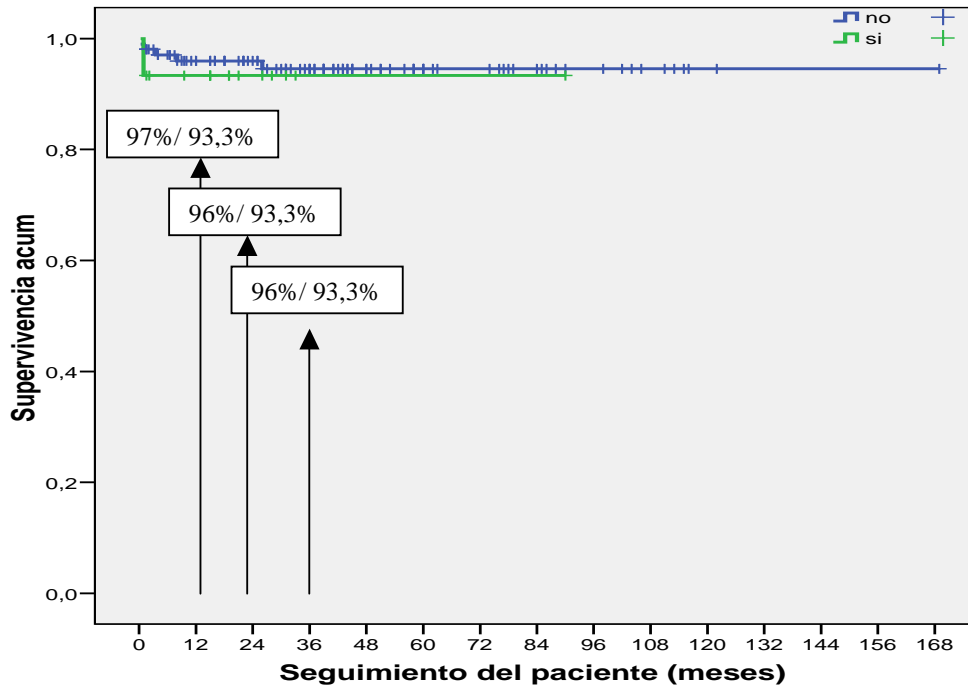


Figura 19.- Supervivencia actuarial del paciente en función de la existencia de trombosis venosa.

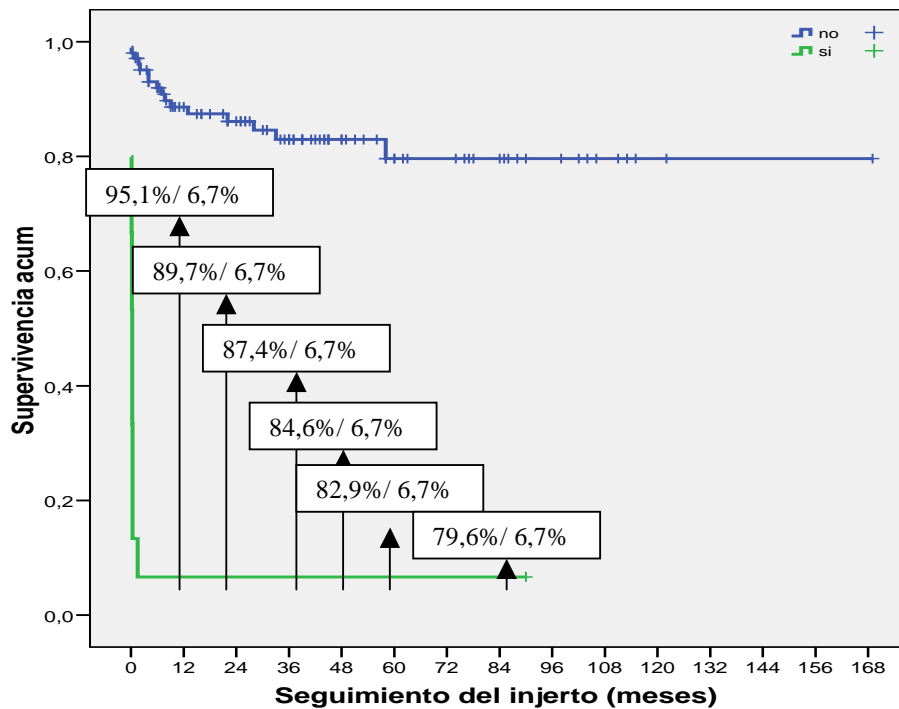


Figura 20.- Supervivencia actuarial del injerto en función de la existencia de trombosis venosa.

Se han analizado los injertos funcionantes según la edad de los donantes hasta 40 o más años. Se demuestra una diferencia estadísticamente significativa con un mayor porcentaje de injertos no funcionantes por encima de los 40 años del donante. Estos datos se reflejan en la tabla XXXIII.

TABLA XXXIII.- Supervivencia del injerto en función de la edad del donante.

	Injertos funcionantes n= 88	Injertos no funcionantes n= 30	P
Edad (años) 0-40	83 (77,6%)	24 (22,4%)	0,03
Edad (años) 41-45	5 (45,5%)	6 (54,5%)	

4.1.5.2. Mortalidad post-trasplante pancreático

Durante el periodo de seguimiento se produjeron 6 éxitos. Las causas fueron las siguientes:

- Trombosis venosa pancreática (1). Esta paciente presentó una trombosis venosa del injerto que requirió una trasplantectomía, a pesar de la cual desarrolló un cuadro de insuficiencia respiratoria y fallo multiorgánico. Tras su tratamiento intensivo y sin conseguir respuesta favorable se produjo el éxito.
- Tromboembolismo pulmonar masivo (1). Durante su estancia hospitalaria en la Unidad de Diálisis, en el postoperatorio inmediato, desarrolló un cuadro de insuficiencia respiratoria que requirió el traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos y ventilación mecánica. El curso posterior fue desfavorable produciéndose el éxito.
- Pancreatitis y Aspergilosis sobre el injerto pancreático (1). Tras un trasplante simultáneo de páncreas y riñón, con derivación pancreática intestinal y endocrina a la vena ilíaca común, se produjo en el postoperatorio inmediato un cuadro de pancreatitis aguda necrotizante. Fue preciso practicar una trasplantectomía del injerto pancreático, manteniéndose un cuadro clínico de sepsis y fallo multiorgánico que provocó el fallecimiento del paciente.
- Fístula anastomótica tras derivación intestinal (1). Este paciente recibió un trasplante simultáneo de páncreas y de riñón con derivación exocrina pancreática intestinal. Tras el trasplante se produjo una fístula anastomótica, que requirió de una reintervención quirúrgica por un cuadro clínico de sepsis y que precisó de tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos. A pesar de estos cuidados intensivos, la evolución fue desfavorable con fallo multiorgánico, falleciendo el enfermo con el injerto funcionando.
- Hemorragia masiva tras pancreatitis y erosión de injerto iliaco (1). En el curso postoperatorio inmediato fue precisa una reintervención por hemorragia del injerto y pancreatitis hasta en 3 ocasiones. Estando el paciente en la planta de hospitalización, sufrió una hemorragia masiva por erosión secundaria a la pancreatitis del injerto arterial en “Y” invertida de arteria ilíaca común.

- ACVA (1). Superado el postoperatorio y con un funcionamiento normal de ambos injertos, renal y pancreático, estando el paciente en su domicilio sufrió un cuadro de ACVA que le provocó el fallecimiento.

El tiempo transcurrido entre el trasplante y el éxitus se refleja en la tabla XXXIV, sin demostrar diferencias significativas.

TABLA XXXIV.- Tiempo entre el trasplante y el éxitus en los dos grupos.

	Muestra	Trombosis venosa n= 15	No trombosis venosa n= 103	p
Tiempo trasplante-éxitus (meses)	6,9± 10,6 (0,3-28,0)	0,9	8,1± 11,4 (0,3-28,0)	N.S.

4.1.5.3. Inmunosupresión

Se siguió en todos los casos el protocolo de inmunosupresión del Hospital 12 de Octubre, señalando en la tabla XXXV las diferentes pautas. No hubo diferencias significativas en los dos grupos de estudio.

TABLA XXXV.- Pautas de inmunosupresión.

	Muestra	Trombosis venosa n= 15	No trombosis venosa n= 103	p
Tacrolimus/ CyA	115 (97,5%)/ 3 (2,5%)	14 (93,3%)/ 1 (6,7%)	101 (98,1%)/ 2 (1,9%)	N.S.
Azatioprina/ Micofenolato-mofetil	69 (58,5%)/ 49 (41,5%)	11 (73,3%)/ 4 (26,7%)	58 (56,3%)/ 45 (43,7%)	N.S.
Timoglobulina/ Basiliximab	110 (93,2%)/ 8 (6,8%)	14 (93,3%)/ 1 (6,7%)	96 (93,2%)/ 7 (6,8%)	N.S.

La CyA se utilizó únicamente en los 3 primeros trasplantes. Los casos en que se pautó azatioprina, ésta se sustituyó por micofenolato mofetilo en las revisiones en consulta en un periodo no inferior a los 2 meses. Solamente se dejó de usar la timoglobulina como terapia de inducción cuando los receptores mostraron reacción alérgica a la misma. La pauta de esteroides fue la misma en todos los casos según el protocolo.

4.1.5.4. Análisis de los parámetros de laboratorio

Las cifras de hemoglobina, glucosa y creatinina al alta hospitalaria, 1, 3, 6, 12 meses y en la última revisión de los pacientes se reflejan en las tablas XXXVI, XXXVII y XXXVIII. Al alta y al mes siguiente los pacientes que habían presentado una trombosis tenían unas cifras de hemoglobina inferiores. Además, al haberse perdido el páncreas en todos los casos menos en uno al presentar una trombosis, el control glucémico era peor durante todo el seguimiento de forma significativa. Los pacientes con trombosis también tenían cifras más elevadas de creatinina al alta, a los 3 meses y en la última revisión de forma significativa.

TABLA XXXVI.- Cifras de hemoglobina durante el seguimiento.

Hb	Alta	1 m	3m	6m	12m	Ult. Revisión
Muestra	11,3± 1,3 (6,6-15)	11,8± 1,5 (8,2-17,4)	13,5± 1,9 (8,9-18,9)	14,0± 1,8 (10,1-19)	14,3± 1,8 (9,9-19,2)	13,8± 2,1 (8,0-19,0)
Trombosis venosa N= 15	10,5± 1,5 (6,6-12,7)	11,1± 1,3 (9,2-13,8)	13,4± 2,3 (9,1-18)	13,5± 1,6 (10,7-17)	14,0± 1,1 (12-15,1)	13,5± 2,2 (9,1-15,5)
No trombosis venosa n= 103	11,4± 1,3 (8,2-15)	11,9± 1,5 (8,2-17,4)	13,5± 1,9 (8,9-18,9)	14,1± 1,8 (10,1-19)	14,3± 1,9 (9,9-19,2)	13,9± 2,1 (8-19)
P	0,01	0,06	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

TABLA XXXVII.- Cifras de glucemia durante el seguimiento.

Glucosa	Alta	1 m	3m	6m	12m	Ult. Revisión
Muestra	112± 73 (61-547)	111± 62 (65-547)	113± 76 (58-528)	118± 74 (65-408)	114± 63 (63-392)	112± 58 (52-353)
Trombosis venosa n= 15	204± 130 (66-478)	176± 97 (82-388)	178± 109 (66-367)	192± 104 (82-375)	195± 87 (77-338)	144± 73 (55-284)
No trombosis venosa nN= 103	100± 52 (61-547)	102± 51 (65-547)	104± 66 (58-528)	109± 64 (65-408)	104± 52 (63-392)	108± 55 (52-353)
P	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,03

TABLA XXXVIII.- Cifras de creatinina durante el seguimiento.

Creatinina	Alta	1 m	3m	6m	12m	Ult. Revisión
Muestra	1,5± 1,0 (0,5-8,0)	1,4± 0,9 (0,5-6,9)	1,2± 0,8 (0,7-8,6)	1,2± 0,5 (0,4-5,9)	1,2± 0,4 (0,6-4,0)	1,6± 1,4 (0,4-9,4)
Trombosis venosa n= 15	2,1± 2,2 (0,8-8,0)	1,6± 1,5 (0,6-6,9)	1,7± 2,0 (0,7-8,6)	1,5± 1,3 (0,6-5,9)	1,0± 0,2 (0,7-1,5)	2,3± 2,6 (0,8-8,6)
No trombosis venosa n= 103	1,4± 0,6 (0,5-5,1)	1,3± 0,7 (0,5-5,7)	1,2± 0,4 (0,5-3,3)	1,2± 0,3 (0,4-3,0)	1,2± 0,5 (0,6-4,0)	1,5± 1,1 (0,4-9,4)
P	0,01	N.S.	0,04	N.S.	N.S.	0,03

4.1.6. Complicaciones quirúrgicas. Causas de reintervención.

4.1.6.1. Vasculares: arteriales y venosas

En la tabla XXXIX se reflejan las trombosis ocurridas, el tiempo transcurrido desde el trasplante a las mismas y el tratamiento realizado.

TABLA XXXIX.- Trombosis del injerto pancreático.

Trombosis	Número	Tiempo Tx-trombosis (días)	Tratamiento realizado
Arteriales	2	5,5± 6,3 (1-10)	100% Trasplantectomía (2)
Venosas	15	7,9± 10,3 (0,6-43)	93,3% Trasplantectomía (14) 6,6% Trombectomía intraoperatoria (1)

En el grupo de trombosis venosa, lógicamente están reflejadas todas las trombosis venosas y además en un paciente se desarrolló una trombosis arterial. En el otro grupo se incluye a un paciente que desarrolló una trombosis arterial sin venosa asociada y que también evolucionó hacia la pérdida del injerto. Sólomente una trombosis venosa se pudo resolver de forma intraoperatoria, al diagnosticarse después de realizar la hemostasia por sangrado del implante, teniendo que realizar la transplantectomía del injerto en el resto. En las 2 siguientes figuras se muestra un injerto explantado por una trombosis venosa (Figura 21) y el aspecto del abdomen en una paciente que presentaba una trombosis venosa con un aumento de la circulación colateral superficial abdominal (Figura 22).



Figura 21. Injerto explantado con trombosis venosa.



Figura 22. Paciente con trombosis venosa pancreática.
Circulación colateral abdominal.

4.1.6.2. Infecciones quirúrgicas

En la tabla XL se recogen la tasa de infecciones y las principales causas de las mismas durante el periodo postoperatorio. Solamente la tasa de infección de la herida quirúrgica fue superior en el grupo de trombosis venosa, reflejando el mayor porcentaje de reintervenciones en este grupo.

Fue precisa una reintervención por absceso en 12 casos, que son el 38,7% de los que presentaron una infección intraabdominal. Se perdieron 4 injertos por absceso (3,4% del total).

TABLA XL.- Infecciones ocurridas en el periodo postoperatorio.

	Infecciones	CMV	Pulmonar	Herida	Catéter	Intra-abdominal	ITU
Muestra	88 (74,6%)	21 (17,8%)	9 (7,6%)	19 (16,1%)	20 (16,9%)	31 (26,3%)	59 (50%)
Trombosis venosa n= 15	13 (86,7%)	1 (6,7%)	2 (13,3%)	6 (40%)	2 (13,3%)	5 (33,3%)	7 (46,7%)
No trombosis venosa n= 103	75 (72,8%)	20 (19,4%)	7 (6,8%)	13 (12,6%)	18 (17,5%)	26 (25,2%)	52 (50,5%)
P	N.S.	N.S.	N.S.	0,01	N.S.	N.S.	N.S.

En dos pacientes, que no presentaron trombosis venosa, se diagnosticó una infección por “mucor” que precisaron de una resección pulmonar atípica en 1 y de una maxilectomía en el otro. Estos dos pacientes presentaron 3 episodios de rechazo agudo renal cada uno, corticorresistentes, que precisaron tratamiento con OKT3 y el cambio de CyA a tacrolimus en uno de ellos. Los dos continúan con buena función pancreática, habiéndose perdido la función renal en uno.

Se analizaron las incidencias de infecciones intraabdominales, reintervenciones quirúrgicas y de trasplantectomía en función de si se había realizado diálisis peritoneal previa al trasplante. Los resultados se muestran en la tabla XLI.

TABLA XLI.- Infecciones intraabdominales, trasplantectomía y reintervenciones quirúrgicas en función de la diálisis peritoneal previa.

	Diálisis peritoneal	No diálisis peritoneal	P
Infección intraabdominal	12/38 (31,6%)	19/80 (23,8%)	N.S.
Trasplantectomía	10/38 (26,3%)	11/80 (13,8%)	0,08
Reintervenciones quirúrgicas	17/38 (44,7%)	23/80 (28,8%)	0,06

4.1.6.3. Fístulas duodenales

La existencia de fístula de la anastomosis exocrina pancreática se evidenció en 9 casos (7,6%), todos ellos dentro del grupo en que no hubo trombosis venosa. De éstas, 4 correspondían a una anastomosis intestinal (4/52; 7,6%) y 5 a una vesical (5/66; 7,5%) sin diferencia estadísticamente significativa. En 7 ocasiones fue precisa una reintervención quirúrgica, siendo así en las 4 intestinales y en 3 vesicales (60%), sin diferencia significativa.

Las fístulas intestinales correspondían en 2 casos al cierre duodenal distal, practicándose una sutura, conversión a “Y” de Roux e ileostomía. En un caso la fístula era del cierre duodenal proximal, tratándose mediante sutura e ileostomía. El otro caso presentó una fístula a nivel de la anastomosis que en principio se resolvió de forma espontánea, precisando con posterioridad una punción de una colección abdominal y a continuación, una reintervención debido a una perforación yeyunal causada por el catéter de punción. Dos de las fístulas vesicales, que se comprobaron mediante una TAC con contraste como fuga a nivel de la anastomosis, se resolvieron de forma conservadora. En otro caso se objetivó, en el curso de una reintervención por evisceración tras una trasplantectomía por una trombosis arterial, una fístula a nivel de la anastomosis duodeno-vesical, practicando una sutura vesical. Una paciente en la que en principio se había realizado una derivación vesical, presentó una fístula tras la conversión a una derivación intestinal, localizándose en el extremo proximal del duodeno, requiriendo para su resolución de una ileostomía además de una trasplantectomía. El otro caso en que se objetivó una fístula tras una derivación vesical, correspondía a un injerto con un páncreas anular, realizándose una conversión a una “Y” de Roux y dos nuevas reintervenciones debido a una perforación duodenal proximal, sobre la que se realizó sutura y parche seroso sobre el duodeno.

Además se han analizado las fístulas duodenales en función de la inmunosupresión inicial, demostrando una mayor incidencia de éstas cuando se pautó de inicio micofenolato mofetilo. Los resultados se muestran en la tabla XLII.

TABLA XLII.- Fístulas duodenales en función de la inmunosupresión inicial.

	Fístula anastomosis pancreática	No fístula anastomosis pancreática	P
MMF	7 (14,3%)	42 (85,7%)	0,02
AZA	2 (2,9%)	67 (97,1%)	

4.1.6.4. Pancreatitis del injerto

Durante el seguimiento ocurrieron uno o más episodios de pancreatitis en 37 enfermos (31,4%). La derivación vesical se había realizado en 27 (40,9%) e intestinal en los 10 (19,2%) restantes, siendo este aumento significativo ($p < 0,01$) en el caso de derivación a la vejiga. Las reintervenciones por pancreatitis se realizaron en 5 casos: 4 de derivación intestinal y 1 de vesical, sin diferencia estadística.

En dos casos de pancreatitis se había producido una trombosis venosa, uno fue una pancreatitis por reflujo urinario en el injerto que se resolvió la trombosis de forma intraoperatoria, el otro presentaba una pancreatitis asociada a la trombosis venosa. El resto de las pancreatitis sucedieron en injertos que no habían presentado trombosis (35/103; 34%). En la tabla XLIII se reflejan los casos de pancreatitis en función de la derivación exocrina, teniendo en cuenta únicamente los injertos que no habían presentado trombosis venosa.

TABLA XLIII.- Pancreatitis del injerto en los casos que no presentaron trombosis venosa.

	Derivación vesical n= 54	Derivación intestinal n= 49	P
Pancreatitis	25 (46,3%)	10 (20,41%)	0,005
Reintervenciones por pancreatitis	1 (4%)	4 (40%)	0,01

Las pérdidas de injerto por pancreatitis fueron 3: 2 en derivación intestinal y 1 en vesical, siendo esta pérdida debida a reflujo urinario. En la figura 23 se observa un injerto pancreático explantado a causa de una pancreatitis.

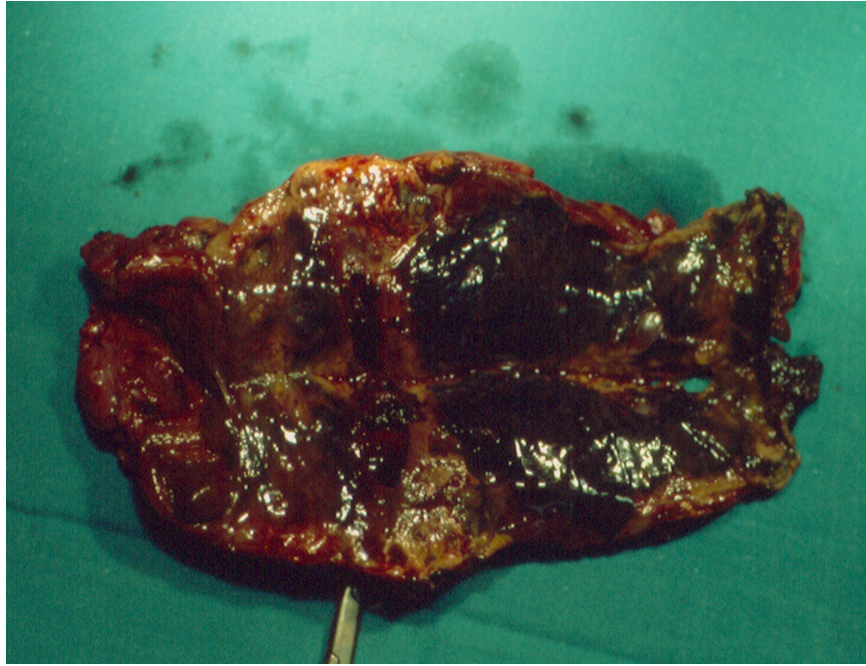


Figura 23.- Injerto pancreático explantado por pancreatitis aguda.

4.1.6.5. Pseudoquistes

Se observaron 3 casos de pseudoquiste en el injerto, ninguno de ellos asociado a trombosis venosa. Uno de ellos evolucionó a un absceso pancreático que requirió de una trasplantectomía, otro injerto también se perdió debido a pancreatitis por reflujo urinario y el tercero presentó una evolución favorable con resolución progresiva.

4.1.6.6. Fístulas pancreáticas

Se registraron dos casos de fístula pancreática, excluyendo las fístulas duodenales, siendo los dos casos en derivación intestinal y sin trombosis venosa. Una se resolvió de forma conservadora y en el otro caso falleció el paciente por un fracaso multiorgánico con el injerto funcionante.

4.1.6.7. Hemorragia

En el curso postoperatorio inmediato 22 enfermos (18,6%) presentaron hemorragias. Los trasplantes que precisaron reintervención por este motivo fueron 14 (63,6%), realizándose trasplantectomía para el control de la hemorragia en 1, mientras que otro paciente falleció por una hemorragia masiva debida a una placa de esteatonecrosis sobre el injerto arterial en “Y” (ninguno de estos dos casos presentaba una trombosis venosa asociada). En la tabla XLIV se puede observar la tasa de hemorragia y reintervención por este motivo en función de la heparinización por vía intravenosa.

TABLA XLIV.- Hemorragia en función de la heparinización intravenosa.

	Heparinización	No heparinización	P
Hemorragia	5/12 (41,7%)	17/106 (16%)	< 0,05
Reintervención por hemorragia	3/12 (25%)	11/106 (10,4%)	N.S.

Además se analizó la existencia de hemorragia según presentaban o no trombosis venosa.

TABLA XLV.- Incidencia de hemorragia y reintervención.

	Trombosis venosa n= 15	No trombosis venosa n= 103	P
Hemorragia	4 (26,7%)	18 (17,5%)	N.S.
Reintervención por hemorragia	2 (50%)	12 (66,7%)	N.S.

4.1.6.8. Causas de pérdida del injerto

En la tabla XLVI se reflejan el número y las causas de pérdida de los injertos.

TABLA XLVI.- Causas de pérdida de injerto.

Trombosis	Hemorragia	Absceso	Pancreatitis	Rechazo	Total
15 (12,7%)	1 (0,8%)	4 (3,4%)	3 (2,5%)	7 (5,9%)	30

En los injertos pancreáticos que se perdieron por absceso se evidenció una fístula anastomótica en uno de ellos.

La trombosis venosa fue la causa de pérdida del injerto en 14 casos (93,3%) asociándose en 1 una trombosis arterial. En la tabla XLVII se reflejan las causas de pérdida del injerto en el grupo en el que no hubo una trombosis venosa.

TABLA XLVII.- Causas de pérdida de injerto en el grupo sin trombosis venosa.

Trombosis arterial	Hemorragia	Absceso	Pancreatitis	Rechazo	Total
1 (1%)	1 (1%)	4 (3,9%)	3 (2,9%)	7 (6,8%)	16

4.1.6.9. Complicaciones urológicas

Las complicaciones urológicas ocurrieron en 32 enfermos, que corresponden al 27,1% del total y el 48,5% de los derivados a la vejiga urinaria. En todos los trasplantes con esta complicación se había realizado una derivación exocrina vesical, y todos presentaban infecciones urinarias de repetición. La presencia de hematuria intermitente pasado el periodo postoperatorio ocurrió en 7 casos (10,6%). En 27 enfermos (40,9%) se observó pancreatitis por reflujo urinario que requirió sondaje vesical. Dos de estos pacientes habían presentado una trombosis venosa del injerto, uno fue el caso con resolución intraoperatoria que en el seguimiento evolucionó con ITUs de repetición, pancreatitis por reflujo y hematuria y el otro presentaba ITUs de repetición tras la trasplantectomía.

En el grupo que no habían presentado trombosis venosa, las complicaciones urológicas se observaron en 30 trasplantes. La presencia de hematuria intermitente pasado el periodo postoperatorio ocurrió en 6 casos. En 26 enfermos se observaron pancreatitis por reflujo urinario que requirieron sondaje vesical. En 5 pacientes se produjeron litiasis vesicales que precisaron de litotricia endoscópica para su resolución.

4.1.6.10. Conversión de derivación

La conversión de una derivación duodeno-vesical a duodeno-entérica fue precisa en 8 casos (12,1% de las derivaciones vesicales). El caso que presentó trombosis venosa del injerto con resolución intraoperatoria precisó de una conversión de derivación por ITUs de repetición, hematuria y pancreatitis por reflujo. Las causas que motivaron la conversión de derivación en los pacientes que no presentaron trombosis venosa fueron:

- Fístula duodeno-vesical, en 1 caso con un injerto con páncreas anular (Figura 24).
- Episodios de hiperamilasemia con pancreatitis por reflujo e ITUs de repetición, en 7 casos (85,7%). En uno de ellos se asociaba una uretritis química.

Esta conversión se realizó en un periodo de tiempo de $29,3 \pm 30,6$ meses (1-91). Tras la conversión la supervivencia de los pacientes ha sido del 100%, perdiendo el injerto un enfermo a causa de una fístula duodeno-entérica teniendo que realizar una trasplantectomía.



Figura 24.- Injerto con páncreas anular.

4.1.6.11. Rechazo agudo y crónico

Los 3 primeros trasplantes realizados en nuestro Hospital se inmunosuprimieron con ciclosporina A como anticalcineurínico. Los 3 presentaron al menos un episodio de rechazo agudo renal, sin pancreático asociado, 2 de los injertos pancreáticos funcionan correctamente en el seguimiento a largo plazo y el tercero se perdió a causa de una trombosis venosa del injerto. En 15 trasplantes (12,7%) se produjo al menos un episodio de rechazo agudo pancreático (12,7%), todos ellos en el grupo que no presentó una trombosis venosa, siendo 3 de ellos resistentes al tratamiento con corticoides. Estos 3 injertos que

presentaron un rechazo corticorresistente perdieron su función a largo plazo debido a un rechazo crónico. En total en 7 casos (5,9%) se observó la evolución a rechazo crónico, habiendo presentado todos al menos un episodio de rechazo agudo, perdiéndose el páncreas por este motivo.

4.1.6.12. Retrasplante

Se realizaron 7 retrasplantes pancreáticos (5,9% del total), todos ellos con un injerto renal previo funcionante. El tiempo transcurrido entre el trasplante y el retrasplante fue de $29,7 \pm 10,7$ meses (rango: 15-48). Las causas que motivaron la pérdida del primer injerto se reflejan en la tabla XLVIII.

TABLA XLVIII.- Causas de pérdida del injerto previas a los retrasplantes.

Trombosis	Hemorragia	Absceso	Pancreatitis
4 (57,1%)	1 (14,2%)	1 (14,2%)	1 (14,2%)

La supervivencia de los pacientes tras el retrasplante fue del 100% y la del injerto se refleja en la figura 25. Se perdieron dos injertos tras el retrasplante, uno de ellos en el grupo de trombosis venosa previa, por un rechazo crónico y el otro, retrasplantado a causa de hemorragia del primer injerto, debido a una pancreatitis sobre el injerto.

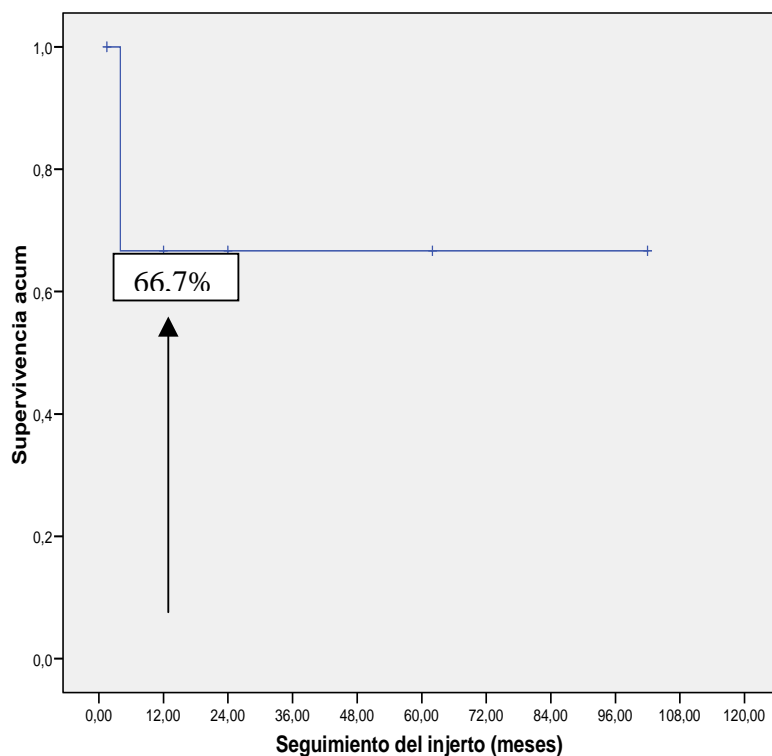


Figura 25.- Supervivencia actuarial del injerto en los trasplantes.

4.1.6.13. Intervenciones quirúrgicas postrasplante

Durante el seguimiento y tras el postoperatorio, 29 pacientes (24,5%) requirieron al menos una intervención quirúrgica postrasplante. El tipo de reintervenciones se refleja en las tablas XLIX y L.

TABLA XLIX.- Intervenciones quirúrgicas postrasplante.

Amputaciones distales	Bypass vascular	Cataratas	Desprendimiento retina	Colectomía	Colecistectomía
5	1	1	1	1	4

Además de las intervenciones propias de la evolución de la diabetes, una paciente precisó de una colectomía por un estreñimiento refractario al tratamiento médico con megacolon asociado. Esta paciente posteriormente presentó una fístula anastomótica que requirió de varias reintervenciones. Las colecistectomías se realizaron por cuadros clínicos

compatibles con cólicos biliares por colelitiasis, asociándose en un paciente una colecistitis aguda.

TABLA L.- Intervenciones quirúrgicas durante el seguimiento.

Litotricia vesical	Estenosis uretral	Hemitiroidectomía	Hernioplastia	Eventroplastia	Obstrucción intestinal
5	2	1	1	3	5

En la tabla L se pueden observar las complicaciones postrasplante a largo plazo que precisaron reintervención, como son las litiasis vesicales y las estenosis uretrales en casos de derivación vesical. Una estenosis uretral se asoció con un absceso escrotal que requirió drenaje. Además se intervinieron 3 pacientes por eventración laparotómica y 5 por obstrucción intestinal debida a adherencias postquirúrgicas. Un paciente presentó un nódulo tiroideo que precisó de una hemitiroidectomía y otro tenía una hernia inguinal que se intervino realizando una hernioplastia.

4.2. RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO AVANZADO

(VARIABLES CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA EN EL ESTUDIO UNIVARIABLE)

Las variables que resultaron ser estadísticamente significativas en el análisis estadístico anterior y otras que sin llegar a serlo mostraban una tendencia hacia la significación se clasificaron según eran dependientes del donante, del receptor o de la técnica del trasplante (Tabla LI).

TABLA LI.- Variables con diferencia entre los dos grupos en el estudio univariable.

Grupo	VARIABLES	P
Donante	Éxito por ACVA isquémico	0,07
	Edad > 40 años	0,146
Receptor	Sexo	0,04
	HTA pretrasplante	0,01
Técnica	Derivación exocrina	0,03
	Derivación venosa (porto-cava)	0,143
	Tiempo de isquemia fría ≤ 8 h	0,25
	Empleo de dextrano	0,03
Inmunosupresión	Azatioprina/ MMF	0,167

Mediante el empleo de un análisis estratificado se analizaron las diferentes variables del donante, receptor, técnica quirúrgica e inmunosupresión como posibles factores de riesgo para el desarrollo de una trombosis venosa pancreática. Se determinó el odds ratio (OR) junto con el intervalo de confianza al 95% (IC).

TABLA LII.- Factores de riesgo dependientes del donante.

Factores de riesgo (Donante)	OR (bruto),95% intervalo de confianza (IC)	p
Éxito por Acva Isquémico	7,76 (1,00- 59,94)	0,07
Edad > 40 años	2,96 (0,69- 12,73)	0,14

En el análisis de las variables dependientes del donante en nuestra muestra, se evidenció un aumento del odds ratio de 7,76 veces en el caso de donantes fallecidos por causa cardio-cerebro-vascular isquémica y de 2,96 veces al trasplantar órganos de donantes mayores de 40 años, aunque no se observaron diferencias significativas.

TABLA LIII.- Factores de riesgo dependientes del receptor.

Factores de riesgo (Receptor)	OR (bruto),95% intervalo de confianza (IC)	p
Sexo (H/V)	3,15 (1,0-9,89)	0,04
HTA pretrasplante	0,14 (0,03- 0,60)	0,01

Los factores de riesgo analizados dependientes del receptor demostraron un aumento significativo del odds ratio en el caso del sexo femenino, considerándose como un factor protector la existencia de HTA previa al trasplante.

TABLA LIV.- Factores de riesgo dependientes de la técnica quirúrgica.

Factores de riesgo (Técnica)	OR (bruto),95% intervalo de confianza (IC)	P
Derivación exocrina (vesical/ intestinal)	3,62 (0,96- 13,62)	0,04
Derivación venosa (porto-ilíaca/ porto-cava)	2,19 (0,70- 6,78)	0,20
Tiempo de isquemia fría > 8 h	1,80 (0,53- 6,05)	0,33
Empleo de dextrano	0,15 (0,01- 1,20)	0,06

Al estudiar las variables que dependen de la técnica quirúrgica, observamos un aumento significativo del odds ratio al efectuar la anastomosis exocrina a la vejiga urinaria, sin demostrar diferencias significativas en el aumento del riesgo relativo observado cuando realizamos la anastomosis venosa a la vena ilíaca ni cuando el tiempo de isquemia fría fue superior a las 8 horas. El empleo de dextrano se consideró como un factor protector de la trombosis venosa del injerto, aunque no demostramos en nuestra muestra diferencias significativas.

TABLA LV.- Factores de riesgo dependientes de la inmunosupresión empleada.

Factores de riesgo (Inmunosupresión)	OR (bruto),95% intervalo de confianza (IC)	p
Azatioprina/ MMF	2,13 (0,63- 7,14)	0,21

La administración de Azatioprina como inmunosupresor se asoció a un aumento no significativo del riesgo relativo de trombosis venosa del injerto pancreático.

Las variables dependientes de la técnica quirúrgica, que consideramos de mayor importancia en la práctica clínica diaria sobre el trasplante de páncreas, y sobre las cuales podemos actuar, son la derivación venosa y la derivación exocrina. Así, hemos analizado si existía un comportamiento distinto en función de estas dos variables sobre los demás factores de riesgo. El estudio en función de la derivación venosa se refleja en la siguiente tabla.

TABLA LVI.- Análisis de los factores de riesgo en función de la derivación venosa.

Factores de riesgo	OR (ajustado),95%IC	OR porto-ilíaca	OR porto-cava	p
Éxito por Acva Isquémico			11,0 (1,33- 90,47)	
Edad > 40 años	3,05 (0,69- 13,46)	11,50 (0,83- 158,72)	1,28 (0,13- 11,82)	0,19
Sexo (H/V)	2,95 (0,91- 9,55)	15,26 (0,77- 301,0)	1,37 (0,34- 5,54)	0,06
HTA pretrasplante	0,15 (0,03- 0,69)	0,18 (0,01- 1,69)	0,13 (0,01- 0,97)	0,85
Derivación vesical/ intestinal	2,95 (0,77- 11,22)	1,0 (0,09- 11,02)	4,63 (0,9- 23,72)	0,28
Tiempo de isquemia fría > 8 h	2,14 (0,59- 7,72)	1 (0,16- 5,98)	4,57 (0,54- 38,47)	0,26
Empleo de dextrano	0,17 (0,02- 1,33)	0,76 (0,07- 8,06)	0,85 (0,76- 0,94)	0,10
Azatioprina/ MMF	9,63 (1,27- 72,60)	3,5 (0,43- 28,13)	8,38 (0,46-149,9)	0,24

No fue posible realizar el análisis en el caso del fallecimiento del receptor por ACVA isquémico, al no haber ningún caso en el grupo de derivación venosa porto-ílica, no obstante el odds ratio fue de 11 veces en el caso de la derivación porto-cava. No encontramos diferencias significativas con el resto de los factores analizados en función de la derivación venosa, aunque existe una tendencia a un mayor riesgo en los receptores del sexo femenino en el caso de la derivación venosa porto-ílica.

Posteriormente realizamos el mismo estudio en función de la derivación de la secreción exocrina.

TABLA LVII.- Análisis de los factores de riesgo en función de la derivación exocrina.

Factores de riesgo	OR (ajustado),95%IC	OR intestinal	OR vesical	P
Éxitus por Acva Isquémico	22,38 (1,61-310,63)	11,75 (0,72- 190,63)	14,2 (0,54- 371,5)	0,51
Edad > 40 años	2,92 (0,64- 13,34)	1,44 (0,06- 32,62)	4,16 (0,79- 21,84)	0,33
Sexo (H/V)	2,65 (0,85- 8,30)	15,58 (0,75- 320,28)	1,62 (0,45- 5,76)	0,08
HTA pretrasplante	0,14 (0,03- 0,64)	0,02 (0- 0,34)	0,29 (0,04- 1,99)	0,10
Derivación venosa (ilíaca/ cava)	1,51 (0,47- 4,77)	5,62 (0,41- 76,43)	1,21 (0,33- 4,33)	0,27
Tiempo de isquemia fría > 8 h	1,74 (0,50- 5,95)	1,37 (0,11- 16,26)	1,87 (0,45- 7,76)	0,83
Empleo de dextrano	0,19 (0,01- 2,09)	0,4 (0,03- 4,79)	0,8 (0,7- 0,9)	0,42
Azatioprina/ MMF	1,91 (0,55- 6,52)	1,92 (0,16- 22,58)	1,90 (0,46- 7,87)	0,99

Al realizar el análisis de los factores de riesgo en función de la derivación exocrina no encontramos un comportamiento diferente en los casos derivados a la vejiga urinaria o al intestino, aunque hubo una tendencia a un mayor factor de riesgo del sexo femenino en los casos derivados al intestino.

En el estudio multivariable realizado con los parámetros anteriores se obtuvieron los siguientes resultados:

TABLA LVIII.- Resultados del estudio multivariable.

Variables	p	Riesgo relativo (OR)	95% IC
Éxitus por Acva Isquémico	0,03	14,30	1,22- 167,20
HTA pretrasplante	0,01	0,13	0,02- 0,66
Derivación exocrina (vesical/ intestinal)	0,02	6,16	1,22- 31,12

El estudio multivariable realizado ha permitido concluir que los factores de riesgo para el desarrollo de una trombosis venosa del injerto son:

- La utilización de injertos de donantes fallecidos por ACVA isquémico.
- La realización de una derivación de la secreción exocrina a la vejiga urinaria.

La existencia de HTA pretrasplante se puede considerar como un factor protector del desarrollo de una trombosis venosa del injerto pancreático.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

En la actualidad el trasplante de páncreas es una técnica aceptada en todo el mundo para el tratamiento de la diabetes mellitus con insuficiencia renal terminal que precisa un trasplante renal, siendo el doble trasplante la indicación más aceptada. Con este procedimiento se consigue el estado euglicémico insulino-independiente con normalización de los valores de hemoglobina glicosilada (40). Además de la indicación de trasplante simultáneo, otras son el pancreático aislado o tras un trasplante renal previo funcionando. En nuestra serie la mayor parte de los trasplantes realizados han sido simultáneos (109 casos: 92,3%), 2 tras un trasplante renal previo y 7 retrasplantes.

Desde la realización del primer trasplante de páncreas en humanos por Lillehei y Kelly (44), esta técnica ha ido en aumento progresivo hasta la actualidad en que se realizan más de 1.000 trasplantes al año en todo el mundo.

Para la realización de este trasplante es fundamental una correcta selección de los donantes. Según la mayoría de los grupos los límites de edad más aceptados estarían entre los 10 y 45 años (53, 58-60), edades entre las cuales se ajustan las de nuestros donantes. La utilización de donantes de edad más avanzada podría ser un factor que aumentaría las complicaciones postrasplante con un peor funcionamiento de los injertos (87, 136). Hemos analizado los donantes mayores de 40 años, observando una mayor tendencia a la trombosis venosa, aunque sin demostrar diferencia significativa (en este grupo el porcentaje de trombosis asciende a 27,3% frente al 11,2% cuando la edad es hasta 40 años). Sin embargo, sí hay diferencias significativas en cuanto a la supervivencia del injerto en nuestra serie según la edad del donante. Los injertos perdidos son un 54,5% en los donantes mayores de 40 años (6 injertos de 11), frente al 22,4% (24 injertos de 107) con donantes de edad hasta 40 años.

Los injertos de donantes fallecidos por enfermedad cardio-cerebro-vascular presentan peores resultados, con una menor supervivencia, cuando se comparan con los injertos de donantes fallecidos por causas traumáticas (136,147). En nuestro estudio observamos una tendencia a una mayor tasa de trombosis del injerto en aquellos injertos procedentes de donantes fallecidos por ACVA isquémico, sin alcanzar diferencia significativa, quizá por su bajo número (2 donantes con ACVA isquémico en cada grupo). Además hay que tener en cuenta que la mayoría de los fallecimientos por enfermedad

cerebro-vascular ocurren por encima de los 45 años, sumándose así el factor edad y la enfermedad vascular. A pesar de la edad y de la causa de éxitus, en todos los casos, en la valoración del injerto se ha exigido la ausencia de arterioesclerosis y de calcificaciones. Estas alteraciones podrían explicar un peor funcionamiento de los injertos y una mayor incidencia de trombosis, debido a un menor flujo arterial y consecuentemente un flujo venoso más lento. En los donantes mayores y en los fallecidos por causas cardiovasculares la arterioesclerosis es más marcada, aunque en algunos casos no sea macroscópicamente evidente, pudiendo explicar el peor funcionamiento de estos órganos.

La mayor parte de los grupos de trasplante consideran la obesidad del donante como una contraindicación relativa, ya que los injertos con degeneración grasa pueden presentar con más facilidad pancreatitis (150), trombosis e infecciones. En nuestra experiencia hemos utilizado 29 donantes (24,6%) con IMC superior a 25 Kg/m² (sobrepeso), sin poder demostrar un peor funcionamiento de estos injertos de forma significativa, ni tampoco diferencias en cuanto al porcentaje de trombosis venosa. La distribución por IMC en los dos grupos de análisis fue similar, al igual que la distribución por sexos.

En ningún caso hemos utilizado injertos de donantes en asistolia, ni controlados ni no controlados. La utilización de estos injertos debe ser muy selectiva, siendo donantes jóvenes, en asistolia controlada, hemodinámicamente estables, con tiempos cortos de isquemia fría y extraídos por equipos con experiencia (149).

En los casos de inestabilidad hemodinámica del donante con necesidad de una agresiva reposición de fluidos por vía intravenosa, se produce edema de la glándula pancreática empeorando así la microcirculación de la misma, constituyendo esta circunstancia un factor de riesgo para la trombosis del injerto (87). Nosotros no hemos encontrado diferencias entre los dos grupos de estudio en cuanto a la estancia en UCI del donante, la existencia de periodos de hipotensión, parada cardiaca, empleo de drogas vasoactivas ni transfusión de hemoderivados. No obstante, todos los donantes se han aceptado de acuerdo con los criterios de estabilidad hemodinámica que hemos descrito anteriormente (presión arterial mayor de 100 mm Hg, presión venosa central mayor de 5 cm de H₂O, presión parcial de O₂ de 100 mm Hg y saturación arterial de al menos 95%, con un ritmo de diuresis de al menos 50 ml a la hora).

Según se ha referido en la literatura (145) el empleo de desmopresina en los donantes se puede asociar a un mayor índice de trombosis del injerto. En este estudio no demostramos diferencias significativas en cuanto al uso de desmopresina en los pacientes que presentan una trombosis venosa, si bien se puede observar una tendencia a una mayor administración de esta droga en los pacientes con trombosis venosa.

No hemos observado diferencias significativas entre ambos grupos en referencia a la cifra de creatinina de los donantes, el ritmo de diuresis, la cifra de glucemia y amilasa. En ambos grupos se han utilizado injertos con alteraciones analíticas fuera de la normalidad de éstos parámetros. Cuando esto ha ocurrido es porque se ha considerado que las alteraciones en la situación del donante (motivadas por la posible diabetes insípida, empleo de diuréticos, administración de sueros glucosados, etc.) eran las responsables de las alteraciones de los parámetros de laboratorio.

Es fundamental realizar la extracción pancreática con sumo cuidado, para limitar el eventual traumatismo mecánico sobre la glándula y de esta forma minimizar la posible lesión vascular y la pancreatitis postreperfusión (87). Además se contraindica la utilización del páncreas en los casos que presente signos de pancreatitis crónica, traumatismo pancreático, intervenciones pancreáticas previas o esplenectomía, que hayan podido lesionar el injerto.

Se debe evitar la perfusión del páncreas con excesiva presión o con volúmenes elevados que van a favorecer el desarrollo de pancreatitis y trombosis del injerto (87). De acuerdo con esto nosotros colocamos un *clamp* tipo *bulldog* en el origen de la arteria mesentérica superior y en el de la arteria esplénica cuando ha pasado un volumen de solución de preservación de unos 1200 cc, ocluyendo la arteria gastroduodenal a 0,5 cm de la arteria hepática si no se ha realizado previamente.

En nuestra serie hemos utilizado la solución de Belzer y la de Celsior, no repercutiendo ninguna de estas soluciones sobre la incidencia de trombosis venosa. Los resultados son superponibles a los referidos en la literatura (78) en cuanto a una seguridad similar de ambas soluciones. No obstante, con ninguno de los dos fluidos se ha conseguido que desaparezca la trombosis del injerto (152,153). Hay que tener en cuenta que la solución de Celsior podría ser de referencia para las extracciones multiviscerales, ya que también se puede utilizar para el trasplante cardiaco y pulmonar. En la actualidad, es la solución de

preservación que utilizamos, sobre todo en base a que la viscosidad y el contenido en potasio es menor que el de la solución de Belzer.

En todo trasplante lo ideal es limitar al máximo los tiempos de isquemia y esto es fundamental en el trasplante de páncreas. El tiempo de isquemia fría por encima de 12 horas se asocia con una incidencia mayor de trombosis del injerto (140).

El tiempo de isquemia fría de los injertos recogidos en esta serie osciló entre 255 y 750 minutos (4,25- 12,5 horas), sin hallar diferencias significativas entre los dos grupos, debiendo señalar que solamente un injerto tenía un tiempo de isquemia fría por encima de las 12 horas y que funciona correctamente a los 58 meses de seguimiento. Hemos comparado el tiempo de isquemia fría de hasta 8 horas en ambos grupos sin observar diferencia significativa, aunque el porcentaje de donantes con isquemia fría > 8 horas fue algo mayor en el grupo de trombosis venosa. Tampoco hemos encontrado diferencias en el número de páncreas funcionantes, ni en las pancreatitis del injerto según el tiempo de isquemia fría en estos límites.

Las características de los receptores de nuestra serie fueron similares en cuanto a edad, índice de masa corporal, años de diabetes y meses de diálisis pretrasplante. En nuestro grupo la edad superior a 60 años se considera una contraindicación relativa, no obstante, este valor no impide un trasplante si no hay otras contraindicaciones. Así, el rango de edad de los receptores de nuestra serie oscila entre 25 y 66 años, con un único trasplante mayor de 60 años que funciona correctamente a los 21 meses de seguimiento.

La presencia de sobrepeso en el receptor ($IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$), en el presente estudio, no se ha asociado con un peor funcionamiento de los órganos ni con una mayor incidencia de trombosis venosa.

Hemos observado una mayor proporción de mujeres en el grupo que presentó una trombosis venosa, de forma estadísticamente significativa. Estos datos coinciden con otros publicados en la literatura que demuestran unos peores resultados en el funcionamiento del páncreas trasplantado en el sexo femenino. Una serie reciente sobre 163 trasplantes simultáneos de páncreas y de riñón, refleja una diferencia estadísticamente significativa de mayor pérdida precoz del injerto por fallos técnicos en el sexo femenino (317). Dentro de estos fallos técnicos se encuentran la trombosis venosa y la trombosis arterial del injerto, la

pancreatitis y la necrosis pancreática. Como posibles explicaciones a este hecho se apunta el menor calibre de los vasos sanguíneos y el efecto trombogénico de los estrógenos (318).

La frecuencia de diálisis previa al trasplante fue algo mayor, aunque sin diferencia significativa, en el grupo de trombosis venosa. La relación entre diálisis peritoneal previa y trombosis venosa era algo más acusada que la relación entre hemodiálisis y trombosis venosa. Además, hay que señalar que aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas, de los 5 pacientes que se trasplantaron en fase de prediálisis, ninguno sufrió una trombosis venosa del injerto. Recientemente, hemos publicado un estudio comparativo entre los receptores que habían recibido diálisis peritoneal y los que se habían sometido a hemodiálisis (319) y no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de reintervenciones, aunque sí que hubo una mayor incidencia de trasplantectomía pancreática entre los que habían recibido diálisis peritoneal.

La incidencia de hipertensión arterial previa al trasplante fue significativamente superior en el grupo que no presentó una trombosis venosa. Este resultado puede traducir la importancia del mantenimiento de la tensión arterial en el periodo postoperatorio, sin episodios de hipotensión, que puedan ocasionar un bajo flujo sanguíneo en el injerto pancreático y, de esta forma, facilitar la trombosis.

En nuestra experiencia, la realización de un retrasplante no se ha asociado con una mayor incidencia de trombosis venosa, tal como se ha referido en la literatura (162). Hay que señalar que no hemos observado ningún caso de trombosis venosa en los retrasplantes de páncreas, habiendo sólo un caso en un trasplante de páncreas después del renal. No hemos realizado ningún trasplante con injerto parcial, cuya asociación con la trombosis venosa es superior (163,164).

Los posibles factores de riesgo que dependen del receptor y de la técnica quirúrgica propiamente dicha del trasplante de páncreas son de vital importancia, fundamentalmente los factores técnicos, ya que son los que más se pueden modificar por el acto quirúrgico. Todos los implantes los hemos realizado interponiendo un injerto arterial de íliaca común y sus ramas interna y externa del donante, entre la arteria esplénica y la arteria mesentérica superior del injerto, anastomosando el otro extremo con la arteria iliaca común o externa del receptor. En ningún caso hemos utilizado un *patch* aórtico de Carrel ni otras anastomosis arteriales que se asocian con un mayor índice de trombosis (87).

La derivación venosa se ha efectuado mayoritariamente al extremo distal de la vena cava inferior (74,6%), sin utilizar en ningún caso injertos venosos de extensión que podrían favorecer la trombosis venosa del injerto (87,91). En esta experiencia, la incidencia de trombosis venosa del injerto ha sido del 20% al realizar la derivación a la vena ilíaca y del 10,2% al efectuarla a la cava inferior, sin alcanzar diferencias significativas. De forma global hemos observado una mayor incidencia de trombosis venosa, estadísticamente significativa, en los casos de derivación exocrina a la vejiga urinaria (18,2%), que cuando hemos realizado ésta al intestino (5,8%). Estos últimos datos son contrarios a los reflejados en el Registro Internacional de Trasplante de Páncreas (99) que refiere una mayor incidencia de trombosis asociada a la derivación intestinal. No obstante, la mayor incidencia de trombosis asociada a la derivación intestinal, reflejada en la literatura, parece deberse a una mayor dificultad en el diagnóstico del rechazo, al no disponer de la cifra de amilasa ni de creatinina como marcadores (155). Si seleccionamos los casos en que hemos realizado la anastomosis venosa con el extremo distal de la vena cava inferior, observamos de forma estadísticamente significativa una mayor incidencia de trombosis venosa al realizar la derivación exocrina a la vejiga urinaria, en comparación con las efectuadas al intestino (17,1% frente al 4,3%). Este hecho podría estar en relación con una mayor tensión ejercida sobre la anastomosis venosa al asociar la derivación porto-cava con la duodeno-vesical, además del posible efecto del reflujo urinario hacia el injerto pancreático que podría ocasionar una pancreatitis.

Uno de los factores implicados en el desarrollo de una trombosis venosa es el bajo flujo sanguíneo a nivel de la glándula pancreática que se agrava con la hipotensión arterial (87,140). La menor incidencia de trombosis al realizar la derivación venosa al extremo distal de la cava inferior se podría explicar por el hecho de ser la cava una estructura vascular de doble calibre que la vena ilíaca y con una dirección del flujo más favorable (320).

En ninguno de nuestros casos hemos tenido que implantar el páncreas en la fosa iliaca izquierda, lo cual podría favorecer la trombosis venosa (87). Los retrasplantes se implantaron también en la fosa iliaca derecha y en los casos que permanecía el injerto no funcional, éste se explantó inmediatamente antes de realizar el segundo trasplante.

La pancreatitis del injerto se asocia con un mayor riesgo de trombosis (87,140,154) al producirse una alteración de la microcirculación de la glándula que puede evolucionar hacia una necrosis y trombosis del implante (169). La asociación entre la pancreatitis y la trombosis puede ser difícil de establecer, ya que en la mayoría de las ocasiones (93,3% en nuestra serie) la existencia de una trombosis venosa obliga a realizar la transplantectomía del injerto. En esta situación las alteraciones en el injerto pueden ser debidas tanto a una trombosis venosa de inicio como a una pancreatitis evolucionada, sin poder distinguir en muchas ocasiones cual ha sido la patología inicial.

En nuestra experiencia, en los casos que desarrollaron una trombosis venosa, solamente en 2 (13,3%) pudimos demostrar la existencia previa de una pancreatitis del injerto, sin poder concluir que el resto no hubieran presentado este cuadro. En estos 2 casos de trombosis y pancreatitis se había realizado una derivación exocrina a la vejiga urinaria, con un periodo de tiempo desde el trasplante hasta la trombosis de 1 y de 43 días, respectivamente, pudiendo existir un componente de reflujo urinario que favoreciera la trombosis. Además, el 34% de los casos que no presentaron una trombosis tuvieron al menos un episodio de pancreatitis, siendo la mayoría pancreatitis por reflujo asociadas a la derivación vesical (25/35 casos: 71,4%).

Las pautas de inmunosupresión en nuestros pacientes solamente han incluido la ciclosporina A en los 3 primeros enfermos, utilizando tacrolimus en el resto. Nosotros no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la tasa de trombosis venosa, probablemente por el escaso número de pacientes que han recibido ciclosporina, aunque los datos en la literatura apoyan una mayor incidencia de trombosis en los casos en que se ha utilizado este inhibidor de la calcineurina (101).

La trombosis venosa del injerto se ha diagnosticado en todos los casos en base a los hallazgos clínicos y de laboratorio. Además se ha practicado una ecografía doppler, una gammagrafía y en algunos casos (más recientemente) un angio-TAC. Ante la confirmación de la trombosis o con la duda diagnóstica hemos realizado una reintervención quirúrgica para confirmar el diagnóstico y actuar en función de los hallazgos. El tratamiento practicado ha sido en la mayoría de los casos una transplantectomía, coincidiendo estos resultados con los publicados en la literatura (97,124,126), pudiendo salvar sólo un injerto mediante una trombectomía y heparinización posterior. En este último caso la trombosis se

detectó de forma intraoperatoria y asociada a hipotensión arterial, siendo de vital importancia el corto periodo de tiempo desde la aparición de la complicación hasta la intervención cuando se intenta un tratamiento conservador (183-186).

Para la prevención de la trombosis, en primer lugar, en nuestro grupo se comenzó con la heparinización por vía intravenosa. Con este procedimiento no conseguimos disminuir la incidencia de la trombosis, pero sí aumentar de forma estadísticamente significativa el número de reintervenciones por hemorragia intraabdominal (41,7% en los que se heparinizaron), similar a lo publicado por el grupo de Minnesota con la heparinización para prevención de la trombosis (130). Debido a estos resultados, abandonamos la práctica de la heparinización sistemática como prevención de la trombosis. Además en el grupo que no heparinizamos, hubo que realizar una trasplantectomía para el control de la hemorragia en un caso, reflejando casos similares en otras series (90,130,131) y un paciente falleció por una hemorragia masiva tardía que afectaba a la rama arterial del injerto.

Posteriormente empleamos el dextrano de bajo peso molecular durante los primeros 3 días del postoperatorio, encontrando una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la prevención de la trombosis venosa. En ningún caso empleamos la antitrombina III, a diferencia de otros grupos que en su experiencia disminuye el riesgo de trombosis sin aumentar el de hemorragia (192). En la actualidad, como profilaxis, empleamos dextrano de bajo peso molecular de forma no sistemática, y heparina de bajo peso molecular únicamente como prevención postquirúrgica de la trombosis venosa profunda. Reservamos la heparinización intravenosa en bolo en el momento de la reperusión, para casos especiales como son los retrasplantes por trombosis del primer injerto. Sin lugar a dudas, en nuestro grupo la disminución de la incidencia de la trombosis venosa la hemos conseguido con modificaciones de la técnica quirúrgica. La principal modificación introducida ha sido la confección de la anastomosis venosa con el extremo distal de la vena cava inferior, en lugar de realizarla con la vena ilíaca (320). En la anastomosis porto-cava, la desembocadura de la vena porta cursa casi en paralelo a la vena cava (ángulo de 30°-45°), mientras que en la porto-ilíaca, la vena porta desemboca perpendicularmente a la vena ilíaca (ángulo de 90°). La orientación más favorable de la derivación porto-cava y el doble calibre y flujo de la vena cava deben favorecer una menor tendencia a la trombosis venosa. A pesar de que en

los casos con derivación exocrina vesical este beneficio sea menor, quizá por una mayor tensión de la sutura y más posibilidades de pancreatitis, la modificación de la anastomosis venosa ha sido uno de los progresos principales en nuestra técnica de trasplante de páncreas.

Las infecciones postrasplante son una causa muy importante de morbilidad en estos pacientes, pudiendo además causar el fallecimiento en algunos casos (90,128,199). Nuestro porcentaje global de infecciones (74,6%) es similar al reflejado en la literatura (229,230), sin diferencias significativas entre los 2 grupos (trombosis y no trombosis). En nuestra experiencia fue precisa una reintervención quirúrgica por infección intraabdominal con absceso en el 38,7% de los enfermos que lo presentaron, resolviéndose en el resto con drenaje guiado por TAC y antibióticos. Se debe reflejar que se perdieron 4 injertos por absceso intraabdominal (13,3% de las pérdidas de injerto), uno de ellos originado en una fístula duodenal. En el grupo en que ocurrió una trombosis venosa, la infección de la herida quirúrgica fue más frecuente, reflejando el mayor porcentaje de reintervenciones en este grupo. En dos pacientes se diagnosticó una infección por “mucor”, precisando en un caso una resección pulmonar atípica y en otro una maxilectomía. Estos dos pacientes habían presentado 3 episodios de rechazo agudo corticorresistente, requiriendo de una inmunosupresión más potente con anticuerpos. Esta infección aunque es rara, es típica de los pacientes inmunodeprimidos y diabéticos, siendo el tratamiento idóneo el quirúrgico y la administración de anfotericina B (236). El porcentaje de infección por CMV en la muestra de estudio ha sido del 17,8%, sin diferencias significativas entre los dos grupos, aunque sólo se registró en un caso en los pacientes que habían presentado una trombosis venosa, probablemente por el cambio de inmunosupresión y por el menor tiempo de seguimiento en este grupo. La incidencia reflejada en la literatura es alrededor del 70% en los receptores de páncreas (229). El menor porcentaje en nuestra serie puede deberse a la profilaxis sistemática frente a la infección por CMV realizada en nuestro centro.

Como se ha reflejado en la literatura la diálisis peritoneal se asocia con un mayor riesgo de infecciones intraabdominales (201). Nosotros no hemos observado una diferencia significativa, aunque sí se refleja una tendencia superior a las reintervenciones quirúrgicas y a tener que practicar una trasplantectomía en los pacientes con esta modalidad de diálisis peritoneal previa.

La incidencia de fístulas anastomóticas fue del 7,6% (4 casos) en enfermos con derivación intestinal y del 7,5% (5 casos) en enfermos con derivación vesical, siendo estos resultados superponibles a los publicados en la literatura (61,126,202,203). Todas se evidenciaron en el grupo en que no hubo una trombosis venosa. En todos los casos, excepto en 2, fue precisa una reintervención quirúrgica para la corrección de la fístula, debiéndose practicar en un caso una transplantectomía debido a las condiciones locales desfavorables para el tratamiento conservador. Los dos casos (33%) que se resolvieron sin reintervención quirúrgica correspondían a una derivación vesical, tratándose mediante la colocación de una sonda de Foley. Este porcentaje de tratamiento conservador es similar al observado en la serie de Minesota, donde 29% se trataron con este procedimiento (129).

Un factor de riesgo para el desarrollo de una fístula es la inmunosupresión (154). Hemos analizado la incidencia de fístulas en función de la inmunosupresión inicial, observando de forma estadísticamente significativa un aumento de la incidencia al utilizar el micofenolato mofetilo en comparación con la azatioprina. Mediante la utilización del micofenolato mofetilo en la recidiva de la hepatopatía por VHC postrasplante se ha referido un efecto beneficioso debido a un potencial antifibrogénico (321). Este mismo efecto, que impide o retrasa la cicatrización podría explicar la mayor incidencia de fístulas anastomóticas postrasplante al utilizar el micofenolato mofetilo en fases iniciales donde se está llevando a cabo el proceso de cicatrización. En la mayoría de los casos las fístulas se producen en el cierre lateral del duodeno (proximal o distal) y no propiamente en la anastomosis, ya que la zona de los cierres laterales presenta una peor vascularización.

La incidencia de pancreatitis del injerto fue del 31,4% (37 trasplantes), con unos resultados similares a los reflejados en la literatura (203). En función de la derivación exocrina, nuestra incidencia fue significativamente superior en los casos derivados a la vejiga urinaria (40,9%) frente a los casos en que se realizó al intestino (19,2%). La mayor incidencia en los casos derivados a la vejiga se puede explicar por un mayor porcentaje de obstrucción del conducto de Wirsung, pudiendo este mecanismo ocurrir también en la derivación intestinal, pero sobre todo por el reflujo urinario hacia el conducto pancreático (209,210). No obstante, si excluimos al grupo que presentó una trombosis venosa, las reintervenciones por pancreatitis fueron más frecuentes de forma significativa en los casos de derivación exocrina intestinal, reflejando la diferencia en la gravedad de este cuadro

según la derivación exocrina. Además, de los 3 injertos que se perdieron por pancreatitis, 2 correspondieron a la derivación intestinal y un paciente de este grupo falleció por un cuadro de pancreatitis y Aspergilosis sobre el injerto.

Las complicaciones urológicas las observamos únicamente asociadas a la derivación duodeno-vesical. Se presentaron infecciones del tracto urinario en el 100%, de forma similar a los datos publicados que oscilan entre 10-96% (209,220,222) y pancreatitis por reflujo en el 40,9%, con una incidencia mayor que algunas series previas (220). La incidencia de hematuria fue similar y únicamente un paciente desarrolló una uretritis química, siendo esta incidencia superponible a las series publicadas (209,222,223). También observamos litiasis vesical como complicación en 5 pacientes que requirieron una litotricia endoscópica para su resolución. Estas complicaciones urológicas obligaron a practicar una conversión de la derivación duodeno-vesical a duodeno-entérica en 8 casos (12,1% de las derivaciones vesicales), tal como recomiendan otros autores para el control de estas complicaciones (129,209,222). Con este procedimiento desaparecen las complicaciones urológicas y la pérdida de bicarbonato segregado por el injerto, pudiendo suspenderse su administración a los pacientes (322). En nuestro grupo no recomendamos sistemáticamente la realización en primer lugar de una derivación vesical y posterior conversión a una duodeno-entérica para evitar las complicaciones de cada una de ellas, tal como se ha referido recientemente por otros autores (323). Aunque la supervivencia de los pacientes tras la conversión ha sido del 100%, en un caso hemos perdido un injerto por una fístula al realizar la derivación duodeno-entérica teniendo que practicar una trasplante. Debemos señalar que una de estas conversiones no fue por complicaciones urológicas, sino por una fístula anastomótica de un injerto con páncreas anular, presentando éste una correcta función durante el seguimiento. El anillo de tejido pancreático alrededor del duodeno podría interferir en el drenaje del mismo, solucionando este inconveniente con la conversión a una derivación duodeno-entérica. Romagnoli et al (324) publicaron un caso de utilización de páncreas anular con buenos resultados practicando una derivación entérica y, más recientemente, también se ha utilizado un injerto de este tipo para aislamiento e implante de islotes pancreáticos (325).

En nuestra serie no hemos practicado biopsias del injerto para confirmar el diagnóstico de rechazo en ningún caso, debido a las posibles complicaciones y a la baja tasa

de rechazo que presenta este trasplante con la actual terapia inmunosupresora, más potente que hace unos años. La tasa anual de rechazo ha descendido desde el 76% en la época de inmunosupresión con CyA y azatioprina hasta el 35% en la época de tacrolimus y micofenolato mofetilo (243). Para su diagnóstico nos hemos basado en criterios clínicos y analíticos. Raramente se presentan síntomas clínicos (244), siendo el más frecuente el dolor en FID. En los trasplantes simultáneos de páncreas y de riñón el marcador más utilizado ha sido la cifra de creatinina sérica (250), ya que el rechazo renal suele preceder al pancreático. Además, en los trasplantes con derivación vesical utilizamos como marcador la excreción urinaria de amilasa (245), aunque la disminución de la amilasuria no es un marcador específico (246). De forma complementaria, aunque no específica también hemos valorado la elevación de amilasa y lipasa séricas (250,251). Ya se ha reflejado en la literatura que la hiperglucemia es un marcador tardío (252), teniéndolo en cuenta nosotros también ante un posible caso de rechazo. Aunque con la ecografía doppler se puede observar algún dato sugerente de rechazo (alteración del flujo arterial y del índice de resistencia) (179), esto requiere una elevada experiencia con dificultades para la visualización del injerto, no habiendo utilizado en nuestro grupo estos datos para el diagnóstico de rechazo. Hemos realizado la ecodoppler en todos los casos como control de posibles complicaciones vasculares y, quizás, al aumentar nuestra experiencia, podamos en el futuro utilizar esta técnica como marcador de rechazo. Los casos en los que se ha registrado al menos un episodio de rechazo agudo (12,7%) han sido todos en el grupo que no presentó una trombosis venosa. La incidencia ha sido algo inferior a la reflejada en la literatura (146), probablemente por las dificultades, en ocasiones, de establecer un diagnóstico de certeza y por la mejoría de la inmunosupresión. En tres casos el rechazo fue resistente al tratamiento con corticoides y, finalmente, durante el seguimiento, se perdieron estos 3 injertos por rechazo crónico. Las pérdidas por rechazo, de forma global, han sido 7 (5,9%), siendo esta incidencia ligeramente inferior a la referida en algunas series previas (284). Este dato, de forma conjunta con el porcentaje de rechazo agudo refleja que, aunque la incidencia de éste último puede ser superior en nuestra serie, el diagnóstico sin la realización de biopsias puede ser suficiente en la mayoría de los casos.

En el seguimiento de los pacientes, comparando ambos grupos de estudio, observamos una diferencia estadísticamente significativa en el control glucémico, con unas

cifras lógicamente más elevadas de glucosa en el grupo que presentó una trombosis venosa. Además las cifras de creatinina son significativamente inferiores, traduciendo un mejor funcionamiento renal en los pacientes que no presentaron una trombosis venosa pancreática, al alta del paciente, a los 3 meses y a la última revisión. Se debe reflejar que las pérdidas de injerto renal en ambos grupos, aunque no mostraron diferencias significativas fueron del 20% (3 injertos) en el grupo de trombosis venosa pancreática y del 5,8% (6 injertos) en el grupo en que no ocurrió una trombosis venosa. La pérdida del injerto pancreático hace que la reaparición de la diabetes altere la función renal, lo cual se refleja en una cifra más alta de creatinina en este grupo de enfermos.

La supervivencia de los pacientes de forma global fue del 94,9%, similar a lo publicado en el último Registro Internacional de Trasplante de Páncreas (99), y sin diferencias significativas entre nuestros dos grupos de estudio. En el grupo de trombosis venosa solamente hubo un éxitus, atribuyéndose la causa de éste a la trombosis venosa. La supervivencia actuarial del enfermo de nuestra serie, a 1, 3 y 5 años, fue de 96,6%, 94,3% y 94,3%, siendo estos resultados superponibles a otras series publicadas (280, 325). Las causas de mortalidad fueron infecciosas en 2 casos (fístula anastomótica en 1 y pancreatitis con Aspergillosis en otro), cardiovasculares en otros 2 (ACVA y tromboembolismo pulmonar bilateral) y hemorragia en 1, al igual que las causas de mortalidad más importantes reflejadas en otras series (279).

La supervivencia global del injerto ha sido del 74,6% al final del periodo de seguimiento, mientras que la supervivencia actuarial ha sido del 89,8%, 80,1% y 76% a 1, 3 y 5 años, respectivamente, siendo estos resultados comparables a los publicados por otros autores (99,325). Como ya hemos señalado, solamente se pudo salvar un injerto que había presentado una trombosis venosa, perdiéndose el resto de los injertos trombosados. En el grupo que no presentó trombosis venosa la supervivencia actuarial del injerto, a 1, 3 y 5 años fue del 95,1%, 87,4% y 82,9% respectivamente. Las causas de pérdida del injerto han sido trombosis (12,7%), rechazo (5,9%), absceso (3,4%), pancreatitis (2,5%) y hemorragia (0,8%). Al igual que en la serie de Humar et al. (284), la principal causa de pérdida del injerto son los fallos técnicos seguida del rechazo crónico.

En nuestra casuística las pérdidas de injerto han sido significativamente más frecuentes en los enfermos con derivación vesical en comparación con los enfermos con

derivación entérica (31,8% frente a 17,3%), fundamentalmente por la mayor incidencia de trombosis venosa. En 21 casos (17,7%) ha sido preciso realizar una trasplantectomía, siendo en 15 por trombosis, 1 por hemorragia, 4 por absceso y 1 por pancreatitis. La trasplantectomía se ha realizado en el 52,5% de las reintervenciones de forma similar a los datos referidos en la literatura (90,130).

En esta serie hemos realizado 7 retrasplantes, siendo la principal causa que motivó el retrasplante la trombosis venosa (57,1%). En ningún caso efectuamos un retrasplante inmediato, a diferencia de otros grupos de trasplante (188). Debido al mayor riesgo de infecciones (90), y a la rara disponibilidad de órganos para retrasplante inmediato hemos realizado estos retrasplantes de forma diferida. Es importante señalar que no hemos tenido mortalidad tras el retrasplante, aunque dos injertos se han perdido a causa de rechazo crónico en uno y una pancreatitis en el otro.

En el seguimiento a largo plazo 29 pacientes (24,5%) han requerido al menos una reintervención quirúrgica. De forma similar al estudio de Stratta et al. (285), hemos realizado 5 amputaciones distales, 4 colecistectomías, 5 litotricias vesicales, 2 intervenciones por estenosis uretral, 3 eventroplastias y 5 reintervenciones por obstrucción intestinal, además de otras intervenciones en casos únicos y de las conversiones de derivación vesical a entérica previamente comentadas.

En los resultados del estudio multivariable hemos obtenido como factores que influyen negativamente, con una mayor incidencia de trombosis del injerto pancreático, el fallecimiento del donante por causas cardio-cerebro-vasculares isquémicas y la realización de una derivación exocrina a la vejiga urinaria. La existencia de HTA previa al trasplante se ha considerado como un factor protector para el desarrollo de una trombosis venosa del injerto. No hemos podido confirmar en este estudio el posible factor protector de la derivación venosa practicada a la vena cava inferior (extremo distal), frente al hecho de realizarla a la vena iliaca. No obstante, se observa una diferencia (aunque no significativa) consistente en un mayor Odds Ratio para el desarrollo de trombosis al realizar una anastomosis a la vejiga urinaria cuando se ha practicado una derivación venosa porto-cava.

Ante los resultados obtenidos, podemos decir que en los pacientes diabéticos con insuficiencia renal terminal que precisan un trasplante de páncreas, se debe tener en cuenta que la utilización de injertos de donantes que han fallecido por causa cardio-cerebro-

vascular y la realización de una anastomosis exocrina a la vejiga urinaria se asocian a una mayor tasa de trombosis del injerto. Parece ser fundamental evitar episodios de hipotensión en el postoperatorio debido al efecto protector sobre la trombosis del injerto de la existencia de HTA pretrasplante.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

Del estudio comparativo, uni y multivariable, realizado entre los trasplantes de páncreas que presentaron una trombosis venosa del injerto y los que no presentaron esta complicación (grupo control), se concluye lo siguiente:

1. Con respecto a las **características de los donantes**, se ha demostrado que el fallecimiento de los donantes por causa cardio-cerebro-vascular se ha asociado con un mayor riesgo de trombosis venosa del injerto.
2. Al considerar las **características de los receptores**:
 - a) La trombosis venosa ha sido más frecuente entre el sexo femenino, con un peor resultado en la supervivencia del injerto.
 - b) La presencia de HTA pretrasplante se ha mostrado como protector para el desarrollo de una trombosis venosa del injerto.
3. Respecto a la evaluación de los **resultados postrasplante**, encontramos que:
 - a) La trombosis venosa fue significativamente más frecuente en el grupo con derivación vesical, incluso al analizar únicamente los casos con derivación venosa porto-cava. En el estudio multivariable se demostró que la derivación vesical era un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa del injerto.
 - b) La trombosis venosa del injerto se asoció a un descenso de la supervivencia del injerto, sin afectar esta complicación, de forma significativa, a la supervivencia del paciente.
 - c) La edad del donante influyó en la supervivencia del injerto, con una mayor tasa de pérdidas de injerto cuando la edad fue superior a 40 años.
 - d) La cifra de creatinina al alta, a los 3 meses y al final del seguimiento fue mejor en el grupo que no presentó una trombosis.
 - e) La infección de la herida quirúrgica ocurrió con mayor frecuencia en los pacientes que presentaron una trombosis venosa.
 - f) Las reintervenciones por hemorragia fueron más frecuentes al efectuar profilaxis de la trombosis mediante heparina i. v, no logrando reducir la tasa de trombosis.
 - g) La causa más frecuente de pérdida del injerto es la trombosis venosa del mismo seguida del rechazo crónico.

4. De lo anteriormente referido, se infiere que la trombosis venosa del injerto pancreático es la principal complicación técnica que influye negativamente en la supervivencia del injerto, teniendo los mejores resultados en aquellos casos derivados al intestino delgado, en el sexo masculino, cuando existe HTA pretrasplante y se utilizan injertos de donantes sin enfermedad cardio-cerebrovascular asociada.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24: S5-S20.
2. Kenny SJ, Aubert RE, Geiss LS. Prevalence and incidence of non-insulin-dependent diabetes. En: *Diabetes in America*. 2nd ed. National Diabetes Data Group, ed. Washington, DC: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 1995; 47-68.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Diabetes Surveillance*. Atlanta: Department of Health and Human Services, 1993; 87-93.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Fact Sheet: National Estimates and General Information on Diabetes in the United States*. Revised ed. Atlanta: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 1998.
5. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:657-670.
6. Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sánchez-Oriz E, Salvador-Oliván JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragón, Spain. *Diabetes Care* 1997; 20:534-536.
7. Wucherpfennig KW, Eisenbarth GS. Type I diabetes. *Nature Immunol* 2001; 2: 767-768.
8. Gepts W. Pathological anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 1965; 14: 619-633.
9. Dahlquist GG. Viruses and other perinatal exposures as initiating events for beta-cell destruction. *Ann Med* 1997; 29: 413-417.
10. Gerich JE. The genetic basis of type II diabetes mellitus: Impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocrine Rev* 1998; 19: 491.
11. Delaney MF, Zisman A, Kettyle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 683-705.
12. Cryer PE. Hypoglycemia is the limiting factor in the management of diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 42-46.

13. Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, Klein R. Technical review- diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21: 143-156.
14. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings. DRS report number 8. *Ophthalmology* 1981; 88: 583-600.
15. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy: Four-year results of a randomized trial (report #5). *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 958-964.
16. Marks JB, Raskin P. Nephropathy and hypertension in diabetes. *Med Clin North Am* 1998; 82: 877-907.
17. Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DER, Najarian JS, Goetz FC, Steffes MW. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1989; 321: 80-85.
18. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000; 43: 957-973.
19. Low PA. Diabetic autonomic neuropathy. *Sem Neurol* 1996; 16: 143-151.
20. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: Prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10: 339-383.
21. Vinik A, Erbas T, Stansberry K. Gastrointestinal, genitourinary, and neurovascular disturbances in diabetes. *Diabetes Rev* 1999; 7: 358-378.
22. Kaplan SA, Blaivas JG. Diabetic cystopathy. *J Diabetes Complicat* 1988; 2: 133-139.
23. Marks JB, Raskin P. Cardiovascular risk in diabetes: A brief review. *J Diabetes Complicat* 2000; 14: 108-115.
24. Seaman T, DeLeon CM, Berkman L, Ostfield A. Risk factors for coronary heart disease among older men and women: A prospective study of community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 1037-1049.
25. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344: 14-18.

26. Donahue RP, Skyler JS, Schneiderman N, Prineas RJ. Hyperinsulinemia and elevated blood pressure: Cause, confounder, or coincidence? *Am J Epidemiol* 1990; 132: 827-836.
27. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2003. *Diabetes Care* 2003; 26 (suppl 1):S1-S156.
28. Kittner SJ, White LR, Losonczy KG, Wolf PA, Hebel JR. Black-white differences in stroke incidence in a national sample. The contribution of hypertension and diabetes mellitus. *JAMA* 1990; 264: 1267-1270.
29. Bendick PJ, Glover JL, Kuebler TW, Dilley RS. Progression of atherosclerosis in diabetics. *Surgery* 1983; 93: 834-838.
30. Diabetes Control and Complications Trial. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in IDDM. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
31. Stockholm Diabetes Intervention Trial. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 304-9.
32. Rajotte RV, Scharp DW, Downing R, Preston R, Molnar GD, Ballinger WF, Greider MH. Pancreatic islet banking: The transplantation of frozen-thawed rat islets transported between centers. *Criobiology* 1981; 18: 357-369.
33. García C, Arias-Díaz J, Balibrea JL, Vara E. Modifications in calcium uptake may contribute to the effects of tumor necrosis factor on fetal islets. *Cell Transplantation* 1994; 3: 240.
34. Vara E, Arias-Díaz J, García C, Barrientos A, Balibrea JL. Influence of cryopreservation on the sensitivity of human islets to tumor necrosis factor. *Transplant Proc* 1994; 26: 828-31.
35. Scharp DW, Lacy PE, Santiago JV, McCullough CS, Weide LG, Falqui L, Marchetti P, Gingerich RL, Jaffe AS, Cryer PE, Anderson CB, Flye MW. Insulin independence after islet transplantation into type I diabetic patients. *Diabetes* 1990; 39: 515-518.
36. Scharp DW, Lacy PE, Santiago JV, McCullough CS, Weide LG, Boyle FJ, Falqui L, Marchetti P, Ricordi C, Gingerich RL, Jaffe AS, Cryer PE, Hanto

- DW, Anderson CB, Flye MW. Results of our first nine intraportal islet allografts in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991; 34: 55-58.
37. Warnock GL, Kneteman NM, Ryan E, Seelis REA, Rabinovitch A, Rajotte RV. Normoglycemia after transplantation of freshly isolated and cryopreserved pancreatic islets in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991; 34: 33-39.
 38. Ryan EA, Paty BW, Señor PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Warnock GL, Lakey JRT, Shapiro AMJ. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54: 2060-2069.
 39. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Paty BW, Senior PA, Bigam DL, Ryan EA. Strategic opportunities in clinical islet transplantation. *Transplantation* 2005; 79:1304-1307.
 40. Robertson RP. Pancreatic and islet transplantation diabetes. *N Engl Med* 1992; 327: 1861-1868.
 41. Hedon E. Greffe sous-cutanée du pancréas. *Archs Physiol Norm Pathol* 1892; 5: 617-628.
 42. Banting FG, Best CR. The internal secretion of the pancreas. *J Lat Clin Med* 1922; 7: 251-266.
 43. Najarian JS, Kjellstrand CM, Simmons RL, Buselmeier TJ, Von Hartzsch B, Goetz FC. Renal transplantation for diabetic glomerulosclerosis. *Ann Surg* 1973; 178: 477-485.
 44. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967; 61: 827-837.
 45. Lillehei RC, Ruiz JO, Acquino C, Goetz F. Transplantation of the pancreas. *Acta Endocrinol* 1976; 83: 303-318.
 46. Sutherland DER, Gruessner RWG, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, Mauer SM, Kennedy WR, Goetz FC, Robertson RP, Gruessner AC, Najarian JS. Lessons learned from more than 1.000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001; 233: 463-501.

47. Sutherland DER, Goetz FC, Rynasiewicz JJ, et al. Segmental pancreas transplantation from living related and cadaver donors: a clinical experience. *Surgery* 1981; 90: 159-169.
48. Gliedman ML, Gold M, Whittaker J, et al. Clinical segmental pancreatic transplantation with ureter-pancreatic duct anastomosis for exocrine drainage. *Surgery* 1973; 74: 171-180.
49. Sollinger HW, Cook K, Kamps D. Clinical and experimental experience with pancreaticocystostomy for exocrine pancreatic drainage in pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1984; 16: 749-751.
50. West M, Gruessner AC, Metrakos P, et al. Conversion from bladder to enteric drainage after pancreaticoduodenal transplantations. *Surgery* 1998; 124: 883-893.
51. Gaber AO, Shokouh-Amiri H, Grewal HP, Britt LG. A technique for portal pancreatic transplantation with enteric drainage. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 417-419.
52. Stratta RJ, Taylor RJ, Bynon JS. Surgical treatment of diabetes mellitus with pancreas transplantation. *Ann Surg* 1994; 220: 809-817.
53. Jiménez C, Moreno E, De Andrés A, Morales JM, León M, Lumbreras C, Riaño D, Colina F. Indicaciones y manejo perioperatorio del trasplante de páncreas. En: *Avances en trasplante de órganos abdominales*. Jiménez C, Riaño D, Moreno E, Jabbour N, eds. Madrid. Cuadecon, SL 1997; 30: 427-440.
54. Gruessner RWG, Sutherland DER. Simultaneous kidney and segmental pancreas transplants from living related donors. *Transplantation* 1996; 61: 1265-1268.
55. Farney AC, Choe E, Schweitzer E, et al. Simultaneous cadaver pancreas living donor kidney transplantation (SPLK). *Ann Surg* 2000; 232: 646-703.
56. Kuo PC, Stock PG. Transplantation in HIV positive patients. *Am J Transplant* 2001; 1: 13-17.
57. Humar A, Kandaswamy R, Drangstveit MB, et al. Surgical complications in obese pancreas transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69: S212.

58. Sutherland DER, Goetz C, Najarian JS. Pancreas transplantation at the University of Minnesota: donor and recipient selection, operative and postoperative management, and outcome. *Transplant Proc* 1987; 19: 63-74.
59. Groth CG, Lundgren G, Wilczek H. The pancreatic graft and its retrieval from the cadaveric donor. En: *Pancreatic Transplantation*. Groth CG, ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1988; 49-60.
60. Perkins JD, Frohnert PP, Service FJ, et al. Pancreas transplantation at Mayo: III: *Clin Proc* 1990; 65: 496-508.
61. Gruessner RWG, Sutherland DER, Troppmann C, Benedetti E, Hakim N, Dunn DL, Gruessner AC. The surgical risk of pancreas transplantation in the cyclosporine era: An overview. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 128-144.
62. Boggi U, Del Chiaro M, Signori S, Vistoli F, Amorese G, Croce C, Morelli L, Vanadia Bartolo T, Pietrabissa A, Barsotti M, Rizzo G, Mosca F. Pancreas transplants from donors aged 45 years or older. *Transplant Proc* 2005; 37: 1265-1267.
63. Bonham CA, Kapur S, Dodson SF, et al. Potential use of marginal donors for pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 612-613.
64. Schulz T, Schenker P, Flecken M, Kapischke M. Donors with a maximum body weight of 50 Kg for simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 1268-1270.
65. Sollinger HW, Stratta RS, Kalayoglu M, Belzer FD. The University of Wisconsin experience in pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19 (Suppl): 48-54.
66. Bowman DL, Atshuler J, Weaver DW. Hyperamylasemia: a result of intracranial bleeding. *Surgery* 1983; 94: 318-323.
67. Dandona P, Junglee D, Katrak A, Fonseca V, Havard CWH. Increase serum pancreatic enzymes after treatment with methylprednisolone: possible evidence of subclinical pancreatitis. *Br Med J* 1985; 24: 291-295.
68. Hesse UJ, Sutherland DER. Influence of serum amylase and plasma glucose levels in pancreas cadaver donors on graft function in recipients. *Diabetes* 1989; 38: 1-3.

69. Tydén G, Brattstrom C, Lundgren C, et al. Pancreatic transplantation with enteric exocrine diversion: the Stockholm experience. *Transplant Proc* 1987; 19 (Suppl): 86-91.
70. Gores PF, Gillingham K, Dunn DL, Mondry-Munns KC, Najarian JL, Sutherland DER. Donor hyperglucemia as a minor risk factor an immunologic variable, as major risk factor for pancreas allograft loss in a multivariate analysis of a single institution`s experience. *Ann Surg* 1992; 215: 217-230.
71. Nghiem DD, Cottingham EM, Corry RJ. Pancreas donor criteria. *Transplant Proc* 1988; 20: 1007-1009.
72. Jiménez C, Moreno E, López A, et al. Técnica quirúrgica del trasplante de páncreas. En: *Avances en trasplante de órganos abdominales*. Jiménez C, Riaño D, Moreno E, Jabbour N, eds. Madrid. Cuadecon SL, 1997; 441-453.
73. Marsh CL, Perkins JD, Sutherland DER, Corry RJ, Sterioff S. Combined hepatic and pancreaticoduodenal procurement for transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 254-258.
74. Nakazato PZ, Concepción W, Bry W, et al. Total abdominal evisceration: An en bloc technique for abdominal organ harvesting. *Surgery* 1992; 111: 37-47.
75. Florack G, Sutherland DE, Heil J, Zweber B, Najarian JS. Long-term preservation of segmental pancreas autografts. *Surgery* 1982; 92: 260-269.
76. Viste A, Schlumpf R, Munn S, Heil JE, Condie R, Sutherland DE. 96-hour cold storage preservation of the canine pancreas. *Transplant Proc* 1990; 22(2): 537-538.
77. Menasche P, Pradier F, Grousset C, et al. Improved recovery of heart transplants with a specific kit of preservation solutions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 353.
78. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, et al. Pancreas preservation with University of Wisconsin and Celsior solutions: A single-center, prospective, randomized pilot study. *Transplantation* 2004; 77: 1186.
79. Rosenlof LK, Earnhardt RC, Pruett TL, et al. Pancreas transplantation. An initial experience with systemic and portal drainage of pancreatic allografts. *Ann Surg* 1992; 215: 586-595.

80. Diem P, Abid M, Redmon JB, Sutherland DE, Robertson RP. Systemic venous drainage of pancreas allografts as independent cause of hyperinsulinemia in type I diabetic recipients. *Diabetes* 1990; 39: 534-540.
81. Hughes TA, Gaber AO, Amiri HS, et al. Kidney-pancreas transplantation. The effect of portal versus systemic venous drainage of the pancreas on the lipoprotein composition. *Transplantation* 1995; 60: 1406-1412.
82. Nymann T, Hathaway DK, Shokouh-Amiri MH, et al. Patterns of acute rejection in portal-enteric versus systemic-bladder pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant* 1998; 12: 175-183.
83. Tydén G, Tibell A, Groth C. Pancreatico-duodenal transplantation with enteric exocrine drainage: Technical aspects. *Clin Transplantation* 1991; 5: 36-39.
84. Prieto M, Sutherland DE, Fernández-Cruz L, Heil J, Najarian JS. Experimental and clinical experience with urine amylase monitoring for early diagnosis of rejection in pancreas transplantation. *Transplantation* 1987; 43: 73-79.
85. Sindhi R, Stratta RJ, Lowell JA, et al. Experience with enteric conversion after pancreatic transplantation with bladder drainage. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 281-289.
86. Perkins JD, Frohnert PP, Service FJ, et al. Pancreas transplantation at Mayo: III: Multidisciplinary management. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 496-508.
87. Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E, Papalois BE, Dunn DL, Najarian JS, Sutherland DER, Gruessner RW. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: Univariate and multivariate operative and non-operative risk factor analysis. *J Am Coll Surg* 1996; 182: 285-316.
88. Kaplan B, Wang Z, Abecassis MM, Fryer JP, Stuart FP, Kaufman DB. Frequency of hyperkalemia in recipients of simultaneous pancreas and kidney transplants with bladder drainage. *Transplantation* 1996; 62: 1174-1175.
89. Tollemar J, Tyden G, Brattstrom C, Groth CG. Anticoagulation therapy for prevention of pancreatic graft thrombosis: Benefits and risks. *Transplant Proc* 1988; 20: 479-480.

90. Troppmann C, Gruessner AC, Dunn DL, Sutherland DE, Gruessner RW. Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation. A multivariate risk factor and economic impact analysis of the ciclosporine era. *Ann Surg* 1998; 227: 255-268.
91. Sollinger H. Pancreatic transplantation and vascular graft thrombosis (editorial). *J Am Coll Surg* 1996; 182:362-363.
92. Patel B, Markivee CR, Manhanta B, et al. Pancreatic transplantation: Scintigraphy, US, and CT. *Radiology* 1988; 167: 685-687.
93. Nghiem DD, Ludrosky L, Young JC. Evaluation of pancreatic circulation by duplex color Doppler flow sonography. *Transplant Proc* 1994; 26: 466.
94. Dachman AH, Newmark GM, Thistlethwaite JR, Oto A, Bruce DS, Newell KA. Imaging of pancreatic transplantation using portal venous and enteric exocrine drainage. *AJR* 1998; 171: 157-163.
95. Prieto M, Sutherland DER, Fernández-Cruz L, Heil J, Najarian JS. Rejection in pancreas transplantation. *Tranplant Proc* 1987; 19: 2348-2349.
96. Stratta RJ, Taylor RJ, Lowell JA, et al. Randomized trial of Sandostatin prophylaxis for preservation injury after pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 3190-3192.
97. Groth CG. Surgical complications following pancreatic transplantation. En: *Pancreatic transplantation*. Carl G Groth ed. WB Sanders Company. Philadelphia, 1988; 219-238.
98. Tesi RJ, Henry ML, Elkhammas EA, et al. The frequency of rejection episodes with combined kidney- pancreas transplant-the impact on graft survival. *Transplantation* 1994; 58: 424-430.
99. Gruessner AC, Sutherland DER. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as for June 2004. *Clin Transplant* 2005; 19:433-455.
100. Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Egidi MF, et al. Long-term experience with simultaneous kidney-pancreas transplantation with portal-enteric drainage and

tacrolimus/mycophenolate mofetil-based immunosuppression. *Clin Transplant* 2003; 17(Suppl.9):69-77.

101. Bechstein WO, Malaise J, Saudek F, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: 1-year results of a large multicenter trial. *Transplantation* 2004; 77:1221-1228.
102. Knight RJ, Kerman RH, McKissick E, et al. A pilot study of immunosuppression minimization after pancreas-kidney transplantation utilizing thymoglobulin induction and sirolimus maintenance therapy. *Transplant Proc* 2005; 37:3538-3541.
103. Stratta RJ, Alloway RR, Lo A, Hodge EE. Risk factors and outcomes analyses at 36 months of a prospective, randomized, multicenter trial of daclizumab induction in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37:3527-3530.
104. Elkhammas EA, Yilmaz S, Henry ML, et al. Simultaneous pancreas/kidney transplantation: Comparison of mycophenolate mofetil versus azathioprine. *Transplant Proc* 1998; 30:512.
105. Reddy KS, Stratta RJ, Shokouh-Amiri H, Alloway R, Somerville T, Egidi MF, Gaber LW, Gaber AO. Simultaneous kidney-pancreas transplantation without antilymphocyte induction. *Transplantation* 2000; 69(1): 49.
106. Kaufman DB. Immunosuppression in pancreas transplantation. InductionTherapy. En: Gruessner RWG, Sutherland DER, eds. *Transplantation of the pancreas*. New-York: Springer-Verlag., 2004; 267-300.
107. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117:659-676.
108. Malaise J, Nakache R, Kahl A, et al. Corticosteroid withdrawal in simultaneous pancreas-kidney transplantation: a 3-year report. *Transplant Proc* 2005; 37:2853-2855.
109. Kahl A, Bechstein WO, Lorenz F, et al. Long-term prednisolone withdrawal after pancreas and kidney transplantation in patients treated with ATG,

- tacrolimus, and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* 2001; 233: 1694-1695.
110. Kaufman DB, Leventhal JR, Koffron AJ, et al. A prospective study of rapid corticosteroid elimination in simultaneous pancreas-kidney transplantation: comparison of two maintenance immunosuppression protocols: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Transplantation* 2002; 73: 169.
111. Stratta RJ. Experience with azathioprine withdrawal after simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30:1353-1354.
112. Jiménez C, Morales JM, Loinaz C, et al. Nuevos inmunosupresores en trasplante de órganos abdominales. En: *Actualización en Cirugía del Aparato Digestivo*. E.Moreno. Jarpyo edit. Madrid, 1999; 395-417.
113. Odorico JS, Pirsch JD, Knechtle SJ, et al. A study comparing mycophenolate mofetil to azathioprine in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 1998; 66:1751-1759.
114. Gruessner RWG, Sutherland DER, Drangstveit MB, et al. Mycophenolate mofetil in pancreas transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 318-323.
115. Burke GW, Ciancio G, Alejandro R, et al. Use of tacrolimus and mycophenolate mofetil for pancreas-kidney transplantation with or without OKT3 induction. *Transplant Proc* 1998; 30:1544-1545.
116. Dawidson I, Ar`Rajab A, Lu C, et al. Cyclosporine blood levels predict the likelihood of rejection and toxicity after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27:1324-1326.
117. Gruessner RWG, Bartlett ST, Burke GW, et al. Suggested guidelines for the use of tacrolimus in pancreas/kidney transplantation. *Clin Transplant* 1998; 12:260-262.
118. Hariharan S, Munda R, Cavallo T, et al. Rescue therapy with tacrolimus after combined kidney/pancreas and isolated pancreas transplantation in patients with severe cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation* 1996; 61:1161-1165.

119. Dieterle CD, Schmauss S, Veitenhansl M, et al. Glucose metabolism after pancreas transplantation: Cyclosporine versus tacrolimus. *Transplantation* 2004; 77:1561-1565.
120. Salazar A, McAlister VC, Kiberd BA, et al. Sirolimus-tacrolimus combination for combined kidney-pancreas transplantation: Effect on renal function. *Transplant Proc* 2001; 33:1038-1039.
121. Klassen DK, Wiland AM, Weir MR, et al. Conversion to sirolimus-based maintenance immunosuppressive therapy in pancreas allograft recipients. *Am J Transplant* 2001; 1:213.
122. Rogers J, Ashcraft EE, Emovon OE, et al. Long-term outcome of sirolimus rescue in kidney-pancreas transplantation. *Transplantation* 2004; 78:619-622.
123. Sutherland DER. Immunosuppression for clinical pancreas transplantation. *Clin Transplant* 1991; 5:549-553.
124. Stratta RJ, Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Reddy KS, Egidi MF, Grewal HP. Allograft pancreatectomy after pancreas transplantation with systemic-bladder versus portal-enteric drainage. *Clin Transplant* 1999; 13:465-472.
125. Backman L, Brattstrom C, Reinholt FP, Andersson J, Tydén G. Development of intrapancreatic abscess- a consequence of CMV pancreatitis? *Transplant Int* 1991; 4: 116-121.
126. Douzajian V, Abecassis M, Cooper JL, Smith JL, Corry J. Incidence, management and significance of surgical complications after pancreas transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 451-456.
127. Benedetti E, Troppmann C, Gruessner AC, Sutherland DER, Dunn DL, Gruessner RWG. Pancreas graft loss caused by intra-abdominal infection. A risk factor for a subsequent pancreas retransplantation. *Arch Surg* 1996; 131: 1054-1060.
128. Benedetti E, Gruessner AC, Troppmann C, et al. Intra-abdominal fungal infections after pancreatic transplantation: Incidence, treatment, and outcome. *J Am Coll Surg* 1996; 183:307-316.

129. Hakim NS, Gruessner AC, Papalois BE, Troppmann C, Dunn DL, Sutherland DER, Gruessner RWG. Duodenal complications in bladder-drained pancreas transplantation. *Surgery* 1997; 121: 618-624.
130. Humar A, Kandaswamy R, Granger D, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DER. Decreased surgical risks of pancreas transplantation in the modern era. *Ann Surg* 2000; 231: 269-275.
131. Steurer W, Tabbi MG, Bonatti H, et al. Stapler duodenojejunostomy reduces intraabdominal infection after combined pancreas kidney transplantation as compared with hand-sawn anastomosis. *Transplant Proc* 2002; 34:3357-3360.
132. Schaarpherder AFM, Oosterhout ECAA, Bode PJ, Van der Woude FJ, Lemkes HHPJ, Gooszen HG. Pancreatic graft survival after arterial thrombosis in simultaneous renal-pancreatic transplantation. *Clin Transplant* 1993; 7: 37-42.
133. Fernández-Cruz L, Gilabert R, Sabater L, Saenz A, Astudillo E. Pancreas graft thrombosis: Prompt diagnosis and immediate trombectomy or retransplantation. *Clin Transplant* 1993; 7: 230-234.
134. Nghiem DD. Pancreatic allograft thrombosis: Diagnostic and therapeutic importance of splenic venous flow velocity. *Clin Transplant* 1995; 9:390-395.
135. Troppmann C, Dunn DL, Najarian JS, et al. Operative reintervention following early complications after pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26: 454-
136. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gruessner RWG, Gruessner AC, Sutherland DER. Technical failures after pancreas transplants: why grafts fail and the risk factors- A multivariate analysis. *Transplantation* 2004; 78:1188-1192.
137. Corry RJ, Nghiem DD, Schulak JA, Beutel WD, Gonwa TA. Surgical treatment of diabetic nephropathy with simultaneous pancreatic duodenal and renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162:547-555.
138. Frisk B, Hedman L, Andersson C, Brynner H. Complications after segmental-pancreas transplantation with exocrine drainage to urinary bladder. *Diabetes* 1989; 38:235-236.

139. Sutherland DE, Moudry-Munns KC. International pancreas transplantation registry analysis. *Transplant Proc* 1990; 22:571-574.
140. Grewal HP, Garland L, Novak, Gaber L, Tolley EA, Gaber O. Risk factors for postimplantation pancreatitis and pancreatic thrombosis in pancreas transplant recipients. *Transplantation* 1993; 56: 609-612.
141. Abendroth D, Landgraf R, Illner WD, Lenhart FP, Land W. Intra and postoperative management. Cap.16. En: *Pancreatic transplantation*. Groth CG ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1988; 209-218.
142. Hopt UT, Buesing M, Schareck W, et al. Prevention of early postoperative graft thrombosis in pancreatic transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25:2607-2608.
143. Wright FH, Wright C, Ames SA, et al. Pancreatic allograft thrombosis: Donor and retrieval factors and early postperfusion graft function. *Transplant Proc* 1990; 22:439-441.
144. Keck T, Banafsche R, Werner J, Gebhard MM, Herfarth C, Klar E. Desmopressin impairs microcirculation in donor pancreas and early graft function after experimental pancreas transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 202-209.
145. Chapmann JR, Robertson P, Allen RDM. Why do pancreas transplants thrombose ? *Transplantation* 2001; 72:182-183.
146. Gruessner AC, Sutherland DER. Analysis of United States (US) and non-US pancreas transplant reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of October 2001. En: *Clinical Transplants 2001*. Cecka JM, Terasaki PI, eds. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 2002: 41-72.
147. Gruessner RWG, Dunn DL, Gruessner AC, et al. Recipient risk factors have an impact on technical failure and patient and graft survival rates in bladder-drained pancreas transplants. *Transplantation* 1994; 57:1598-1606.
148. Boggi U, Del Chiaro M, Vistoli F, et al. Pancreas transplantation from marginal donors. *Transplant Proc* 2004; 36:566-568.

149. Salvalaggio PR, Davies DB, Fernández LA, Kaufman DB. Outcomes of pancreas transplantation in the United States using cardiac-death donors. *Am J Transplant* 2006; 6:1059-1065.
150. Knight RJ, Bodian C, Rodríguez-Laiz G, Guy SR, Fishbein TM. Risk factors for intra-abdominal infection after pancreas transplantation. *Am J Surg* 2000; 179: 99-102.
151. Nghiem DD, Cottingham EM. Pancreatic flush injury in combined pancreas-liver recovery. *Transplant Int* 1992; 5: 19-22.
152. Morel P, Moudry-Munns K, Najarian JS, et al. Influence of preservation time on outcome and metabolic function of bladder-drained pancreas transplants. *Transplantation* 1990; 49:294-303.
153. Boggi U, Signori S, Vistoli, et al. University solution versus Celsior solution in clinical pancreas transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37:1262-1264.
154. Humar A, Kandaswamy R, Drangstveit MB, et al. Prolonged preservation increases surgical complications after pancreas transplants. *Surgery* 2000; 127:545-551.
155. Gruessner AC, Sutherland DER, Gruessner RWG. Enteric versus bladder drainage for solitary pancreas transplants-a registry report. *Transplant Proc* 2001; 33:1678-1680.
156. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Farney A, et al. Pancreas transplantation: The histologic morphology of graft loss and clinical correlations. *Transplantation* 2001; 71: 1784-1791.
157. Ojo A, Hanson J, Wolfe R, et al. Dialysis modality and the risk of allograft thrombosis in adult renal transplant recipients. *Kidney Int* 1999; 55: 1952-1960.
158. Kessler L, Wiesel ML, Boudjema K, et al. Possible involvement of Von Willebrand factor in pancreatic graft thrombosis after kidney-pancreas transplantation: a retrospective study. *Clin Transplant* 1998; 12:35.
159. Nader A, Buesing M, Blumenstock W, et al. Coagulation disorders after reperfusion of pancreatic allografts. *Transplant Proc* 1993; 25: 1174-1175.

160. Burke GW, Ciancio G, Figueiro J, et al. Hypercoagulable state associated with kidney-pancreas transplantation. Tromboelastogram-directed anticoagulation and implications for future therapy. *Clin Transplant* 2004; 18:423-428.
161. Koo DDH, Fuggle SV. Impact of ischemia reperfusion injury and early inflammatory responses in kidney transplantation. *Transplant Rev* 2000;14:210.
162. Stratta RJ, Taylor RJ, Sudan D, Sindhi R, Castaldo P. Experience with pancreas retransplantation. *Transplant Proc* 2005; 27:3020-3021.
163. Tydén G, Wilczek H, Lundgren G, Ostman J, Gunnarsson R, Jaremko G, Groth CG. Experience with 21 intraperitoneal segmental pancreatic transplants with enteric or gastric exocrine diversion in humans. *Transplant Proc* 1985; 1:331-335.
164. Humar A, Gruessner RWG, Sutherland DER. Living related donor pancreas and pancreas-kidney transplantation. *Br Med Bull* 1997; 53: 879-891.
165. Tydén G, Calissendorff B, Billing H, et al. The vascular supply in human pancreaticoduodenal grafts: An angiographic study. *Transplant Proc* 1990; 22:593.
166. Soon-Shiong P, White G, De Mayo E, et al. Mechanical obstruction of the portal vein as a cause of vascular thrombosis after pancreatic transplantation in humans. *Transplant Proc* 1988; 20:1059-1061.
167. Schweitzer EJ, Bartlett ST. Wound complications after pancreatic transplantation through a kidney transplant incision. *Transplant Proc* 1994; 26:461.
168. Sutherland DER, Goetz FC, Moudry KC, et al. Use of recipient mesenteric vessels for revascularization of segmental pancreas grafts: technical and metabolic considerations. *Transplant Proc* 1987; 19:2300-2304.
169. Bassi D, Kollias N, Fernández del Castillo C, et al. Impairment of pancreatic microcirculation correlates with the severity of acute experimental pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 257-263.

170. Calne RY, McMaster P, Rolles K, Duffy TJ. Technical observations in segmental pancreas allografting: observations on pancreatic blood flow. *Transplant Proc* 1980; 12:51-57.
171. Agnes S, Magalini SC, Serino F, et al. Pancreatic transplantation with double arterial and venous bridge anastomosis: a technique to avoid vascular thrombosis. *Transplant Proc* 1987; 19: 1004-1007.
172. Kin S, Tamura K, Nagami H, et al. The effect of a distal splenic arteriovenous fistula on tissue blood flow in the pancreatic segment. *Transplant Proc* 1989; 21: 2812-2814.
173. Muelhbach F, Gnant MFX, Auinger M, et al. Pancreatic venous drainage to the portal vein: a new method in human pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 636-637.
174. Booster MH, Wijnen RMH, van Hooff JP, et al. The role of the spleen in pancreas transplantation. *Transplantation* 1993; 56: 1098-1102.
175. Perico N, Remuzzi G. Thromboembolic complications during cyclosporin A therapy: possible causes and incidence. En: *Haemostasis and the kidney*. Remuzzi G and Rossi EC, eds. London: Butterworth, 1989; 321-330.
176. Odor- Morales A, Lopez RM, Varela G, Ponce J, Luque E, Chavira SC, Larriva J. Increased thromboxane production by the pancreas after 24-hour preservation in UW-1 solution. *Transplant Proc* 1991; 23:1643-1644.
177. Mackie IJ, Blewitt S, Clarke P, et al. The effects of long-term cyclosporin A therapy postrenal transplantation on haemostasis. *Br J Hematol* 1986; 64:812-813.
178. Tydén G, Groth CG. Pancreas transplantation. En: *Makowka L. The handbook of transplantation management*. Austin: Landes Company, 1991;300-321.
179. Gilibert R, Fernández-Cruz L, Bru C, et al. Duplex-doppler ultrasonography in monitoring clinical pancreas transplantation. *Transplant Int* 1988; 1: 172-177.
180. Pozniak MA, Propeck PA, Kelcz F, et al. Imaging of pancreas transplants. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 581-594.

181. Kuni. CC, Du Cret RP, Boudreau RJ. Pancreas transplants : evaluation using perfusion scintigraphy. *AJR* 1989 ; 153 : 57-61.
182. Snider JF, Hunter DW, Kuni CC, et al. Pancreatic transplantation : radiologic evaluation of vascular complications. *Radiology* 1991 ; 178: 749-753.
183. Douzdjian V, Abecassis MM, Cooper JL, Argibay PF, Smith JL, Corry RJ. Pancreas transplant salvage after acute venous thrombosis. *Transplantation* 1993; 56: 222-223.
184. Ciancio C, Julian JF, Fernandez L, et al. Successful surgical salvage of pancreas allografts after complete venous thrombosis. *Transplantation* 2000; 70:126-131.
185. Gilabert R, Fernández-Cruz L, Real MI, Ricart MJ, Astudillo E, Montana X. Treatment and outcome of pancreatic venous graft thrombosis after kidney-pancreas transplantation. *Br J Surg* 2002; 89: 355-360.
186. Kuo PC, Wong J, Schweitzer EJ, et al. Outcome after splenic vein thrombosis in the pancreas allograft. *Transplantation* 1997; 64:933-935.
187. Elkhammas EA, Henry ML, Tesi RJ, Ferguson RM. Combined kidney/pancreas transplantation at the Ohio State University Hospitals. In : *Clinical Transplants 1992*. Terasaki PI, Cecka JM, eds. Los Angeles : UCLA Tissue Typing Laboratory, 1993 : 191-197.
188. Boudreaux JP, Corry RJ, Dickerman R, Sutherland DE. Combined experience with immediate pancreas retransplantation. *Transplant Proc* 1991 ; 23 : 1628-1629.
189. Stratta RJ, Taylor RJ, Lowell JA, Bynon JS, Cattral M, Langnas AN, Shaw BW. Selective use of sandostatin in vascularized pancreas transplantation. *Am J Surg* 1993; 166: 598-605.
190. Duron JJ, Roux JM, Imbaud P, et al. The arteriovenous fistula in segmental pancreatic transplantation in dogs- a hemodynamic study. *Transplantation* 1987; 44: 600-601.

191. Dierhoi MH, Sollinger HW, Bozdech MJ, Belzer FO. Lethal graft-versus-host disease in a recipient of a pancreas-spleen transplant. *Transplantation* 1986; 41: 544-545.
192. Fertmann JM, Wimmer CD, Arbogast HP, et al. Single shot antithrombin in human pancreas-kidney transplantation: reduction of reperfusion pancreatitis and prevention of graft thrombosis. *Transplant Int* 2006 ; 19: 458-465.
193. Sakopoulos AMG, Leapman SB, Pescovitz MD. Iliac artery bladder fistula: A late complication of rejected pancreas transplants with bladder drainage. *Transplant Proc* 1995; 27: 3008-3009.
194. Fernández JA, Robles R, Martínez E, et al. Arterioenteric fistula due to cytomegalovirus infection after pancreas transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 966-968.
195. Verni MP, Leone JP, DeRoover A. Pseudoaneurism of the Y-graft/iliac artery anastomosis following pancreas transplantation: A case report and review of the literature. *Clin Transplant* 2001; 15: 72-76.
196. Lowell JA, Bynon JS, Stratta RJ, et al. Superior mesenteric arteriovenous fistula in vascularized whole organ pancreatic allografts. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 254-258.
197. Reed A, Sollinger HW, Knechtle SJ, et al. Ruptured splenic artery aneurysm: An unusual late complication following pancreas transplantation. *Clin Transplant* 1991; 5: 327-329.
198. Everett JE, Wahoff DC, Statz C, Gillingham KJ, Gruessner A, Gruessner RWG, Gores PF, Sutherland DER, Dunn DL. Characterization and impact of wound infection after pancreas transplantation. *Arch Surg* 1994; 129: 1310-1317.
199. Hesse UJ, Sutherland DER, Simmons RL, et al. Intraabdominal infections in pancreas transplant recipients. *Ann Surg* 1986; 203: 153-162.
200. Hanish SI, Petersen RP, Collins BH, et al. Obesity predicts increased overall complications following pancreas transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3564-3566.

201. Papalois BE, Troppmann C, Gruessner AC, et al. Long-term peritoneal dialysis before transplantation and intra-abdominal infection after simultaneous pancreas-kidney transplantations. *Arch Surg* 1996; 131: 761-766.
202. Pirsch JD, Odorico JS, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Becker BN, Sollinger HW. Posttransplant infection in enteric versus bladder-drained simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998; 66: 1746-1750.
203. Reddy KS, Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Alloway R, Egidi MF, Gaber AO. Surgical complications after pancreas transplantation with portal-enteric drainage. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 305-313.
204. Malaise J, Steurer W, Koenigsrainer A, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in a large multicenter study: surgical complications. *Transplant Proc* 2005; 37: 2859-2860.
205. Hesse UJ, Meester D, Troisi R, Cathenis K, Lameire N, Hemptinne B. The use of low dose octreotide prophylaxis in pancreatic transplants with enteric drainage. Results of a prospective randomized single center trial. *Clin Transplant* 2005; 19:299-303.
206. Sethi PS, Elkhammas EA, Pollifrone DL, et al. High intravesical pressures and related urologic complications in simultaneous kidney/pancreas transplant recipients. *Transplant Proc* 1995; 27: 3085-3086.
207. Heredia EN, Ricart MJ, Astudillo E, López-Boado M, Delgado S, Amador A, Pérez M, Ematjes E, Fernández-Cruz L. Pancreas transplantation with enteric drainage: duodenal segmental leak. *Transplant Proc* 2002; 34: 215.
208. Nath DS, Gruessner AC, Kandaswamy R, Gruessner RW, Sutherland DER, Humar A. Late anastomotic leaks in pancreas transplant recipients- clinical characteristics and predisposing factors. *Clin Transplant* 2005; 19:220-224.
209. Sollinger HS, Messing E, Eckhoff D, Pirsch JD, D'Alessandro, Kalayoglu M, Knechtle SJ, Hickey D, Belzer FO. Urological complications in 210 consecutive simultaneous pancreas-kidney transplants with bladder drainage. *Ann Surg* 1993; 218: 561-570.

210. Wengrovitz M, Jarowenko MV, Gifford RR, Shtin AG, Mandell MJ, Yang HC. Stone formation as a cause of allograft pancreatitis in the recipient of a combined kidney and pancreas transplant. *Clin Transplant* 1990; 4: 117-119.
211. Linder R, Tydén G, Tibell A, et al. Late graft pancreatitis. *Transplantation* 1990; 50: 257-261.
212. Fernández-Cruz L, Sabater L, Gilabert E, et al. Native and graft pancreatitis following combined pancreas-renal transplantation. *Br J Surg* 1993; 80: 1429-1432.
213. Klassen DK, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, et al. CMV allograft pancreatitis: Diagnosis, treatment, and histological feature. *Transplantation* 2000; 69: 1968-1971.
214. Esterl RM, Gupta N, Reese JC, Patel BK, Fairchild RB, Solomon H. Pancreaticocystostomy revision for obstructive pancreatitis and pancreatic fistula after segmental pancreatic transplantation. *Clin Transplant* 1996; 10: 287-293.
215. Burton FR, Garvin PJ, Joshi SN. Human pancreatic graft fistula exocrine suppression by oral pancreatic enzymes. *Transplantation* 1989; 47: 888-891.
216. Patel BK, Garvin PJ, Aridge DL, Chenoweth JL, Markivee CR. Fluid collections developing after pancreatic transplantation: Radiologic evaluation and intervention. *Radiology* 1991; 181: 215-220.
217. Zapas JL, Light JA, Buck DR, et al. Infected transplant pancreatic pseudocyst managed by catheter drainage and pancreatico-ileostomy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 827-830.
218. Kubota K, Reinholt FP, Tyden G, Groth CG. Pancreatic juice cytology for monitoring pancreatic grafts in the early postoperative period. *Transplant Int* 1992; 5: 133-138.
219. Barone GW, Webb JW, Hudec W. The enteric drained pancreas transplants: Another potential source of gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1369-1371.
220. Del Pizzo JJ, Jacobs SC, Bartlett ST, Sklar. Urological complications of bladder-drained pancreatic allografts. *Br J Urology* 1998; 81: 543-547.

221. Hickey DP, Bakthavatsalam R, Bannon CA, et al. Urological complications of pancreatic transplantation. *J Urol* 1997; 157: 2042-2048.
222. Marsh CL, Forg P. The diagnosis and management of urologic complications in nonrenal transplant recipients. *Sem Urol* 1994; 12: 233-250.
223. Ciancio G, Burke GW, Nery JR, et al. Urethritis/dysuria after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant* 1996; 10: 67-70.
224. See WA, Smith JL. Urinary levels of activated trypsin in whole-organ pancreas transplant patients with duodenocystostomies. *Transplantation* 1991; 52: 630-633.
225. Van der Pijl JW, Smets YFC, De la Fuente R, et al. Urologic infections and problems after 50 simultaneous pancreas-kidney transplantations. *Transplant Proc* 1995; 27: 3105.
226. See WA, Smith JL. Urinary trypsin levels observed in pancreas transplants patients with duodenocystostomies promote in vitro fibrinolysis and in vivo bacterial adherence to urothelial surfaces. *Urol Res* 1992; 20: 409-413.
227. Rhee BK, Bretan PN Jr, Stoller ML. Urolithiasis in renal and combined pancreas/renal transplant recipients. *J Urol* 1999; 161: 1458-1462.
228. Taylor RJ, Mays SD, Grothe TJ, Stratta RJ. Correlation of preoperative complications following pancreas transplantation. *J Urol* 1993; 150: 1185-1188.
229. Lumbreras C, Fernández I, Velosa J, Munn S, Sterioff S, Paya CV. Infectious complications following pancreatic transplantation: Incidence, microbiological and clinical characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 514-520.
230. Smets YFC, Van der Pijl JW, Van Dissel JT, et al. Infectious disease complications of simultaneous pancreas kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 764-771.
231. Brayman KL, Stephanian E, Matas AJ, et al. Analysis of infectious complications occurring after solid-organ transplantation. *Arch Surg* 1992; 127: 38-48.

232. Lapchik MS, Castelo-Filho A, Pestana JO, et al. Risk factors for nosocomial urinary tract and postoperative wound infections in renal transplant patients: A matched-pair case-control study. *J Urol* 1992; 147: 994-998.
233. Sinnot JT, Emmanuel PJ. Mycobacterial infections in the transplant patient. *Sem Respir Infect* 1990; 5: 65-73.
234. Paya CV. Fungal infections in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 677-688.
235. Kusne S, Torre-Cisneros J, Manez R, et al. Factors associated with invasive lung aspergillosis and the significance of positive *Aspergillus* culture after liver transplantation. *J Infect Dis* 1992; 166: 1379-1383.
236. Jiménez C, Lumbreras C, Aguado JM, et al. Successful treatment of mucor infection after liver or pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 476-480.
237. Dallman MJ. Immunobiology of graft rejection. In: *Transplantation*. Ginns LC, Cosimi AB, Morris PJ, eds. Philadelphia: Blackwell Science; 1988: 23-42.
238. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Klassen DK, et al. Evaluation of pancreas transplant needle biopsy: Reproducibility and revision of histologic grading system. *Transplantation* 1997; 63:1579-1586.
239. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Klassen DK, et al. Chronic pancreas allograft rejection: Morphologic evidence of progression in needle biopsies and proposal of a grading scheme *Transplant Proc* 1999; 31:614.
240. Gruessner RWG, Dunn DL, Tzardis PJ, et al. Simultaneous pancreas and kidney transplants versus single kidney transplants and previous kidney transplants in uremic patients and single pancreas transplants in nonuremic diabetic patients: Comparison of rejection, morbidity, and long-term outcome. *Transplant Proc* 1990; 22: 622-623.
241. Aideyan OA, Foshager MC, Benedetti E, et al. Correlation of the arterial resistive index in pancreas transplant of patients with transplant rejection. *AJR* 1997; 168: 1445-1447.

242. Kubota K, Billing H, Kelter U, et al. Duplex-Doppler ultrasonography for evaluating pancreatic grafts. *Transplant Proc* 1990; 22: 183.
243. Freise CE, Hirose R, Feng S, et al. Minimal rejection with a steroid sparing protocol in simultaneous pancreas kidney transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2(supplement 3): 203.
244. Sutherland DER, Dunn DL, Goetz FC, et al. A ten-year experience with 290 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 1989; 210: 274-285.
245. Sollinger HW, D'Alessandro AM, Stratta RJ, et al. Combined kidney-pancreas transplantation with pancreaticocystostomy. *Transplant Proc* 1989; 21: 2837-2838.
246. Nankivell BJ, Allen RDM, Bell B, et al. Factors affecting measurement of urinary amylase after bladder-drained pancreas transplantation. *Clin Transplant* 1991; 5: 392-397.
247. Benedetti E, Najarian JS, Sutherland DER, et al. Correlation between cystoscopic biopsy results and hypoamylasuria in bladder-drained pancreas transplants. *Surgery* 1995; 118: 864-872.
248. Nghiem DD, Cottingham EM, Corry RJ. Physiologic studies of urinary drained pancreaticoduodenal grafts in humans. *J Surg Res* 1990; 48: 72-77.
249. Rubenstein HH, Clark JL, Melani F, et al. Secretion of proinsulin C-Peptide by pancreatic B cells and its circulation in blood. *Nature* 1969; 224: 697-699.
250. Cheng SS, Munn SR. Posttransplant hyperamylasemia is associated with decreased patient and graft survival in pancreas allograft recipients. *Transplant Proc* 1994; 26: 428-429.
251. Sugitani A, Egidi F, Gritsch HA, et al. Serum lipase as a marker for pancreatic allograft rejection. *Clin Transplant* 1998; 12: 224-227.
252. Padamitriou JC, Drachenberg CB, Wiland A, et al. Histologic grading of acute allograft rejection in pancreas needle biopsy. *Transplantation* 1998; 66: 1741-1745.
253. Gill IS, Stratta RJ, Taylor MT, et al. Correlation of serologic and urinary tests with allograft biopsy in the diagnosis of pancreas rejection. *Transplant Proc* 1997; 29: 673.

254. Bartlett ST, Schweitzer EJ, Johnson LB, et al. Equivalent success of simultaneous pancreas kidney and solitary pancreas transplantation. A prospective trial of tacrolimus immunosuppression with percutaneous biopsy. *Ann Surg* 1996; 224: 440-452.
255. Lowell JA, Bynon JS, Nelson N, et al. Improved technique for transduodenal pancreas transplant biopsy. *Transplantation* 1994; 57: 752-753.
256. Martinenghi S, Dell'Antonio G, Secchi A, et al. Percutaneous microbiopsy for the diagnosis of rejection in whole bladder-diverted pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1991; 26: 526.
257. Laftavi MR, Gruessner AC, Bland BJ, et al. Diagnosis of pancreas rejection. Cystoscopic transduodenal versus percutaneous computed tomography scan-guided biopsy. *Transplantation* 1998; 65: 528-532.
258. West M, Gruessner RWG. Laparoscopic biopsy after pancreaticoduodenal transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1684-1687.
259. Brayman K, Morel P, Chau C, et al. Influence of rejection episodes on the relationship between exocrine and endocrine function in bladder-drained pancreas transplant. *Transplant Proc* 1992; 24: 921-923.
260. Sibley RK, Sutherland DER. Pancreas transplantation: An immunohistologic examination of 100 grafts. *Am J Pathol* 1987; 128: 151-170.
261. Nakleh RE, Gruessner RWG. Ischemia due to vascular rejection causes islet loss after pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30(2): 539.
262. Barrou B, Barrou Z, Gruessner A, et al. Probability of retaining endocrine function (insulin independence) after definitive loss of exocrine function in bladder-drained pancreas transplants. *Transplant Proc* 1994; 26: 473-474.
263. Ciancio G, Burke GW, Roth D, et al. Use of intravenous FK506 to treat acute rejection in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients on maintenance oral FK506. *Transplantation* 1997; 63: 785-788.
264. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, et al. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg* 1998; 228: 284-296.

265. Ramcharan T, Paraskevas S, Denis R, et al. Primary nonfunction after pancrea transplant-an uncommon cause of graft failure. *Acta Chir Austriaca* 2001; 33(suppl 174): 12.
266. Troppmann C, Gruessner AC, Papalois BE, et al. Delayed endocrine pancreas graft function after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1323-1330.
267. Nghiem DD, Hsia S, Schlosser JD, Nghiem HG. Delayed endocrine graft function: Truth or myth? *Transplant Proc* 1998; 30: 284.
268. Weide LG, Stratta RJ, Cushing K, et al. Elevated fasting pro-insulin levels as a marker for impaired function after pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 678.
269. Barone GW, Henry ML, Elkhammas EA, et al. Pancreatic exocrine "burnout" following pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 831-832.
270. Redmon JB, Teuscher AU, Robertson RP. Hypoglycemia after pancreas transplantation. *Diabetes Care* 1998; 21: 1944-1950.
271. Battezzati A, Bonfatti D, Benedini S, et al. Spontaneous hypoglycemia after pancreas transplantation in type I diabetes mellitus. *Diab Med* 1998; 15: 991-996.
272. Diem P, Abid M, Redmon JB, Sutherland DE, Robertson RP. Systemic venous drainage of pancreas allografts as independent cause of hyperinsulinemia in type I diabetic recipients. *Diabetes* 1990; 39: 534-540.
273. Kendall DM, Rooney DP, Smets YFC, et al. Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycemia in patients with long-standing type I diabetes and autonomic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: 249-257.
274. Semakula C, Pambuccian S, Gruessner R, et al. Clinical case seminar: Hypoglycaemia after pancreas transplantation: Association with allograft nesidiodyplasia and expression of islet neogenesis-associated polypeptide. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3548-3554.

275. Tyden G, Reinholt FP, Sundkvist G, Bolinder J. Recurrence of autoimmune diabetes mellitus in recipients of cadaveric pancreatic grafts. *N Engl J Med* 1996; 335: 860-863.
276. Bosi E, Bottazzo GF, Secchi A, et al. Islet cell autoimmunity in type 1 diabetes patients after HLA-mismatched pancreas transplantation. *Diabetes* 1989; 38: 82-84.
277. Teuscher AU, Seaquist ER, Robertson RP. Diminished insulin secretory reserve in diabetic pancreas transplant and nondiabetic kidney transplant recipients. *Diabetes* 1994; 43: 593-598.
278. Osei K. Post-transplantation hypoglycaemia in type I diabetic pancreas allograft recipients. *Acta Diabetol* 1998; 35: 176-182.
279. Gruessner RWG, Sutherland DER, Gruessner A. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am J Transplant* 2004; 4:2018-2026.
280. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N England J Med* 2003; 349: 2326-2333.
281. Mai ML, Ahsan N, Gonwa T. The long-term management of pancreas transplantation. *Transplantation* 2006; 82:991-1003.
282. Meador TL, Krebs TL, Cheong JJ, Daly B, Keay S, Bartlett S. Imaging features of posttransplantation lymphoproliferative disorder in pancreas transplant recipients. *AJR* 2000; 174: 121.
283. Marthinenghi S, Dell'Antonio G, Secchi A, Di Carlo V, Pozza G. Cancer arising after pancreas and/or kidney transplantation in a series of 99 diabetic patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 272.
284. Humar A, Khwaja K, Ramcharan T, et al. Chronic rejection: the next major challenge for pancreas transplant recipients. *Transplantation* 2003; 76: 918-923.
285. Stratta RJ, Sudan R, Sudan D. Long-term outcomes in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients. *Transplant Proc* 1998; 30: 1564-1565.
286. Sudan D, Sudan R, Stratta R. Long-term outcome of simultaneous kidney-pancreas transplantation. Analysis of 61 patients with more than 5 years follow-up. *Transplantation* 2000; 69: 550-555.

287. McCauley J, Shapiro R, Jordan ML, et al. Long-term lipid metabolism in combined kidney-pancreas transplant recipients under tacrolimus immunosuppression. *Transplant Proc* 2001; 33: 1698-1699.
288. Osterby R. Early phases in the development of diabetic glomerulopathy. *Acta Med Scand* 1975; 475: 1-84.
289. Mauer SM, Goetz FC, McHugh LE, et al. Long-term study of normal kidneys transplanted into patients with type I diabetes. *Diabetes* 1989; 38: 516-523.
290. Bohman S-O, Tyden G, Wilczek H, et al. Prevention of kidney graft diabetic nephropathy by pancreas transplantation in man. *Diabetes* 1985; 34: 306-308.
291. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N England J Med* 1998; 339: 69-75.
292. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 520-526.
293. Koznarová R, Saudek F, Sosna T, et al. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplantation* 2000; 9: 903-908.
294. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DE, et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N England J Med* 1988; 318: 208-214.
295. Ulbig M, Kampik A, Thurau S, et al. Long-term follow-up of diabetic retinopathy for up to 71 months after combined renal and pancreatic transplantation. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991; 229: 242-245.
296. Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DER. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology* 1995; 45: 773-780.
297. Navarro X, Sutherland DER, Kennedy WR. Long term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1997; 42: 727-736.

298. Allen RDM, Al-Harbi IS, Morris JGL, et al. Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: Determinants of recovery. *Transplantation* 1997; 63: 830-838.
299. Solders G, Tydén G, Persson A, et al. Improvement of nerve conduction in diabetic neuropathy. A follow-up study 4 yr after combined pancreatic and renal transplantation. *Diabetes* 1992; 41: 946-951.
300. O'Brien IA, McFadden JP, Corrall RJM. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991; 79: 495-502.
301. Page MB, Watkins PJ. Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978; 1: 14-16.
302. Gaber AO, Oxley D, Karas J, et al. Changes in gastric emptying in recipients of successful combined pancreas-kidney transplants. *Dig Dis* 1991; 9(6): 437.
303. Navarro X, Kennedy WR, Loewenson RB, Sutherland DE. Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction, and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes* 1990; 39: 802.
304. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001; 71: 82-90.
305. Manske CL, Wilson RF, Wang Y, et al. Prevalence of, and risk factors for, angiographically determined coronary artery disease in type I-diabetic patients with nephropathy. *Arch Int Med* 1992; 152: 2450-2455.
306. Manske CI, Wilson FR, Wang Y, et al. Atherosclerotic vascular complications in diabetic transplant recipients. *Am J Kid Dis* 1997; 29: 601-607.
307. Fiorina P, La Rocca E, Venturini M, et al. Effects of kidney-pancreas transplantation on atherosclerotic risk factors and endothelial function in patients with uremia and type I diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 496-501.
308. Jukema JW, Smets YF, van der Pijl, et al. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in

- patients with end-stage renal failure due to type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 25: 906-911.
309. La Rocca E, Fiorina P, Astorri E, et al. Patient survival and cardiovascular events after kidney-pancreas transplantation: comparison with kidney transplantation alone in uremic IDDM patients. *Cell Transplant* 2000; 9:929
310. Secchi A, Caldura R, La Rocca E, et al. Cardiovascular disease and neoplasm after pancreas transplantation. *Lancet* 1998; 352: 65.
311. Elliott MD, Kapoor A, Parker MA, et al. Improvement in hypertension in patients with diabetes mellitus after kidney/pancreas transplantation. *Circulation* 2001; 104: 563-569.
312. Naf S, Ricart MJ, Recasens M, et al. Macrovascular events after kidney-pancreas transplantation in type 1 diabetic patients. *Transplant Proc* 2003; 35: 2019-2020.
313. Morrissey PE, Shaffer D, Monaco A, et al. Peripheral vascular disease after kidney-pancreas transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. *Arch Surg* 1997; 132: 358-361.
314. Nankivell BJ, Lau SG, Chapman JR, et al. Progression of macrovascular disease after transplantation. *Transplantation* 2000; 69:574-581.
315. Nathan DM, Fogel H, Norman D, et al. Long-term metabolic and quality of life results with pancreatic/renal transplantation in insulin-dependent diabetes mellitus. *Transplantation* 1991; 52: 85-91.
316. Gross CR, Limwattananon C, Matthees B, et al. Impact of transplantation on quality of life in patients with diabetes and renal dysfunction. *Transplantation* 2000; 70: 1736-1746.
317. Colling C, Stevens RB, Lyden E, et al. Greater early pancreas graft loss in women compared with men after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19: 158-161.
318. Rosendaal F, Helmerhorst F, Vandenbroucke J. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 201.
319. Jiménez C, Manrique A, Morales JM, Andrés A, Ortuño T, Abradelo M, Gimeno A, Calvo J, Cambra F, Sterup RL and Moreno E. Influence of

- dialysis modality on complications and patient and graft survival after pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40: 2999-3000.
320. Jiménez C, Manrique A, Herrero ML, Meneu JC, Abradelo M, Gutiérrez E, Morales JM, Ortuño T, Praga M, Andrés A, Morales E, Moreno E. Incidence of pancreas graft thrombosis in portoiliac and portocaval venous anastomosis. *Transplant Proc* 2005; 37: 3977-3978.
321. Fasola CG, Netto GJ, Jennings LW, et al. Recurrence of hepatitis C in liver transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* 2002; 34: 1563.
322. Jiménez C, Manrique A, Morales JM, López RM, Morales E, Cambra F, Calvo J, García-Sesma A, Praga M, Moreno E. Conversion from bladder to enteric drainage for complications after pancreas transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 2469-2471.
323. Marang-van de Mheen PJ, Nijhof HW, Khairoun M, Haasnoot A, Van der Boog PJM, Baranski AG. Páncreas-kidney transplantations with primary bladder drainage followed by enteric conversion: graft survival and outcomes. *Transplantation* 2008; 85: 517-523.
324. Romagnoli J, Papalois VE, Hakim NS. Transplantation of an annular pancreas with enteric drainage. *Int Surg* 1998; 83: 36-37.
325. Kin T, Shapiro J, Ryan EA, Lakey JR. Islet isolation and transplantation from an annular pancreas: a case report. *JOP* 2005; 6: 274-276.

