

**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**



**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

**TESIS DOCTORAL**

**Influencia del trasplante de páncreas en la calidad de vida del  
paciente diabético con enfermedad renal crónica terminal:  
Análisis de los resultados en una serie de 70 trasplantes  
consecutivos de páncreas – riñón**

**Jaime López Sánchez**

**Director**

**Dr. Luis Muñoz Bellvís**

**Salamanca, 2019**



# **TESIS DOCTORAL**

Influencia del trasplante de páncreas en la calidad de vida del paciente diabético con enfermedad renal crónica terminal:  
Análisis de los resultados en una serie de 70 trasplantes consecutivos de páncreas – riñón.

**Jaime López Sánchez**

**Director**

**Dr. Luis Muñoz Bellvís**



**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

Salamanca, 2019





**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, Director del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.**

**CERTIFICA:**

Que el Trabajo Doctoral titulado “Influencia del trasplante de páncreas en la calidad de vida del paciente diabético con enfermedad renal crónica terminal: Análisis de los resultados en una serie de 70 trasplantes consecutivos de páncreas – riñón”, del que es autor D. Jaime López Sánchez, reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador para optar al **Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.**

Y para que así conste a los efectos oportunos, firma el presente Certificado en Salamanca a 5 de septiembre de 2019.

Fdo. Dr. Francisco Santiago Lozano Sánchez





**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**D. Luis Muñoz Bellvís, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Titular de Cirugía y Jefe de Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.**

**CERTIFICA:**

Que el Trabajo Doctoral realizado bajo mi dirección por D. Jaime López Sánchez titulado “Influencia del trasplante de páncreas en la calidad de vida del paciente diabético con enfermedad renal crónica terminal: Análisis de los resultados en una serie de 70 trasplantes consecutivos de páncreas – riñón”, reúne las condiciones de originalidad y cumple los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador para optar al **Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.**

Y para que así conste a los efectos oportunos, firma el presente Certificado en Salamanca a 5 de septiembre de 2019.

Fdo. Dr. Luis Muñoz Bellvís





*A mis padres, Tomás y Marina.  
A mis hermanos, Carlos y María.  
A mi compañera de vida, Ana.*



# **AGRADECIMIENTOS**

---



En primer lugar, me gustaría agradecer a mi director de tesis, Prof. Dr. D. Luis Muñoz-Bellvís, su constante y plena confianza desde mi etapa universitaria, su estímulo necesario para iniciarme en el ámbito de la investigación y su insistencia en los momentos más difíciles.

Agradecer en general, a todos los profesionales integrantes del Programa de Trasplante de Páncreas del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, y en especial, a los cirujanos y compañeros de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante de Páncreas, por el gran trabajo y dedicación que llevan realizando durante años.

Agradecer a todos los médicos adjuntos del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo de nuestro complejo hospitalario, por su ayuda inmensurable y continuos consejos.

Por supuesto, mostrar mi más sincero agradecimiento a mis compañeros de residencia, desde los que formaron parte en las etapas iniciales de mi aprendizaje hasta los que continúan durante la misma.

A todo el personal integrante del Servicio de Cirugía General, y en especial a Esther, por sus continuas muestras de apoyo.

A todos los Servicios Hospitalarios que han sido partícipes de mi aprendizaje hasta la fecha, por darme los conocimientos necesarios para ser un gran profesional.

Agradecer a mis compañeros y profesores de facultad, por moldear y entregarme la competitividad necesaria en la vida personal y laboral.

A mis padres, Tomás y Marina, sin ellos no hubiera podido estar donde me encuentro. Será imposible devolver todos los esfuerzos llevados a cabo para convertirme en lo que soy. Gracias por estar siempre y darme la educación, la serenidad y la humildad necesarias en la vida.

A mis hermanos, Carlos y María, por su preocupación constante, su ayuda y ánimos siempre que los he necesitado.

A mi otra familia, Juan, Montse y Juan Carlos, por la inestimable ayuda entregada.

A Ana, mi compañera de vida, por la fe depositada en mí. Gracias por entregarme la constancia y perseverancia necesarias para elaborar esta tesis. Gracias por el apoyo y dedicación continua, tanto en mi vida profesional como en la personal.

# ÍNDICE DE ABREVIATURAS

---





**ACVA:** Accidente cerebrovascular agudo.

**ADA:** Asociación Americana de Diabetes.

**ALT:** Alanina aminotransferasa.

**AST:** Aspartato aminotransferasa.

**AMS:** Arteria mesentérica superior.

**Anti-GAD:** Anticuerpos antiglutamato decarboxilasa.

**Anti-IA2:** Anticuerpos antiislotos de Langerhans.

**ATB:** Antibiótico.

**ATG:** Globulina antitimocítica.

**ATI:** Autotrasplante de islotes pancreáticos.

**BK:** Poliomavirus BK.

**CANE:** Cardiopatía arrítmica no estructural.

**CE:** Cardiopatía estructural.

**Células NK:** Células *Natural Killer*.

**CI:** Cardiopatía isquémica.

**CIS:** Carcinoma *in situ*.

**CITR:** *Collaborative Islet Transplant Registry*.

**CMV:** Citomegalovirus.

**Cr:** Creatinina sérica.

**CSF:** Componente de la salud física.

**CSM:** Componente de la salud mental.

**CVRS:** Calidad de vida relacionada con la salud.

**CVVE:** Condilomatosis vulvovaginal extensa.

**DD:** Dermatopatía diabética.

**DL:** Dislipemia.

**DM:** Diabetes mellitus.

**DE:** Desviación estándar.

**DMID:** Diabetes mellitus insulino-dependiente.

**DMNID:** Diabetes mellitus no insulino-dependiente.

**EAP:** Enfermedad arterial periférica.

**EC:** Enfermedad celíaca.

**ECV:** Enfermedad cardiovascular.

**EPITA:** *European Pancreas and Islet Transplantation Association.*

**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**ERCT:** Enfermedad renal crónica terminal.

**EEUU:** Estados Unidos de América.

**FDA:** *Food and Drug Administration.*

**FRCV:** Factores de riesgo cardiovascular.

**GD:** Gastroparesia diabética.

**GETP:** Grupo Español de Trasplante de Páncreas.

**HbA1c:** Hemoglobina glicosilada.

**HBPM:** Heparina de bajo peso molecular.

**HLA:** *Human leukocyte antigen.*

**HPT2°:** Hiperparatiroidismo secundario.

**HTA:** Hipertensión arterial.

**HTC:** Solución histidina-triptófano-cetoglutarato.

**IMC:** Índice de masa corporal.

**IPITA:** *International Pancreas & Islet Transplant Association.*

**ISGPF:** *International Study Group of Pancreatic Fistula.*

**ISGPS:** *International Study Group of Pancreatic Surgery.*

**ISQ:** Infección del sitio quirúrgico.

**IPTR:** *International Pancreas Transplant Registry.*

**ITU:** Infección del tracto urinario.

**IgG:** Inmunoglobulina G.

**LADA:** *Latent autoimmune diabetes in adults.*

**MLE:** Mastitis linfocitaria esclerosante.

**MMF:** Micofenolato mofetilo.

**MODY:** *Maturity-onset diabetes of the young.*

**ND:** Neuropatía diabética.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**ONT:** Organización Nacional de Trasplantes.

**PAK:** *Pancreas after kidney transplantation.*

**PCR:** Parada cardiorrespiratoria.

**PNA:** Pielonefritis aguda.

**PTA:** *Pancreas transplant alone.*

**PTHi:** Hormona paratiroidea intacta.

**PSA:** Antígeno prostático específico.

**RD:** Retinopatía diabética.

**RCP:** Resucitación cardio pulmonar.

**RTU:** Resección transuretral.

**SAHOS:** Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

**SDRA:** Síndrome de distrés respiratorio agudo.

**SNG:** Sonda nasogástrica.

**SOP:** Síndrome de ovario poliquístico.

**SPA:** Síndrome pluriglandular autoinmune.

**SPK:** *Simultaneous pancreas kidney transplantation.*

**TC:** Tomografía computarizada.

**TCe:** Tronco celíaco.

**TCE:** Traumatismo cráneo encefálico.

**TI:** Trasplante de islotes.

**TP:** Trasplante de páncreas.

**TRS:** Terapia renal sustitutiva.

**TVP:** Trombosis venosa profunda.

**UCI:** Unidad de cuidados intensivos.

**UNOS:** *United Network for Organ Sharing.*

**VDRL:** *Venereal Disease Research Laboratory.*

**VEB:** Virus de Epstein-Barr.

**VHB:** Virus de la hepatitis B.

**VHC:** Virus de la hepatitis C.

**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana.

**VPH:** Virus del papiloma humano.

# ÍNDICE DE TABLAS

---



**Tabla 1.** Clasificación de Maastricht modificada (Madrid, 2011).

**Tabla 2.** Criterios de selección de donante de páncreas en muerte encefálica.

**Tabla 3.** Criterios de selección de donante de páncreas en asistolia controlada.

**Tabla 4.** Factores de riesgo para la donación de páncreas.

**Tabla 5.** Contraindicaciones de la donación de páncreas.

**Tabla 6.** Indicaciones del SPK.

**Tabla 7.** Indicaciones del PAK.

**Tabla 8.** Indicaciones del PTA.

**Tabla 9.** Definiciones de función y fracaso de la terapia de reemplazo de células beta. IPITA/EPITA.

**Tabla 10.** Clasificación de Clavien-Dindo.

**Tabla 11.** Distribución del sexo en la muestra.

**Tabla 12.** Características basales de la muestra.

**Tabla 13.** Clasificación según IMC.

**Tabla 14.** Distribución del grupo sanguíneo en la muestra.

**Tabla 15.** Tipo de trasplante pancreático realizado.

**Tabla 16.** Estado de la ERCT.

**Tabla 17.** Comorbilidades de los pacientes.

**Tabla 18.** Tiempo de lista de espera de trasplante pancreático.

**Tabla 19.** Pacientes trasplantados y en lista de espera de trasplante pancreático (número total e inclusiones nuevas) de nuestro programa.

**Tabla 20.** Pacientes trasplantados por año y por región de procedencia.

**Tabla 21.** Solución de preservación de órganos utilizadas.

**Tabla 22.** Número de pacientes con complicaciones postoperatorias.

**Tabla 23.** Tipos de complicaciones médicas no infecciosas.

**Tabla 24.** Tipos de complicaciones médicas infecciosas.

**Tabla 25.** Infecciones invasivas por CMV.

**Tabla 26.** Representación de la ITU en nuestra muestra.

**Tabla 27.** Bacteriemias asociadas a catéter.

**Tabla 28.** Clasificación cronológica de las infecciones.

**Tabla 29.** Tipos de complicaciones quirúrgicas en relación con el TP.

**Tabla 30.** Complicaciones en relación con el TP agrupadas según la clasificación de Clavien-Dindo.

**Tabla 31.** Cuadros de obstrucción intestinal.

**Tabla 32.** Fístulas pancreáticas postoperatorias.

**Tabla 33.** Pancreatitis del injerto.

**Tabla 34.** Tipos de complicaciones quirúrgicas urológicas.

**Tabla 35.** Complicaciones urológicas agrupadas según la clasificación de Clavien-Dindo.

**Tabla 36.** Pérdidas del injerto (contabilizando la muerte como causa de pérdida) y número de retrasplantes.

**Tabla 37.** Estado de los injertos pancreáticos según la clasificación IPITA/EPITA 2018.

**Tabla 38.** Variabilidad temporal de los valores de glucemia.

**Tabla 39.** Variabilidad temporal de la HbA1c.

**Tabla 40.** Variabilidad temporal del péptido C.

**Tabla 41.** Variabilidad de la creatinina sérica.

**Tabla 42.** Edad de los donantes.

**Tabla 43.** Características basales de los donantes.

**Tabla 44.** Indicadores de calidad de los resultados del cuestionario SF36v2.

**Tabla 45.** Escalas de calidad de vida relacionada con la salud.

**Tabla 46.** Escalas de calidad de vida ajustadas según la puntuación basada en la norma.

**Tabla 47.** Valoración de la variabilidad temporal del estado de salud.



**Tabla 48.** Valoración de la variabilidad temporal del estado de salud con respecto al periodo previo al trasplante.

**Tabla 49.** Relación entre el sexo y puntuación de la CVRS.

**Tabla 50.** Relación entre la edad de los pacientes y la puntuación de la CVRS.

**Tabla 51.** Relación entre el tiempo de evolución de la DM (años) y la puntuación de la CVRS.

**Tabla 52.** Mediana de lista de espera quirúrgica de TP a nivel global y en nuestro programa de trasplante.

**Tabla 53.** Complicaciones quirúrgicas en relación con el TP agrupadas según la clasificación de Clavien-Dindo y comparación con los resultados del GETP.

**Tabla 54.** CVRS de diferentes series publicadas con respecto a nuestra muestra.



# **ÍNDICE DE FIGURAS**

---



**Figura 1.** Trasplante segmentario de páncreas con ligadura de conducto pancreático principal y drenaje venoso sistémico.

**Figura 2.** Trasplante duodeno-pancreático con drenaje exocrino por enterostomía y drenaje venoso sistémico.

**Figura 3.** Campo quirúrgico necesario para la cirugía de banco.

**Figura 4.** Injerto pancreático-duodenal protegido con bolsas plastificadas sobre hielo pilé.

**Figura 5.** Injerto duodeno-pancreático con bazo previo a la cirugía de banco.

**Figura 6.** Sutura de refuerzo tipo Lembert en bordes de sección duodenal.

**Figura 7.** Anastomosis arterial con injerto en “Y” del eje ilíaco.

**Figura 8.** Visión del injerto pancreático.

**Figura 9.** Esplenectomía.

**Figura 10.** Anastomosis venosa porto-cava. Comprobación de estanqueidad.

**Figura 11.** Anastomosis arterial entre el injerto arterial del donante y la arteria ilíaca del receptor.

**Figura 12.** Anastomosis arterial entre el injerto arterial del donante y la arteria ilíaca del receptor.

**Figura 13.** Anastomosis duodeno-yeyunal con parche sellante (TashoSil®).

**Figura 14.** Clasificación según los grupos etarios.

**Figura 15.** Grupo sanguíneo en relación con el sexo del receptor.

**Figura 16.** Estado de la ERC en relación con el sexo del receptor.

**Figura 17.** Porcentaje de reintervención quirúrgica por complicación del TP.

**Figura 18.** Supervivencia acumulada del paciente.

**Figura 19.** Supervivencia acumulada del injerto pancreático.

**Figura 20.** Supervivencia acumulada del injerto pancreático (excluyendo los pacientes fallecidos).

**Figura 21.** Supervivencia acumulada del injerto renal.

**Figura 22.** Supervivencia acumulada del injerto renal (excluyendo los pacientes fallecidos).

**Figura 23.** Clasificación de los donantes según los grupos etarios.

**Figura 24.** Causas de muerte de los donantes.

**Figura 25.** Número de TP agrupados por año en nuestro centro.

# ÍNDICE

---





---

# RESUMEN

## ABSTRACT

## INTRODUCCIÓN

<b>1.</b>	<b><i>Antecedentes</i></b> .....	<b>19</b>
<b>2.</b>	<b><i>Definición de diabetes mellitus</i></b> .....	<b>20</b>
<b>3.</b>	<b><i>Epidemiología</i></b> .....	<b>20</b>
<b>4.</b>	<b><i>Recuerdo anatómico y fisiológico pancreático</i></b> .....	<b>21</b>
<b>5.</b>	<b><i>Fisiopatología de la diabetes mellitus</i></b> .....	<b>23</b>
<b>6.</b>	<b><i>Clasificación etiológica</i></b> .....	<b>24</b>
<b>6.1.</b>	<b>Diabetes mellitus tipo 1</b> .....	<b>25</b>
<b>6.2.</b>	<b>Diabetes mellitus tipo 2</b> .....	<b>28</b>
<b>6.3.</b>	<b>Otros tipos de diabetes</b> .....	<b>30</b>
<b>7.</b>	<b><i>Clínica de la diabetes mellitus</i></b> .....	<b>31</b>
<b>8.</b>	<b><i>Diagnóstico de la diabetes mellitus</i></b> .....	<b>33</b>
<b>9.</b>	<b><i>El descubrimiento de la insulina. Un hecho histórico</i></b> .....	<b>36</b>
<b>10.</b>	<b><i>Tratamiento de la diabetes mellitus</i></b> .....	<b>38</b>
<b>10.1.</b>	<b>Medidas higiénico-dietéticas</b> .....	<b>39</b>
<b>10.2.</b>	<b>Tratamiento farmacológico</b> .....	<b>40</b>
<b>10.3.</b>	<b>Trasplante de islotes pancreáticos</b> .....	<b>41</b>
<b>10.4.</b>	<b>Trasplante de páncreas como órgano sólido</b> .....	<b>43</b>
10.4.1.	Reseña histórica .....	43
10.4.2.	Tipos de trasplantes en la actualidad .....	50
10.4.3.	Epidemiología y estado actual del trasplante pancreático .....	51
10.4.4.	Criterios de selección de donantes y receptores en nuestro país.....	53
10.4.5.	Técnica quirúrgica.....	60
10.4.6.	Trasplante de páncreas y calidad de vida .....	66

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.	<i>Hipótesis</i> .....	71
2.	<i>Objetivo principal y secundarios</i> .....	72
2.1.	Objetivo principal.....	72
2.2.	Objetivos secundarios.....	72

# MATERIAL Y MÉTODOS

1.	<i>Diseño del estudio</i> .....	74
2.	<i>Población del estudio</i> .....	74
3.	<i>Criterios de inclusión</i> .....	75
4.	<i>Protocolo de trasplante de páncreas de nuestro centro</i> .....	75
4.1.	<b>Selección del donante</b> .....	75
4.1.1.	Criterios de selección del donante de páncreas.....	75
4.1.2.	Contraindicaciones para la donación del órgano .....	76
4.1.3.	Factores de riesgo del donante de páncreas.....	76
4.2.	<b>Selección de candidatos para el trasplante</b> .....	77
4.2.1.	Indicaciones del trasplante SPK .....	77
4.2.2.	Contraindicaciones relativas del trasplante SPK.....	78
4.2.3.	Indicaciones del trasplante PAK.....	78
4.2.4.	Indicaciones del trasplante PTA.....	79
4.2.5.	Indicaciones del trasplante de páncreas en pacientes con DM tipo 2 .....	79
4.2.6.	Contraindicaciones del trasplante de páncreas en todas sus modalidades.....	80
4.3.	<b>Valoración integral del paciente candidato a trasplante de páncreas</b> .....	80
4.4.	<b>Extracción del órgano del donante</b> .....	84
4.5.	<b>Cirugía de banco: preparación del injerto pancreático- duodenal</b> .....	90
4.6.	<b>Fase del implante pancreático</b> .....	95
4.7.	<b>Trasplante renal</b> .....	107
4.8.	<b>Cuidados postoperatorios</b> .....	108
4.9.	<b>Criterios de alta</b> .....	112
4.10.	<b>Protocolo de inmunosupresión en el trasplante de páncreas</b> ....	113
4.11.	<b>Protocolo de profilaxis infecciosa</b> .....	115
4.12.	<b>Cuidados y controles extrahospitalarios</b> .....	116

<b>5.</b>	<b><i>Recogida de datos</i></b> .....	<b>117</b>
5.1.	<b>Datos del receptor</b> .....	<b>117</b>
5.2.	<b>Datos del donante</b> .....	<b>124</b>
<b>6.</b>	<b><i>Análisis estadístico</i></b> .....	<b>125</b>
6.1.	<b>Estadística descriptiva</b> .....	<b>125</b>
6.2.	<b>Estadística analítica</b> .....	<b>125</b>
6.3.	<b>Análisis de supervivencia</b> .....	<b>126</b>
<b>7.</b>	<b><i>Estudio de la calidad de vida</i></b> .....	<b>126</b>
<b>8.</b>	<b><i>Consideraciones éticas y protección de datos</i></b> .....	<b>133</b>

## **RESULTADOS**

<b>1.</b>	<b><i>Características generales de la serie</i></b> .....	<b>137</b>
1.1.	<b>Comorbilidad</b> .....	<b>142</b>
<b>2.</b>	<b><i>Trasplante de páncreas</i></b> .....	<b>146</b>
<b>3.</b>	<b><i>Trasplante renal</i></b> .....	<b>150</b>
<b>4.</b>	<b><i>Régimen inmunosupresor</i></b> .....	<b>150</b>
<b>5.</b>	<b><i>Complicaciones postoperatorias</i></b> .....	<b>151</b>
<b>5.1.</b>	<b>Complicaciones médicas</b> .....	<b>152</b>
5.1.1.	Citopenias .....	<b>154</b>
5.1.2.	Infecciones.....	<b>155</b>
5.1.3.	Toxicidad por fármacos inmunosupresores.....	<b>163</b>
5.1.4.	Neoplasias .....	<b>163</b>
5.1.5.	Otras complicaciones.....	<b>164</b>
<b>5.2.</b>	<b>Complicaciones quirúrgicas del trasplante de páncreas</b> .....	<b>165</b>
5.2.1.	Obstrucción intestinal.....	<b>166</b>
5.2.2.	Íleo paralítico .....	<b>168</b>
5.2.3.	Fistula pancreática.....	<b>168</b>
5.2.4.	Colecciones peripancreáticas .....	<b>169</b>
5.2.5.	Drenaje purulento.....	<b>170</b>
5.2.6.	Infección del sitio quirúrgico .....	<b>171</b>
5.2.7.	Abscesos intraabdominales .....	<b>171</b>
5.2.8.	Pancreatitis del injerto .....	<b>171</b>
5.2.9.	Trombosis del injerto.....	<b>173</b>
5.2.10.	Episodios hemorrágicos.....	<b>174</b>
5.2.11.	Otras complicaciones.....	<b>175</b>
<b>5.3.</b>	<b>Complicaciones urológicas</b> .....	<b>177</b>

<b>7.</b>	<b><i>Análisis de supervivencia</i></b> .....	<b>180</b>
7.1.	<b>Supervivencia de los pacientes</b> .....	<b>180</b>
7.2.	<b>Supervivencia del injerto pancreático</b> .....	<b>182</b>
7.3.	<b>Supervivencia del injerto renal</b> .....	<b>184</b>
<b>8.</b>	<b><i>Análisis de parámetros analíticos</i></b> .....	<b>187</b>
<b>9.</b>	<b><i>Características de los donantes</i></b> .....	<b>190</b>
<b>10.</b>	<b><i>Estudio de calidad de vida</i></b> .....	<b>192</b>

## **DISCUSIÓN**

<b>1.</b>	<b><i>Epidemiología</i></b> .....	<b>203</b>
<b>2.</b>	<b><i>Características demográficas</i></b> .....	<b>209</b>
<b>3.</b>	<b><i>Trasplante de páncreas</i></b> .....	<b>223</b>
<b>4.</b>	<b><i>Trasplante renal</i></b> .....	<b>235</b>
<b>5.</b>	<b><i>Régimen inmunosupresor</i></b> .....	<b>237</b>
5.1.	<b>Terapia de inducción</b> .....	<b>238</b>
5.2.	<b>Terapia de mantenimiento</b> .....	<b>242</b>
<b>6.</b>	<b><i>Complicaciones</i></b> .....	<b>245</b>
<b>6.1.</b>	<b>Complicaciones médicas</b> .....	<b>246</b>
6.1.1.	Citopenias .....	<b>246</b>
6.1.2.	Infecciones.....	<b>248</b>
6.1.3.	Toxicidad por fármacos inmunosupresores.....	<b>262</b>
6.1.4.	Neoplasias .....	<b>263</b>
6.1.5.	Complicaciones cardiovasculares.....	<b>264</b>
6.1.6.	Enfermedad tromboembólica .....	<b>264</b>
6.1.7.	Rechazo renal agudo.....	<b>265</b>
6.1.8.	Rechazo pancreático.....	<b>266</b>
<b>6.2.</b>	<b>Complicaciones quirúrgicas del trasplante de páncreas</b> .....	<b>269</b>
6.2.1.	Obstrucción intestinal.....	<b>271</b>
6.2.2.	Íleo paralítico.....	<b>273</b>
6.2.3.	Fístula pancreática.....	<b>273</b>
6.2.4.	Colecciones peripancreáticas .....	<b>275</b>
6.2.5.	Pancreatitis del injerto .....	<b>276</b>
6.2.6.	Trombosis.....	<b>278</b>
6.2.7.	Episodios hemorrágicos.....	<b>282</b>
6.2.8.	Pancreatitis del injerto .....	<b>284</b>
<b>6.3.</b>	<b>Complicaciones quirúrgicas del trasplante renal</b> .....	<b>285</b>

6.3.1.	Complicaciones vasculares .....	285
6.3.2.	Complicaciones urológicas .....	287
6.3.3.	Otras complicaciones.....	289
7.	<i>Análisis de supervivencia</i> .....	289
7.1.	Supervivencia de los pacientes.....	291
7.2.	Supervivencia del injerto pancreático .....	292
7.3.	Supervivencia del injerto renal.....	295
8.	<i>Características de los donantes</i> .....	296
9.	<i>Calidad de vida de los pacientes trasplantados</i> .....	299

## **CONCLUSIONES**

## **BIBLIOGRAFÍA**

## **ANEXO**



# RESUMEN

---





# TÍTULO

Influencia del trasplante de páncreas en la calidad de vida del paciente diabético con enfermedad renal crónica terminal: Análisis de los resultados en una serie de 70 trasplantes consecutivos de páncreas – riñón.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto sindrómico caracterizado por un estado de hiperglucemia crónica. Presenta un gran impacto en la sociedad actual, con un incremento persistente en la incidencia y prevalencia. Además, se asocia con un aumento de la morbimortalidad a consecuencia de sus complicaciones, tanto agudas como crónicas. Por todo ello, la DM es responsable de un aumento significativo de los costes sanitarios y una disminución de la calidad de vida de los pacientes. Dentro de las terapias de reemplazo de las células beta pancreáticas, el trasplante de páncreas (TP) es el único método que reestablece el estado normoglucémico y los valores de HbA1c de los pacientes diabéticos. Conseguir la euglucemia de los pacientes con DM permite evitar la insulinoterapia y los tratamientos antidiabéticos orales, la determinación continuada de la glucemia y la rigurosidad dietética. Por otra parte, cuando el TP se asocia a trasplante renal simultáneo (lo que sucede en la mayoría de las ocasiones) o tras un trasplante renal previo, permite mantener una correcta función renal, evitando los tratamientos renales sustitutivos. Por todas estas razones, el trasplante reno-pancreático debería mejorar la calidad de vida de los pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica terminal.

## **OBJETIVOS**

El objetivo principal del estudio es la evaluación de la calidad de vida del paciente trasplantado de páncreas en una serie de 70 trasplantes consecutivos. Como objetivos secundarios, se realizó una evaluación de las complicaciones médicas y quirúrgicas del trasplante pancreático, un análisis de los cambios metabólicos producidos por el trasplante y de la supervivencia del injerto y del paciente.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se diseñó un estudio observacional, longitudinal y prospectivo a través de una base de datos retrospectiva del Programa de Trasplante de Páncreas del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. La muestra estuvo determinada por 68 pacientes sometidos a 70 trasplantes de páncreas (68 trasplantes simultáneos de páncreas riñón y 2 trasplantes pancreáticos posteriores a trasplante renal). Todos los pacientes introducidos en el estudio cumplieron los criterios de selección para ser sometidos a un trasplante pancreático. Además, todos fueron sometidos a un estricto protocolo desarrollado en nuestro centro. Se recogieron datos de los receptores: variables demográficas, complicaciones postoperatorias, variables analíticas y datos en relación con la supervivencia del injerto y del paciente. También se recogieron variables de los donantes. Las variables cuantitativas se presentan con sus medidas de tendencia central (media o mediana) y medidas de dispersión [desviación estándar (DE) o rango], de acuerdo a su distribución. Las variables categóricas se expresan como frecuencia y porcentaje.

El análisis de la correlación entre variables cuantitativas se realizó mediante el test de correlación de Pearson o el test Rho de Spearman, dependiendo de la distribución de las mismas. El análisis de la relación entre las variables categóricas se realizó mediante el test de Chi-cuadrado. También se utilizaron el Test de T de Student para muestras relacionadas y el Test de Wilcoxon, dependiendo de la distribución de las mismas. Los análisis de supervivencia de los pacientes, de los injertos pancreáticos y de los injertos renales, se expresaron mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. El inicio del estudio de supervivencia estuvo determinado por la fecha del trasplante, mientras que se concluyó el seguimiento de los pacientes para el estudio el día 1 de enero de 2019. El estudio de calidad de vida se realizó mediante la administración del cuestionario genérico de salud "Cuestionario de salud SF-36 versión 2" (SF-36v2<sup>®</sup> Health Survey © 1993, 2003, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated). El análisis de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se realizó con el *software* informático PRO CoRE 1.3 Smart Measurement<sup>®</sup> System (OPTUM<sup>®</sup>, Inc, Johnston, R.I., U.S.A.). Adicionalmente se adaptó el ítem de variabilidad temporal proporcionado por el cuestionario SF36v2 al ámbito del trasplante.

## **RESULTADOS**

La edad media de los pacientes en el momento del trasplante fue de 40 años (DE: 7,51 años), siendo la mayoría de ellos varones (73,5%). El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 22,89 kg/m<sup>2</sup> (DE: 3,28 kg/m<sup>2</sup>). El tiempo de evolución de la DM fue de 27 años (DE: 8,28 años). La mayoría de los pacientes (97,1%) fueron sometidos a trasplante combinado de páncreas riñón (SPK).

En relación con las complicaciones postoperatorias, las más frecuentes fueron las complicaciones médicas (67,1%). Las infecciones fueron las complicaciones médicas más frecuentes (30%), seguido de las citopenias y la toxicidad por fármacos inmunosupresores (25,7% en ambos casos). Las complicaciones quirúrgicas relacionadas con el TP supusieron el 45,7%, siendo las más frecuentes el íleo paralítico prolongado (14,3%) y la obstrucción intestinal (12,9%). La mayoría de las mismas se agruparon como grado I de la Clasificación de Clavien-Dindo (35,48%). Las complicaciones quirúrgicas relacionadas con el trasplante renal supusieron el 34,3%, siendo las más frecuentes las colecciones perirrenales (23,5%) y la trombosis arterial del injerto (7,3%). La mayoría de las complicaciones urológicas se agruparon en el grado IIIa de la Clasificación de Clavien-Dindo.

Durante el periodo de seguimiento, 3 pacientes fallecieron (4,4%), obteniéndose una supervivencia de los pacientes en el primer, tercer y quinto año del trasplante del 98,6%, 96,7% y 94,3%, respectivamente. La supervivencia del injerto pancreático (incluyendo las muertes con injerto funcionante) a 1, 3 y 5 años fueron del 95,6%, 93,7% y del 86,6%, respectivamente. Eliminando la muerte del receptor como causa de pérdida del injerto, se obtuvo una supervivencia del 96,9% a 1 y 3 años y del 91,9% a 5 años. La supervivencia del injerto renal, teniendo en cuenta las muertes de los pacientes como causa de pérdida del injerto, al año, a los 3 años y a los 5 años del trasplante fueron del 89,7%, 86,2% y 81,4%, respectivamente. Excluyendo la muerte del receptor como causa de pérdida del injerto, se obtuvo una supervivencia del injerto al año, a los 3 años y a los 5 años fueron de 90,8%, 89,1 % y 86,5 %, respectivamente.

Analizando la CVRS a través del cuestionario SF-36v2 se obtuvieron puntuaciones superiores a 60 puntos en todos los dominios de salud excepto en el ítem Salud General (59,66 puntos). Las medias de puntuación de las diferentes escalas fueron: función física 78,09 puntos (DE: 23,19 puntos), rol físico 68,05 puntos (DE: 30,45 puntos), dolor corporal 70,47 puntos (DE: 31,34 puntos), salud general 59,66 puntos (DE: 25,87 puntos), vitalidad 63,49 puntos (DE: 25,72 puntos), función social 71,62 puntos (DE: 28,14 puntos), rol emocional 80,42 puntos (DE: 27,56 puntos) y salud mental 75,39 puntos (DE: 22,68 puntos). Se ajustaron las puntuaciones de CVRS en función de la población de referencia, obteniendo las siguientes puntuaciones: función física 49,15 (DE: 8,88 puntos), rol físico 45,68 (DE: 10,94 puntos), dolor corporal 50,09 (DE: 12,63 puntos), salud general 47,32 (DE: 12,30 puntos), vitalidad 53,06 (DE: 12,22 puntos), función social 45,95 (DE: 11,28 puntos), rol emocional 47,98 (DE: 11,51 puntos) y salud mental 51,07 (DE: 11,87 puntos). Las puntuaciones del componente de salud física y del componente de salud mental fueron de 47,75 puntos (DE: 9,79 puntos) y 50,04 puntos (DE: 12,44 puntos), respectivamente. Analizando la variabilidad del estado de salud con respecto al periodo previo al trasplante, el 95,1% de los pacientes percibieron su estado de salud actual superior al previo.

## **CONCLUSIONES**

En nuestra serie, la calidad de vida de los pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica en estadio terminal mejoró significativamente con el trasplante combinado de páncreas-riñón.

Las complicaciones médicas y las relacionadas con el trasplante renal son equiparables a las demás series.

Las complicaciones relacionadas con el acto quirúrgico del trasplante de páncreas muestran similitud con los grandes trabajos publicados. Algunas de ellas son incluso significativamente inferiores.

En nuestros pacientes, el trasplante combinado de páncreas-riñón mejoró el perfil metabólico a largo plazo de manera significativa.

La supervivencia del injerto renal en nuestra muestra presenta una tendencia ligeramente inferior a las series publicadas.

La supervivencia de nuestros pacientes se encuentra en la franja más alta de las mejores series publicadas.

De igual manera, la supervivencia del injerto pancreático se encuentra entre las más elevadas.

# ABSTRACT

---





## **TITLE**

The impact of pancreas transplantation on the quality of life of a diabetic patient with end-stage renal disease: Analysis of the results from a series of 70 simultaneous pancreas-kidney transplantation.

## **INTRODUCTION**

Diabetes mellitus (DM) has a significant impact on contemporary society, where its incidence and prevalence are persistently increasing. Moreover, it is associated with increased morbidity and mortality as a result of the disease-related complications. All these make DM to be responsible for both a considerable increase in health costs and a decrease of the patients' quality of life (QoL). Pancreas transplantation (PT) is the only way to restore the normoglycemic status and the HbA1c values of diabetic patients. Achieving euglycemia allows to avoid giving insulin therapy and oral antidiabetic therapies, regular blood sugar monitoring and dietary strictness. On the other hand, when PT is associated with simultaneous kidney transplant (which occurs in the majority of cases) or is subsequent to a previous kidney transplant (PAK), it allows to maintain the satisfactory kidney function and to avoid renal replacement therapy. For all these reasons, simultaneous pancreas-kidney transplantation (SPK) should improve the QoL of diabetic patients with end-stage renal disease.

## **HYPOTHESIS AND OBJECTIVES**

The main objective of this study is to assess the QoL of pancreas transplant patients from a series of 70 sequential transplants. The secondary objectives of this research are to assess medical and surgical complications of pancreas transplantation, to analyze metabolic changes produced by the transplant and to explore graft and patient survival.

## **MATERIALS AND METHODS**

We performed a single center, observational and prospective study through a retrospective database of the Pancreas Transplant Program of the Salamanca University Hospital. The sample included 68 patients who had undergone 70 pancreas transplants [from them, 68 were SPK and 2 were pancreas-after-kidney (PAK) transplantation]. All patients included in the study fulfilled the selection criteria for pancreas transplant and underwent a strict protocol of our center. Data from both recipients and donors were collected. According to their distribution, quantitative variables are analyzed for central tendency measures (mean and median) and measure of dispersion (standard deviation (SD) or range). Categorical variables are given as frequencies and percentages.

Correlation analysis between quantitative variables was carried out with either Pearson correlation test or Spearman Rho test depending on the distribution of the variables. Analysis of the relation between categorical variables was carried out with Chi<sup>2</sup> test. Matched pairs Student T-Test and Wilcoxon test were also used according to the distribution of the variables.

Patients, pancreas grafts and kidney grafts survival were expressed as Kaplan-Meier survival curves. The starting date for the survival study was taken as the date of the transplant; patients monitoring concluded as for January, 1<sup>st</sup>, 2019. Assessment of QoL was carried out through the 36-Item Short Form Health Survey questionnaire (SF-36v2<sup>®</sup> Health Survey © 1993, 2003, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated). Health-Related quality of life (HRQL) was analyzed using PRO CoRE 1.3. Smart Measurement<sup>®</sup> System computer software (OPTUM<sup>®</sup>, Inc, Johnston, R.I., U.S.A.). Temporal variability item included in SF36v2 questionnaire was additionally customized for the field of organ transplantation.

## **RESULTS**

The average age of patients at the time of transplantation was 40 years (SD: 7,51 years), with most of them being men (73,5%). The average body mass index (BMI) was 22,89 kg/m<sup>2</sup> (SD: 3,28 kg/m<sup>2</sup>). DM evolution time was 27 years (SD: 8,28 years). Most of the patients (97,1%) underwent SPK.

The most common postoperative complications were medical (67,1%). The most common medical complications were infections (30%), followed by cytopenia and toxicity from immunosuppressive drugs (25,7% in both cases). PT-related surgical complications accounted for 45,7%, the most frequent of which were long-lasting ileus (14,3%) and bowel obstruction (12,9%). Most of them were grouped together as I degree of Clavien-Dindo Classification (35,48%). Kidney-transplant-related surgical complications accounted for 34,3%, the most frequent of which were perirenal transplant fluid collections

(23,5%) and renal allograft arterial thrombosis (7,3%). Most of the urological complications were grouped together as IIIa degree of Clavien-Dindo Classification.

During study monitoring, 3 patients deceased (4,4%). Overall patient survival rates after 1, 3, and 5 years were 98,6%, 96,7% and 94,3%, respectively. Overall pancreas graft survival (non-censored for death) rates after 1, 3 and 5 year were 95,6%, 93,7% and 86,6% accordingly. Death-censored pancreas graft survival after 1, 3, and 5 years were 96,9%, 96,9% and 91,9%.

Overall kidney graft survival (non-censored for death) rates after 1, 3 and 5 year were 89,7%, 86,2% and 81,4% accordingly. Death-censored kidney graft survival after 1, 3, and 5 years were 90,8%, 89,1% and 86,5%, respectively.

Through assessing HRQL based on SF-36v2 questionnaire, scores above 60 points were obtained for all health domains except for General Health item (59,66 points). Mean scores for different scales were: Physical Functioning 78,09 points (SD: 23,19 points), Role-Physical 68,05 points (SD: 30,45 points), Bodily Pain 70,47 points (SD: 31,34 points), General Health 59,66 points (SD: 25,87 points), Vitality 63,49 points (SD: 25,72 points), Social Functioning 71,62 points (SD: 28,14 points), Role-Emotional 80,42 points (SD: 27,56 points) and Mental Health 75,39 points (SD: 22,68 points). HRQL scores were adjusted according to the reference population and gave the following values: Physical Functioning 49,15 (SD: 8,88 points), Role-Physical 45,68 (SD: 10,94 points), Bodily Pain 50,09 (SD: 12,63 points), General Health 47,32 (SD: 12,30 points), Vitality 53,06 (SD: 12,22 points), Social Functioning 45,95 (SD: 11,28 points), Emotional Role 47,98 (SD: 11,51 points) and Mental Health 51,07 (SD:

11,87 points). Physical Component Summary and Mental Component Summary were 47,75 points (SD: 9,79 points) and 50,04 points (SD: 12,44 points) accordingly. The variability of health state in comparison with the period prior to transplant showed that 95,1% of the patients had better perception of their current health state.

## **CONCLUSIONS**

In our series, the quality of life of diabetic patients with end-stage renal disease significantly improved after simultaneous pancreas-kidney transplantation.

Medical complications and kidney-transplant-related complications are comparable to those of other series.

Surgical complications related to pancreas transplant show similarity with other published reference works. Some of them are even significantly lower.

Combined pancreas-kidney transplant significantly improved in a lasting way the metabolic profiling in our patients.

In our sample, kidney graft survival is slightly lower than in other published series.

Our patients' survival is amongst the highest from the best published series.

Similarly, pancreas graft survival is amongst the highest.



# INTRODUCCIÓN

---





# 1. Antecedentes

---

A lo largo de los siglos, la búsqueda de la curación de las enfermedades se ha mantenido como una preocupación continua en las diferentes civilizaciones. Numerosos descubrimientos en el campo de la medicina han sido posibles debido a la necesidad innata de supervivencia de la población. El desarrollo de los antibióticos, las vacunas, la cirugía y la posterior anestesia, los métodos de asepsia, instrumentos como el estetoscopio, los rayos X... han revolucionado la práctica médica actual.

A pesar de todos los logros obtenidos, las enfermedades crónicas suponen un gran desafío para la medicina del siglo XXI. Entre estas, destacamos una por su gran impacto socio-económico: la diabetes mellitus.

La necesidad de dar soluciones a esta enfermedad ha supuesto la investigación de diferentes medidas de prevención, de tratamiento farmacológico y tratamiento quirúrgico. En lo que respecta al último, el trasplante de páncreas es un método completamente afianzado en la actualidad. Se trata de la única terapia que ha demostrado ser efectiva para el control definitivo de la glucemia y de la hemoglobina glicosilada.

A pesar de los grandes inconvenientes que han ido surgiendo desde el primer trasplante de páncreas realizado en la década de 1960, las múltiples mejoras han provocado que actualmente las tasas de supervivencia del injerto y del paciente sean muy elevadas.

## **2. Definición de diabetes mellitus**

---

Definimos la diabetes mellitus (DM) como un conjunto sindrómico heterogéneo cuya característica principal radica en un estado de hiperglucemia crónica, provocada bien por un déficit de insulina (ya sea parcial o total), o debido a alteraciones del mecanismo de acción de la hormona.

Se trata de una enfermedad crónica que presenta un gran impacto en la salud pública, como consecuencia de una alta prevalencia y su asociación con complicaciones a largo plazo, responsables de una elevada morbilidad y mortalidad (1,2).

## **3. Epidemiología**

---

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde el año 1980 hasta el año 2014 ha habido un aumento de 314 millones de personas diagnosticadas de DM (422 millones de personas diagnosticadas en 2014), lo que corresponde con un aumento de la prevalencia del 3,8%. En 2015, la DM fue responsable de 1,6 millones de muertes y aproximadamente la mitad de ellas ocurrieron en población menor de 70 años. En 2030 se estima que la DM será la séptima causa de mortalidad a nivel global (3,4).

En un estudio llevado a cabo en 91 países se estimó un aumento de la prevalencia global de la DM del 54% entre los años 2010 y 2030, hasta situarse en un 7,7% a nivel mundial. Se calculó un incremento anual del 2,2%, superior

incluso al crecimiento poblacional global. También se encontraron diferencias en relación al nivel socioeconómico, con un aumento del 20% en los países desarrollados y de un 69% en aquellos en vías de desarrollo (1).

Di@bet.es es el primer estudio llevado a cabo en España acerca de la prevalencia nacional de la DM. Se realizó un análisis transversal entre los años 2009-2010 con una participación del 55,8% de la población elegida (5.072 individuos mayores de 18 años). Se calculó una prevalencia de DM del 13,8%. De la población diagnosticada, el 6% ignoraba dicho hallazgo, resultado que apoya el carácter asintomático de la enfermedad en sus estadios iniciales. Se determinó también un aumento de la prevalencia de DM en función de la edad y diferencias en cuanto al género (mayor prevalencia en varones). El bajo nivel socioeconómico y educativo determinó un aumento del riesgo del 28% para padecer diabetes mellitus en España, resultado concordante con otros estudios publicados (2,5).

## **4. Recuerdo anatómico y fisiológico pancreático**

De manera resumida, sabemos que el páncreas es un órgano único, de tipo glandular y situado en la región retroperitoneal. Se encuentra a nivel del epigastrio en relación con la primera vértebra lumbar. Se compone de varias partes diferenciadas: proceso uncinado, cabeza, cuello, cuerpo y cola. Tiene una longitud aproximada entre 10-20 cm y un peso que oscila entre 75 y 125 gramos.

Presenta diferentes relaciones anatómicas en su vecindad: la cabeza pancreática contacta con la llamada “c” duodenal, mientras que el cuerpo y la cola se encuentran colindantes al hilio esplénico. El cuello pancreático presenta

como relación anatómica importante los vasos mesentéricos superiores. Su cara anterior se encuentra contactando con la pared posterior gástrica, mientras que la cara posterior contacta con el retroperitoneo, la columna vertebral y la fascia de Gerota.

El páncreas presenta una abundante irrigación a través de diferentes ramas del tronco celíaco (TC) y de la arteria mesentérica superior (AMS). Del TC surgen ramas desde la arteria gastroduodenal denominadas arterias pancreático-duodenales superiores, encargadas de la irrigación de la cabeza pancreática y del duodeno. Desde la arteria esplénica aparecen ramas encargadas de la irrigación del cuerpo y de la cola pancreática. A partir de la AMS surgen las ramas pancreático-duodenales inferiores que se dirigen al duodeno y cabeza pancreática. Este sistema arterial presenta redes anastomóticas dando lugar a un complejo entramado vascular que, junto con el drenaje venoso satélite, condicionan gran dificultad en la cirugía pancreática.

El parénquima pancreático está compuesto por diferentes estirpes celulares: las células acinares constituyen el 85% de la glándula, las células de los islotes son responsables del 2%, un 3-4% está constituido por un sistema epitelial y vasos sanguíneos y el 10% restante está ocupado por una matriz extracelular.

El 98% del páncreas constituye la parte exocrina de la glándula, formada histológicamente por acinos. Las células acinares sintetizan sustancias en forma de zimógenos inactivos que vierten a los conductos pancreáticos para desembocar en la luz duodenal. La enteropeptidasa producida por la mucosa duodenal provoca la hidrólisis del tripsinógeno para convertirse en tripsina (forma enzimática activa). La aparición de la tripsina en la luz intestinal provoca

la activación del resto de enzimas pancreáticas responsables de los procesos de digestión intestinal.

El 2% restante representa el componente endocrino, formado por aglomeraciones insulares denominadas islotes de Langerhans o islotes pancreáticos. Estos islotes presentan diferentes tipos de células: células alfa productoras de glucagón, células beta productoras de insulina, células delta productoras de somatostatina y células F productoras de polipéptido pancreático.

La liberación de insulina por parte de las células beta pancreáticas tiene una serie de pasos escalonados desde la síntesis de pre-pro-insulina. Esta sufre una serie de modificaciones estructurales para dar lugar a la proinsulina (formada por insulina y péptico C). Finalmente, por acción de enzimas proteolíticas, se produce la lisis de la proinsulina y la liberación individualizada de las dos sustancias (6,7).

Tanto la secreción endocrina como la exocrina están reguladas por complejos mecanismos de *feedback* que mantienen, en condiciones fisiológicas, un estado de homeostasis permanente.

## **5. Fisiopatología de la diabetes mellitus**

A pesar de la clasificación en diferentes formas de DM, que se tratarán de manera más ampliada posteriormente, todas comparten una característica fundamental señalada en la definición inicial: un estado de hiperglucemia crónica.

La combinación de alteraciones genéticas y factores medioambientales (virus, microbiota, dieta y actividad física) provocan una serie de respuestas inmunológicas e inflamatorias que desencadenan una destrucción o disfunción de las células beta pancreáticas. Esto desemboca en un estado de hiperglucemia mantenida en el tiempo.

Niveles elevados y mantenidos de glucosa en sangre se relacionan con una serie de complicaciones que comparten todos los tipos de DM. Se distinguen complicaciones microvasculares que se engloban en la llamada microangiopatía diabética (neuropatía diabética, nefropatía diabética y retinopatía diabética) y complicaciones macrovasculares o macroangiopatía diabética (enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica) (8).

Las complicaciones a largo plazo junto con las complicaciones agudas (síndrome hiperosmolar no cetósico, cetoacidosis diabética e hipoglucemia) son los verdaderos determinantes de la morbimortalidad de la enfermedad.

## **6. Clasificación etiológica**

---

Como ya mencionamos, la diabetes mellitus engloba una serie de síndromes heterogéneos sin ser una entidad única definida. Existen multitud de patologías responsables del estado final de hiperglucemia que conlleva las diferentes manifestaciones clínicas.

En 2014 la Asociación Americana de Diabetes (ADA) estableció una clasificación etiológica de la DM (9). Dentro de la misma destacamos dos grandes grupos. Nos estamos refiriendo a la diabetes mellitus tipo 1 (DM tipo

1) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2), entidades no tan claramente diferenciadas en la actualidad. Otras patologías englobadas dentro del espectro de DM son la diabetes mellitus por defectos genéticos que afectan a la función de la célula beta, diabetes mellitus por defectos genéticos que afectan a la función de la insulina, diabetes mellitus por enfermedades del páncreas exocrino, diabetes mellitus secundaria a endocrinopatías, diabetes mellitus inducida por fármacos o productos químicos, diabetes mellitus inducida por infecciones, formas poco comunes de diabetes mellitus mediada por mecanismo inmunitario, síndromes genéticos propios asociados a diabetes mellitus y la diabetes gestacional.

## **6.1. Diabetes mellitus tipo 1**

---

Se trata de un tipo de DM donde el mecanismo patogénico subyace en la destrucción de las células beta pancreáticas mediado por mecanismos autoinmunes. Condiciona entre el 5-10% de todo el espectro de la DM (9).

Aparece generalmente en individuos jóvenes y sin relación con la obesidad, aunque tanto la edad avanzada como el índice de masa corporal (IMC) elevado no son incompatibles con el diagnóstico de DM tipo 1. Este tipo de patología provoca una necesidad de insulina exógena desde el primer momento, por lo que ha sido descrita también como diabetes mellitus insulino dependiente (DMID).

A nivel epidemiológico se desconoce la incidencia global de este tipo, aunque se estima que en los Estados Unidos de América (EEUU) afecta a 3 millones de personas. Alrededor de 78.000 jóvenes son diagnosticados de DM

tipo 1 al año, con una gran variabilidad geográfica (9,10). En España, se estimó en 2013 una incidencia media de 17,69 casos/100.000 habitantes-año en individuos menores de 15 años (11).

Existe variabilidad en relación a la incidencia de la DM tipo 1 de hasta 576 veces a nivel mundial y de 48 veces a nivel europeo. Esta diferencia tiene como determinantes principales: factores diagnósticos [por ejemplo, existe gran dificultad para la distinción de la DM tipo 1, DM tipo LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) o DM tipo 2 con escasa reserva insulínica] y factores relacionados con la calidad de los registros (que en numerosas ocasiones son cuestionables) (12).

Este tipo de DM es más común en la juventud, con una mayor incidencia en edades comprendidas entre 10-14 años (9,13,14). Existen también diferencias en torno a género, siendo más incidente en mujeres mayores de 20 años, mientras que entre los individuos menores de 15 años predomina el sexo masculino (12,15,16).

Al igual que la incidencia, existen pocos estudios que reflejen la prevalencia de la enfermedad. El estudio SEARCH estimó una prevalencia de 1,5/1.000 habitantes en individuos menores de 15 años y de 2,2/1.000 habitantes en mayores de 20 años (16). En España, la prevalencia varía en función de las Comunidades Autónomas, desde 0,9/1.000 habitantes hasta 1,5/1.000 habitantes (12).

No obstante, la incidencia y prevalencia de la DM tipo 1 está aumentando a nivel mundial, con un incremento del 21% en los EEUU y un aumento de la prevalencia del 3% al año de manera global (8,17).

Por otra parte, la DM tipo 1 provoca una disminución de la esperanza de vida de 13 años aproximadamente (8,18).



En relación con la etiopatogenia de la enfermedad, se basa en una confluencia de factores genéticos y ambientales que provocan una activación de la autoinmunidad con la consiguiente infiltración linfocitaria de los islotes de Langerhans (provocando una insulinitis) y finalmente, una destrucción de la reserva de células beta pancreáticas. Se han señalado diferentes marcadores autoinmunitarios como los autoanticuerpos contra los islotes pancreáticos, autoanticuerpos anti-insulina y autoanticuerpos anti-GAD (glutamato decarboxilasa), entre otros.

La determinación de uno o más marcadores de autoinmunidad está presente en el 85-90% de los pacientes diagnosticados (9). Denominamos DM tipo 1a a aquella en la que demostramos la presencia de autoinmunidad, mientras que en aquellos casos donde se aíslan autoanticuerpos se denomina DM tipo 1b o idiopática (19).

Se trata de una enfermedad poligénica no conocida en su totalidad. La mayor susceptibilidad genética de la DM tipo 1 se aprecia en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), encontrándose asociaciones con diferentes HLA de clase II (*Human Leukocyte Antigen*). Los genes del complejo HLA que muestran una mayor relación con el desarrollo de DM tipo 1 son HLA DR3-DQ2 y HLA DR4-DQ8. La mayor susceptibilidad genética corresponde a individuos que presentan HLA DR3-DQ2 junto a HLA DR4-DQ8, aumentando 20 veces el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 1. La relación con el complejo HLA únicamente muestra un porcentaje del total de casos (50%), por lo que otra serie de factores aún no establecidos estarían relacionados también con la fisiopatología de la enfermedad (18,19).

Por otra parte, el hecho de que la mayoría de los individuos con los haplotipos HLA que condicionan un mayor riesgo de desarrollo de DM tipo 1 no desarrollen la enfermedad, descarta una teoría etiopatogénica exclusivamente genética. Por este motivo, se han relacionado múltiples factores ambientales, no totalmente definidos, con la patogenia de la DM tipo 1. Entre los mismos cabe reseñar los antecedentes de infecciones, de exposiciones alimentarias y los bajos niveles de vitamina D en la infancia (18).

## **6.2. Diabetes mellitus tipo 2**

La diabetes mellitus tipo 2 comprende un espectro fisiopatológico que varía desde la resistencia periférica a la insulina hasta los defectos de secreción de insulina por parte de las células beta, asociado a resistencia periférica de la hormona (9).

El 90-95 % de los pacientes diagnosticados de DM presentan el tipo 2 y, se estima que 86 millones de personas en los Estados Unidos de América presentan un estado de prediabetes, con el consiguiente riesgo de desarrollar DM tipo 2 (8).

Generalmente los pacientes con DM tipo 2 no necesitan tratamiento con insulina exógena en las etapas iniciales, es por esto por lo que se denomina también diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). Aparece con mayor frecuencia en personas de edad avanzada y presenta una clara asociación con la obesidad. Sin embargo, existe un aumento de la incidencia de DM tipo 2 en los pacientes jóvenes. En EEUU, la prevalencia presenta variabilidad en función del género, con un mayor índice en los individuos varones con respecto

al sexo femenino (20). Por último, existe una relación inversa entre el estatus socioeconómico y el riesgo de desarrollo de la patología (21).

Al igual que la etiopatogenia de la DM tipo 1, en esta enfermedad aparece una imbricación entre factores genéticos y ambientales. Se han descubierto más de 130 variables genéticas asociadas con la DM tipo 2, pero estas explicarían menos del 15% de los casos (22,23). Por tanto, actualmente los factores genéticos son complejos y no se encuentran bien definidos.

En relación con los factores ambientales, la obesidad es un factor casi constante en los pacientes con DM tipo 2. Otros determinantes como el sedentarismo, las alteraciones en el descanso nocturno y el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) también provocan un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad.

Para aclarar la fisiopatología de la DM tipo 2 tenemos que tener claro la existencia de dos efectos: por un lado, la resistencia periférica a la insulina, y por otro, el déficit por secreción inadecuada de dicha hormona. La obesidad favorece el depósito ectópico de grasa en el hígado y músculo, provocando un aumento de la resistencia periférica a la insulina. También aparecen depósitos grasos en la glándula pancreática, favoreciendo la disminución de la celularidad de los islotes pancreáticos y los procesos de inflamación, con la consiguiente destrucción de la masa de células beta. Generalmente no se produce una destrucción autoinmune de las células productoras de insulina, aunque en una minoría de casos sí se han demostrado fenómenos inmunológicos (8,24).

Todas estas premisas provocan una secreción subóptima de insulina para compensar los requerimientos del organismo, con el desarrollo de hiperglucemia. Se ha demostrado que la disminución del IMC mejora la sensibilidad periférica a la insulina y disminuye el depósito de grasa peripancreático, pero es difícil revertir la DM tipo 2 de larga evolución.

### **6.3. Otros tipos de diabetes**

---

La ADA, con su clasificación de 2014 (9), encasilló en un apartado adicional una gran cantidad de patologías que provocan finalmente DM y no cumplen criterios de DM tipo 1 y 2. Son responsables de la minoría de los casos de DM de la población. Se comentarán muy brevemente debido a la complejidad del tema y la poca relevancia en el trabajo actual.

En primer lugar, tenemos DM secundaria a defectos genéticos que afectan a la función de las células beta. Se trata de enfermedades con base genética monogénica que presentan una herencia autosómica dominante y provocan una alteración de la secreción de insulina. Dentro de este grupo aparecen las llamadas DM tipo MODY (*Maturity-onset Diabetes of the Young*) y la diabetes neonatal (DN). Generalmente se diagnostican antes de los 25 años y presentan una clara predisposición familiar.

Otro grupo de diabetes son las producidas por defectos genéticos que afectan a la acción de la insulina, grupo que incluye raras patologías como el Síndrome de Rabson-Mendenhall, resistencia a insulina tipo A o Leprechaunismo.

Existen formas de DM provocadas por enfermedades o alteraciones del páncreas exocrino: pancreatitis, neoplasias pancreáticas, fibrosis quística o

cirugías pancreáticas. Diferentes endocrinopatías pueden provocar estados de hiperglucemia, entre ellas destacan el hipertiroidismo, el Síndrome de Cushing o el feocromocitoma.

Cabe reseñar la DM producida por fármacos o productos químicos (pentamidina, glucocorticoides, tiazidas...) y por infecciones.

Síndromes genéticos como el Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter o Síndrome de Prader-Willi también pueden ser responsables de casos de DM.

## **7. Clínica de la diabetes mellitus**

La clínica de la DM oscila entre periodos asintomáticos, clínica cardinal de la hiperglucemia y clínica derivada de las complicaciones, ya sean agudas o crónicas.

En los casos de DM tipo 1 pueden aparecer formas de presentación muy variadas, aunque la mayoría de los casos se presentan con los síntomas típicos de la hiperglucemia: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Estas manifestaciones aparecen una vez se ha destruido la mayor parte de la reserva de células beta pancreáticas y, por tanto, existe una disregulación en el control de la glucemia. Los síntomas típicos pueden estar presentes en un 90% de los pacientes pero no siempre son el motivo principal de consulta, por lo que se deberá sospechar la presencia de DM ante otra serie de síntomas (19,25).

En los casos de DM tipo 2 generalmente aparecen presentaciones floridas del llamado síndrome metabólico: pacientes con obesidad de tipo troncular asociado a hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática no

alcohólica y diferentes manifestaciones dermatológicas derivadas de la resistencia periférica a la insulina (por ejemplo, la *acantosis nigricans*) (19).

Las complicaciones agudas de la DM se resumen en la cetoacidosis diabética, el síndrome hiperosmolar no cetósico y la hipoglucemia (26). En los dos primeros, el mecanismo responsable es la deficiencia total o parcial de insulina que provoca una hiperglucemia muy elevada, con una disminución del volumen intravascular y alteraciones del equilibrio ácido-base.

En relación con la cetoacidosis diabética, se presenta generalmente en pacientes con DM tipo 1, aunque no es excluyente en pacientes con DM tipo 2. Cursa con una clínica inespecífica de náuseas, vómitos, dolor abdominal, datos de deshidratación y alteración de la conciencia.

El síndrome hiperosmolar no cetósico aparece generalmente en pacientes con DM tipo 2 de edad avanzada y, está desencadenado en la mayoría de los casos por enfermedades concurrentes (infecciones, cardiopatías, traumatismos, etc.). Cursa con datos de deshidratación, hipotensión y taquicardia.

La hipoglucemia, definida por la tríada de Whipple (glucemia menor de 60 mg/dl asociada a síntomas de hipoglucemia y posterior reversión de la clínica con la elevación de la misma), es una complicación relativamente frecuente en los pacientes diabéticos. Aparece como resultado de transgresiones dietéticas, aumento de la actividad física o mal uso del tratamiento hipoglucemiante/insulínico.

Dentro de las complicaciones crónicas destacamos la macroangiopatía diabética y la microangiopatía diabética. Por otro lado, también debemos

recordar complicaciones no vasculares como la gastroenteropatía diabética y la afectación cutánea de la diabetes mellitus (26).

La DM provoca una aparición de arterioesclerosis de manera más precoz que en la población no diabética. Asociado a la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que son frecuentes en este tipo de pacientes, provoca que las complicaciones macroangiopáticas sean la principal causa de mortalidad de la enfermedad. Dentro de las mismas destacamos la arteriopatía coronaria, la enfermedad arterial periférica y la enfermedad cerebrovascular (27).

Por otra parte, la DM también provoca afectación de los vasos sanguíneos de pequeño tamaño dando lugar a la microangiopatía diabética. En este grupo incluimos la retinopatía diabética (causa más frecuente de ceguera en pacientes con edades comprendidas entre 20 y 74 años en los países desarrollados) (26,28), la nefropatía diabética (primera causa de nefropatía en etapa terminal, causa más importante de terapia renal sustitutiva y una de las principales causas de morbilidad asociada con DM) (26,29), y la neuropatía diabética, que es la principal causa de lesiones y amputaciones de extremidades (26,27).

## **8. Diagnóstico de la diabetes mellitus**

El diagnóstico de DM es un reto para el profesional sanitario, debido a la diferente rentabilidad diagnóstica de las pruebas disponibles y al carácter asintomático en etapas iniciales de la enfermedad. Para favorecer la uniformidad diagnóstica de la DM, la ADA publicó unos criterios diagnósticos recientemente revisados (30).

Tenemos tres pruebas disponibles que nos permiten orientar el diagnóstico de la enfermedad y son: la glucemia plasmática en ayunas, la glucemia plasmática a las 2 horas después del test de tolerancia oral a la glucosa y los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Para poder establecer los puntos de corte a partir de los cuales se define la DM debemos conocer los valores en rango de normalidad. Valores de glucemia en ayunas menores de 100 mg/dl, de glucemia a las 2 horas después del test de tolerancia oral a la glucosa menores de 140 mg/dl y de HbA1c menores de 5,7% se consideran normales en la población no diabética.

Por tanto, se diagnostica DM en aquellos pacientes asintomáticos que presenten dos resultados positivos en cualquiera de las pruebas mencionadas anteriormente. Se considera un resultado positivo los valores de glucemia plasmática en ayunas igual o superior a 126 mg/dl, de glucemia plasmática a las 2 horas después del test de tolerancia oral a la glucosa igual o superior a 200 mg/dl y de HbA1c igual o superior a 6,5%. En aquellos individuos con sintomatología florida de hiperglucemia (polidipsia, polifagia, poliuria, pérdida de peso, o debut con complicaciones agudas) no es necesaria la corroboración con un segundo test para establecer el diagnóstico de la patología.

En relación con los autoanticuerpos relacionados mayoritariamente con la DM tipo 1, únicamente está recomendado su determinación en ensayos clínicos o proyectos de investigación, pero no están validados para el diagnóstico clínico en la actualidad.



Sin embargo, aparecen dos cuestiones en relación con los criterios diagnósticos:

- ¿Qué ocurre con los pacientes con valores superiores a la normalidad pero que no cumplen con los criterios diagnósticos de la enfermedad?
- ¿Cómo detectar la enfermedad en individuos asintomáticos?

La ADA establece las definiciones de glucemia basal alterada (glucemia en ayunas mayor de 100 mg/dl y menor de 126 mg/dl) e intolerancia a los hidratos de carbono (glucemia tras 2 horas después del test de tolerancia oral a la glucosa mayor de 140 mg/dl y menor de 200 mg/dl). Estas categorías junto con valores de HbA1c entre 5,7% y 6,4%, constituyen lo que se denomina prediabetes. Se trata de una condición que actúa como un factor de riesgo para el desarrollo de DM y enfermedad cardiovascular (ECV).

En aquellos casos de DM con presentación clínica evidente, parece razonable utilizar una de las pruebas diagnósticas para etiquetar correctamente la enfermedad. Pero sabemos que una gran cantidad de individuos con DM, más frecuente en el tipo 2, presentan una hiperglucemia de larga evolución hasta que se haga evidente la entidad, lo que definimos como estado pre-sintomático. Esto supone un mayor riesgo de complicaciones vasculares a largo plazo, con un aumento de la morbimortalidad y de los costes sanitarios.

Por todo ello, se ha aprobado el uso de un programa de detección precoz de la enfermedad en aquellos pacientes asintomáticos con riesgo elevado de padecer DM, con el objetivo de un tratamiento precoz y un mejor control glucémico.

Las indicaciones de cribado de DM en pacientes asintomáticos están claramente establecidas en la actualidad:

- Pacientes con edad igual o superior a 45 años.
- Pacientes con IMC igual o superior a 25 kg/m<sup>2</sup> asociado a algún factor de riesgo adicional:
  - Hipertensión arterial o tratamiento antihipertensivo.
  - Historia de enfermedad cardiovascular.
  - Niveles de colesterol HDL menores de 35 mg/dl y/o triglicéridos mayores de 250 mg/dl.
  - Mujeres con síndrome de ovario poliquístico.
  - Inactividad física.
  - Antecedentes familiares de primer grado de diabetes.
  - Grupo étnico de alto riesgo.
  - Condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina.

A todos los individuos que cumplan las condiciones establecidas, se les deberá realizar cribado de DM con una de las pruebas mencionadas anteriormente. Si el cribado resulta negativo, se repetirá cada 3 años.

## **9. El descubrimiento de la insulina. Un hecho histórico**

---

El descubrimiento de la insulina como terapia para la DM supuso un punto de inflexión en el tratamiento de la patología.

Ya en el año 1869, Paul Langerhans publicaba en su tesis doctoral el descubrimiento de las células beta. Pese a que en un primer momento él mismo desconocía sus funciones, posteriormente quedó demostrada la gran importancia de dicha estirpe celular. En 1893, O. Minkowski y J. von Mering (31,32) demostraron que la pancreatometomía en mamíferos caninos favorecía la aparición de glucosuria. La conclusión de este experimento sugería que el páncreas tendría una sustancia necesaria para el control glucémico. En estos primeros años se sentaba la base de los grandes descubrimientos posteriores.

En 1901, Eugene L. Opie (33) demostró la relación existente entre la degeneración hialina de los islotes de Langerhans y la presencia de hiperglucemia y, en 1909, Jean de Meyer nombró como insulina al principio activo de los islotes de Langerhans.

Los primeros acercamientos al descubrimiento de la insulina exógena datan del siglo XIX y principios del siglo XX. Rennie y Fraser (34) en 1907, realizaron la administración de islotes pancreáticos de teleósteos a varios pacientes, obteniendo pobres resultados.

Gregor Ludwig Zuelzer (35) continuó con la investigación sobre la utilidad del extracto pancreático en el tratamiento de la DM. La administración de dicha sustancia en mamíferos caninos y posteriormente en humanos, provocaba una disminución de la glucosuria con una normalización transitoria de los niveles de glucemia. Sin embargo, el tratamiento presentaba múltiples efectos adversos. La primera patente aprobada para el tratamiento de la DM fue proporcionada por Hoffman-La Roche a Zuelzer en mayo de 1912, y se denominó Acomatol. Tras sucesivas observaciones se comprobó que la sustancia provocaba un efecto hipoglucemiante, aunque transitorio.

Pese a todas las aproximaciones anteriores, el descubrimiento de la insulina exógena se atribuye a Frederick Grant Banting (36) y John James Richard Macleod, miembros del Departamento de Fisiología de la Universidad de Toronto. Sus investigaciones administrando dosis de páncreas degenerado (gracias a la ligadura quirúrgica de los ductos pancreáticos) a perros pancreatectomizados demostraron una disminución de la glucosuria y de la glucemia. Tras un primer intento fallido de tratamiento en humanos y, gracias a la purificación de la hormona por parte de James Bertram Collip, Leonard Thompson, un niño de 14 años con DM fue tratado de manera exitosa.

Dicho descubrimiento les sirvió para alzarse con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1923, hecho que aún presenta controversia en la comunidad científica (37–40).

## **10. Tratamiento de la diabetes mellitus**

---

El tratamiento de la DM comprende una serie de actuaciones que forman un complejo engranaje cuyo objetivo principal es mejorar la calidad de vida de los pacientes, con un manejo glucémico adaptado a las necesidades individuales. Tenemos una serie de pilares fundamentales en el tratamiento de la patología: medidas higiénico-dietéticas, medidas farmacológicas y terapias de recambio celular.

Previo a la explicación de las diferentes medidas terapéuticas se deberá conocer el umbral correcto de control de la glucemia. Para ello, la ADA define unos “objetivos glucémicos” necesarios para conseguir un adecuado control de la patología (41).

De manera resumida, conseguir niveles de HbA1c inferiores al 7% en pacientes adultos sin presencia de embarazo es el objetivo principal. La variabilidad en el control de los valores de HbA1c puede considerarse en función del tipo de paciente (valores de control más estrictos se deben conseguir siempre y cuando se evite la polimedicación y la hipoglucemia. Cifras más flexibles de HbA1c son aceptables en pacientes con una esperanza de vida disminuida, aquellos que presentan hipoglucemias severas o micro/macroangiopatías avanzadas). También se asume como objetivo terapéutico los valores de glucemia basal o preprandial situados entre 80-130 mg/dl y valores de glucemia postprandial inferiores a 180 mg/dl.

Estos valores son de referencia, no obstante, se deberá individualizar en función de las características personales de los pacientes (duración de la enfermedad, edad, complicaciones...).

## **10.1. Medidas higiénico-dietéticas**

Dentro de las medidas conocidas como higiénico-dietéticas aparece en primer lugar el autocontrol. Todas las personas diagnosticadas de DM deberán participar en programas de reconocimiento y autocontrol de la enfermedad (42). Estos programas condicionan un mayor conocimiento de la DM, un mejor control de la HbA1c y una disminución de la mortalidad global (10,42-46).

El tratamiento nutricional también es un pilar fundamental en el control glucémico de la enfermedad. En aquellos pacientes con IMC superior a la normalidad se recomienda la disminución ponderal, que como hemos explicado anteriormente, mejora la resistencia periférica a la insulina. Se deberá

monitorizar la ingesta de hidratos de carbono y disminuir o suprimir la ingesta de alcohol (47).

En relación con el ejercicio físico, se recomienda 150 minutos de ejercicio aeróbico de intensidad moderada a la semana (siempre con prevención de la hipoglucemia).

El cese del hábito tabáquico y la adecuada monitorización glucémica son otras de las recomendaciones actuales (10,42).

## **10.2. Tratamiento farmacológico**

---

Actualmente tenemos disponible una amplísima variedad de tratamientos farmacológicos en el mercado que tienen indicación para el tratamiento de la DM. A modo de resumen, se dividen en fármacos hipoglucemiantes o antidiabéticos orales y terapia con insulina exógena. Las indicaciones de ambos tratamientos varían en función de los dos grandes tipos de DM (10,48).

En la DM tipo 1 se acepta la insulinoterapia como medida inicial, ya sea mediante la combinación de insulinas basales asociadas con insulinas prandiales, o mediante bombas de infusión continua de insulina. La Pramlintida se trata de un análogo de la amilina que ha sido recientemente aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el tratamiento de la DM tipo 1.

En contraposición, la metformina es el tratamiento de elección en pacientes con DM tipo 2 siempre que presente buena tolerancia. Este tipo de DM se maneja generalmente con fármacos hipoglucemiantes únicos o en combinación, en función del control glucémico. Sin embargo, en la actualidad se acepta el

tratamiento con insulino terapia de inicio en pacientes con HbA1c superior a 10% y en combinación con metformina en pacientes con niveles de HbA1c superiores a 9%.

Por último, tenemos diferentes técnicas que nos permiten realizar el reemplazo de las células beta pancreáticas: el trasplante de islotes pancreáticos y el trasplante de páncreas como órgano sólido.

### **10.3. Trasplante de islotes pancreáticos**

El trasplante de islotes (TI) tuvo una gran repercusión en la comunidad científica y se intentó imponer como una alternativa viable para el tratamiento definitivo de la DM tipo 1. Sin embargo, en la actualidad se presenta como una terapia reservada para determinados pacientes y siempre dentro de protocolos de investigación y ensayos clínicos (10,49).

El primer TI se realizó en 1983 por el Dr. Watson-Williams en Inglaterra, mediante un xenoinjerto de tipo bovino. Más de un siglo después, en 1977, Najarian reportó el primer caso de alotrasplante de células de los islotes. Varios años más tarde se inició una etapa de gran optimismo, debido a las publicaciones de Shapiro et al. y a la mejora de los resultados previos con la instauración del Protocolo Edmonton (49,50).

Sin embargo, los estudios posteriores demostraron una serie de consecuencias que desencadenaron el papel actual del TI. En el año 2012 se publicó un estudio descriptivo a través de los datos obtenidos del Registro Colaborativo de Trasplantes de Islotes (CITR) entre los años 1999-2010. Se

evaluaron los resultados de 677 TI en individuos con DM tipo 1. La independencia insulínica de los pacientes a los 3 años fue del 27% en aquellos tratados antes del año 2002 y del 44% en los registros más recientes (51). Otros estudios muestran una independencia insulínica a los 5 años del 10% (50). Se concluye que existe una mejora de los resultados obtenidos previamente, pero dista mucho de lo esperado en relación con otras opciones terapéuticas.

El procedimiento se basa en la disociación de los islotes de Langerhans mediante procesos enzimáticos y gradientes de densidad para obtener la máxima purificación de los islotes. Una vez conseguido, se realiza una inyección mediante radiología intervencionista en el sistema venoso portal para su depósito hepático. Generalmente son necesarias varias inyecciones posteriores para garantizar el éxito del trasplante.

Como conclusión, el TI se trata de un procedimiento mínimamente invasivo con una escasa morbimortalidad. La experiencia quirúrgica es mucho menor que en el caso del trasplante de páncreas, motivado por las necesidades de reinfusiones de islotes y los bajos porcentajes de independencia insulínica a los 3-5 años. La indicación actual del TI queda relegada a aquellos pacientes con DM tipo 1 y complicaciones debilitantes de la misma, siempre y cuando estén interesados en las posibilidades de investigación y cumplan los criterios de inclusión en los ensayos clínicos (10).



## **10.4. Trasplante de páncreas como órgano sólido**

---

El trasplante de páncreas (TP) se trata del único método que permite restaurar el estado normoglucémico y los valores de HbA1c de los pacientes diabéticos, lo que provoca protección en los riñones trasplantados (10,52,53). Se ha visto incluso que mejora la calidad de vida (54). El TP asociado a trasplante renal proporciona mayor supervivencia y una mejor calidad de vida que el trasplante renal aislado (55–57).

La indicación principal se establece para el tratamiento de los pacientes con DM tipo 1 de larga evolución con ERCT, aunque también se han realizado TP en pacientes diabéticos sin ERCT e incluso pacientes con DM tipo 2 con altas necesidades de insulina (49,58).

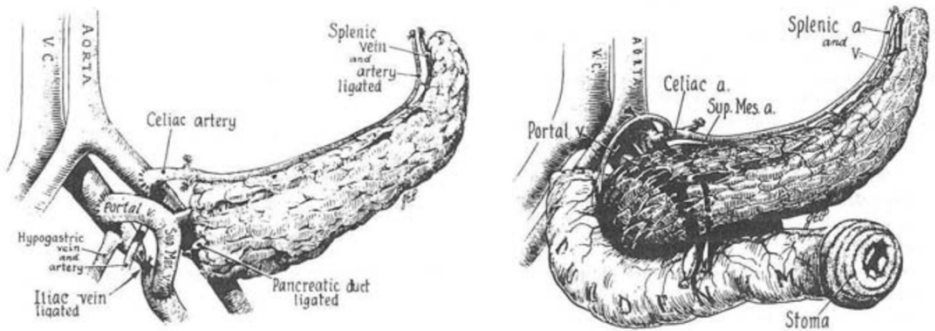
### **10.4.1. Reseña histórica**

---

Tenemos que remontarnos hasta el año 1966, cuando en los Estados Unidos de América, R. Lillehei y W. Kelly realizaron los dos primeros trasplantes simultáneos de páncreas-riñón (Figuras 1 y 2). Los resultados fueron poco afortunados, con una pobre supervivencia de los injertos (59–61). El primer caso se llevó a cabo en Diciembre de 1966 en el Hospital Mayo Memorial de Minneapolis (61). La paciente fue una mujer de 28 años con DM de larga evolución. Se le realizó un trasplante segmentario de páncreas con ligadura del conducto pancreático principal. El órgano se conectó a la circulación sistémica

(el tronco celiaco y la vena porta del injerto se anastomosaron a los vasos ilíacos comunes del lado izquierdo) sin realizarse drenaje de las secreciones exocrinas.

La paciente obtuvo un periodo de 6 días libres de insulina, previo al desarrollo de una pancreatitis del injerto y fístula pancreática. Finalmente, se le realizó una trasplantectomía y falleció varios días después a causa de una embolia pulmonar (62). En el segundo caso, se realizó una técnica quirúrgica consistente en un injerto duodeno-pancreático con drenaje de las secreciones exocrinas a través de una enterostomía. El paciente tuvo un correcto funcionamiento del injerto durante 4 meses (63).



**Figuras 1 y 2. Bocetos de los 2 primeros trasplantes de páncreas.** A la izquierda, trasplante segmentario de páncreas con ligadura de conducto pancreático principal y drenaje venoso sistémico. A la derecha, trasplante duodeno-pancreático con drenaje exocrino por enterostomía y drenaje venoso sistémico (Kelly y colaboradores) (61).

El primer TP en Europa se realizó en Inglaterra en 1972 por Bewick (64), mientras que en España fue en el año 1983, de la mano del profesor Laureano Fernández Cruz en el Hospital Clínico de Barcelona (59,63).

El TP se ha caracterizado por su gran complejidad técnica y sus problemas postoperatorios, fundamentados por la necesidad de trasplantar un órgano completo (con su función exocrina) cuando únicamente el 2% de la glándula es el responsable del control glucémico. A lo largo de los años se han realizado diferentes procedimientos para subsanar el problema de la secreción exocrina, responsable de numerosas complicaciones: ligadura del conducto pancreático principal, anastomosis del conducto pancreático con el uréter nativo, inyecciones de polímeros intraductales, derivaciones vesicales, derivaciones intestinales, etc. R. Lillehei fue el primero en utilizar el drenaje entérico de las secreciones pancreáticas. En sus cuatro primeros casos lo realizó a través de una derivación externa por medio de una enterostomía y posteriormente, en ocho casos consecutivos realizó una duodeno-yeyunostomía en forma de Y de Roux (62). En 1973 Gliedman y colaboradores (65) describieron una nueva técnica de drenaje exocrino consistente en la anastomosis del conducto pancreático al uréter ipsilateral. También en la década de los años 70 se introdujo la técnica de drenaje abierto, publicada por Sutherland y colaboradores (66). Dicha técnica consistía en el drenaje de la secreción exocrina directamente al peritoneo. Gracias a esto, los zimógenos permanecían inactivos debido a la ausencia de contacto con la luz intestinal y se eliminaban las posibles complicaciones secundarias a la anastomosis (67).

Ya en el siglo XIX, Banting y Best demostraron la viabilidad de la glándula pancreática una vez realizada la ligadura del conducto pancreático principal para suprimir la secreción exocrina. Esto dio paso a que en 1978, Dubernard y colaboradores (67–69) describieran la técnica de inyección intraductal de un polímero (neopreno) mediante el cual abolían la secreción enzimática exocrina

de la glándula. Esta fue hasta el inicio de los años 80 la técnica más utilizada, sobre todo en el viejo continente. Sin embargo, se evidenció a largo plazo una disminución de las células de los islotes de Langerhans, motivada por la degeneración celular secundaria a fibrosis periacinar inducida por el polímero (67).

En la década de los años 80, los principales grupos de trasplante a nivel mundial se repartían los diferentes métodos de drenaje exocrino: la Universidad de Minnesota realizaba mayoritariamente el drenaje abierto a la cavidad peritoneal; el Hospital de Montefiore, en Nueva York, realizaba la derivación ureteral; el Hospital de Huddinge (Estocolmo) era partidario del drenaje entérico convencional y el Hospital de Edouard Herriot (Lyon) realizaba la inyección polimérica intraductal (62).

En 1983 se comenzó a plantear el drenaje vesical de la secreción pancreática exocrina. Cook y colaboradores (70) publicaron una técnica de drenaje vesical mediante la realización de una pancreatocistostomía. Posteriormente, Hans W. Sollinger (71) modificó la técnica anterior utilizando un fragmento duodenal para la anastomosis. Sin embargo, la variación más relevante fue la publicada por Nghiem en 1987 (72). Esta consistió en la anastomosis de la “c” duodenal a la vejiga (pancreatoduodenocistostomía), mejorando la técnica de Sollinger.

El drenaje vesical permitía una disminución del índice de fugas y una detección precoz del rechazo del injerto pancreático (mediante la detección de la disminución de la amilasa en la orina). Debido a las premisas anteriores, esta técnica se convirtió en la más utilizada hasta mediados de los años 90. A pesar de su gran éxito, el importante número de complicaciones metabólicas (acidosis

metabólica crónica por pérdida de bicarbonato y deshidratación) y genitourinarias (cistitis y uretritis químicas, disuria, hematuria, cálculos vesicales, pancreatitis del injerto por reflujo, etc.), provocaban una tasa de conversión a derivación intestinal de hasta el 25% de los casos. Por estos motivos, a finales de los años 90 se retomó la derivación entérica clásica (publicada por R. Lillehei), que continúa siendo la técnica mayoritaria en el momento actual (63,67).

Se pueden realizar derivaciones entéricas al yeyuno proximal, al íleon terminal e incluso se han descrito técnicas de derivaciones gástricas y duodeno-duodenostomías. También se aceptan anastomosis directas (las más utilizadas) o derivaciones intestinales en Y de Roux (73).

Otra de las controversias con respecto al TP es la cantidad de páncreas trasplantado. Hemos mencionado previamente que el primer TP realizado por R. Lillehei y W. Kelly fue de tipo segmentario (74). Durante los años siguientes ha habido una gran variabilidad en la elección del procedimiento, alternándose el trasplante completo y el trasplante segmentario de la glándula pancreática. En la actualidad, la mayoría de los TP se realizan con órgano completo (62).

El trasplante segmentario tiene como ventaja ser una técnica más rápida y sencilla. Sin embargo, presenta una tasa más alta de fugas, un menor número de islotes pancreáticos trasplantados y una peor hemodinámica. Por tanto, las indicaciones del TP segmentario únicamente son dos: en anomalías vasculares que no permitan la correcta irrigación de toda la glándula pancreática y en pacientes hipersensibilizados que únicamente puedan ser subsidiarios de trasplante segmentario de páncreas de un donante vivo emparentado (75).

El trasplante segmentario de glándula pancreática está relegado a una minoría de grupos de trasplante que realizan TP de donante vivo.

Las complicaciones trombóticas del injerto han sido y siguen siendo otras de las grandes preocupaciones de los grupos de trasplante de páncreas. El páncreas se trata de un órgano con una presión de perfusión muy baja con respecto a otros órganos abdominales. El tiempo de isquemia previo junto con el aumento de la presión de perfusión que sufre el órgano una vez injertado en el donante, pueden provocar lesiones endoteliales (lesiones de isquemia-reperusión). Para disminuir de manera significativa las lesiones trombóticas del injerto se necesita un manejo cuidadoso de los vasos sanguíneos revascularizados (67). Una modificación técnica de gran interés fue aportada por el Dr. Padillo Ruíz y publicada por el grupo de TP de Salamanca, liderado por el Dr. Muñoz Bellvís (76). Se trata de la apertura momentánea y posterior cierre de la vena mesentérica inferior durante el inicio de la reperusión del órgano. Con esto se consigue evitar la hiperpresión a la que somete el páncreas y consecuentemente disminuir el daño endotelial y tisular de la glándula.

Otra de las grandes preguntas con respecto al TP es la posición y el drenaje venoso del injerto. A lo largo de los años, la posición intraperitoneal del órgano ha sido la preferida por la mayoría de grupos de TP. Sin embargo, en los últimos tiempos se ha descrito la colocación retroperitoneal de la glándula como método más fisiológico. Los diferentes estudios comparando ambas técnicas muestran resultados no concluyentes y discordantes, lo que provoca a día de hoy una ausencia de consenso (73).

Con respecto al drenaje venoso, ya en 1984, R. Calne (77) postuló que la derivación a través del sistema portal provocaba una liberación más fisiológica de la secreción endocrina pancreática. Esto tendría como consecuencia una menor hiperinsulinemia sistémica y con ello una disminución de la incidencia de lesiones ateroscleróticas y enfermedad arterial coronaria. Sin embargo, no se ha demostrado un mayor beneficio del drenaje portal con respecto al drenaje sistémico, y sí un incremento de la complejidad técnica (62,67).

Para el mantenimiento de injerto pancreático, al igual en el resto de órganos sólidos, es necesaria la terapia inmunosupresora. Esta se ha sometido a gran variabilidad a lo largo de las décadas. Podemos dividir la inmunosupresión en el trasplante pancreático en dos fases bien diferenciadas: tratamiento de inducción y tratamiento de mantenimiento.

Con la terapia de inducción se intenta disminuir el rechazo agudo del injerto y mejorar la función del mismo. Entre los fármacos más utilizados para la inducción destacamos la globulina antitimocítica (ATG) y los anticuerpos monoclónicos (daclizumab, alemtuzumab y basiliximab). El alemtuzumab y la ATG se asocian con menores tasas de rechazo agudo, sin embargo, presentan unas tasas más elevadas de viremias por citomegalovirus (CMV).

El tratamiento de mantenimiento está compuesto generalmente de esteroides, inhibidores de la calcineurina y antimetabolitos. En relación con los inhibidores de la calcineurina, el tacrolimus ha demostrado superioridad frente a la ciclosporina en supervivencia del injerto y riesgo de trombosis vascular (78,79). El micofenolato mofetilo (MMF) es el antimetabolito más utilizado, debido a la disminución de la incidencia y severidad del rechazo agudo del injerto (80).

Hasta los años 80, el régimen consistía en la combinación de esteroides y azatioprina. Ya en 1980, con la aparición de ciclosporina se comenzó el tratamiento con la triple terapia. Una década más tarde, la FDA permitió el uso de tacrólimus y micofenolato, Estos han sido incorporados al tratamiento estándar en la actualidad (62,81).

En los últimos años se han intentado modificar los regímenes de inmunosupresión, desarrollando terapias con disminución e incluso supresión de esteroides o con asociación de inhibidores de la mTOR. No cabe duda que la inmunosupresión en el trasplante de órganos sólidos en general, y en el TP en particular, seguirá desarrollándose y mejorando con el paso de los años.

Como conclusión, podemos recalcar que la mejora de las técnicas quirúrgicas asociada con los nuevos regímenes de inmunosupresión y la profilaxis antimicrobiana proporcionan un menor número de complicaciones postoperatorias y una mayor supervivencia del injerto y del paciente.

#### **10.4.2. Tipos de trasplantes en la actualidad**

---

A modo de resumen, se distinguen tres tipos principales de trasplantes en los que se utiliza el páncreas; el trasplante de páncreas y riñón simultáneo (SPK: *simultaneous pancreas kidney*), trasplante de páncreas después del trasplante renal (PAK: *pancreas after kidney*) y trasplante de páncreas aislado (PTA: *pancreas transplant alone*). El tipo de TP más realizado es el SKP, por delante del PAK y PTA.

Aunque con mucha menos frecuencia, el trasplante de páncreas se puede realizar en el contexto en un trasplante multivisceral y también se han realizado



trasplante de páncreas procedentes de donantes vivos (82). Cada tipo de TP tiene sus indicaciones, que se mostrarán más adelante (10,83).

### **10.4.3. Epidemiología y estado actual del trasplante pancreático**

Desde el primer trasplante realizado en 1966, se han trasplantado más de 50.000 pacientes diabéticos distribuidos en más de 200 centros de referencia a nivel mundial. La supervivencia del paciente al año obtiene porcentajes del 95%, mientras que hasta el 85% de los injertos pancreáticos continúan siendo funcionantes un año después del trasplante (63).

El registro internacional de trasplante de páncreas (IPTR: *International Pancreas Trasplant Registry*) recogió los datos de los TP realizados desde 1966 hasta junio del 2015, obteniendo un número absoluto de 28.070 TP distribuidos en las tres modalidades actuales; 21.003 SPK, 4.859 PAK y 2.208 PTA. También se analizaron los resultados de 21.328 TP efectuados entre los años 1984 y 2009, demostrando nuevamente que la modalidad más realizada fue el SKP (78,5%), por delante del PAK (14,6%) y del PTA (6,9%).

En el estudio de los datos se observó una mejoría en la supervivencia del paciente y del injerto a lo largo de los años. La supervivencia del paciente a los 5 años aumentó desde un 63% a un 90% en algo más de 20 años en la modalidad SPK y de un 73% a un 87% en PAK. Mientras que la supervivencia del paciente a los 10 años en SPK aumentó de un 46,7% en 1985 hasta un 76,1% en el año 2005. En lo referente a la supervivencia del injerto, esta tuvo también un aumento continuo, observándose mayor incremento en la modalidad SPK.

Actualmente manejamos porcentajes de supervivencia del injerto a 5 años del 73% en SPK, del 53% en PTA, y supervivencias del injerto a los 10 años del 56% y 30% respectivamente (84).

España es reconocida como una potencia mundial en relación con el trasplante de órganos, con una tasa anual de donantes por millón de habitantes superior a 48 (la mayor a nivel global). Únicamente entre el año 2017 y 2018 se alcanzó una cifra de 10.575 trasplantes de órganos sólidos en nuestro país, cifra que, sumada a los años previos, se eleva hasta los 74.170 trasplantes (85,86). En los últimos cinco años, en España se ha sometido al mayor aumento de donación en toda su historia (86).

En lo referente al TP, desde 1984 hasta 2018 se han realizado 1.857 procedimientos, incluyendo los trasplantes multiviscerales (86). El SPK es la modalidad más utilizada en nuestro país (55 TP fueron del tipo SPK en el año 2017).

El número de TP realizados por año se vio incrementado desde su implantación hasta el año 2011. Es a partir de ahí cuando se evidencia una disminución de los TP (en 2011 se sobrepasó la barrera de 100 TP mientras que en el año 2017 se realizaron 70) (87). Estos resultados son concordantes con el resto de los países, que han visto decrecer el número de TP anuales. Una de las posibles hipótesis que explicarían este suceso es una mejora en la selección de donantes y de pacientes candidatos al TP, estableciéndose criterios más estrictos. Con esto se consigue un menor número de TP anuales, pero también se obtienen mejores resultados a largo plazo (84). Sin embargo, en el último año se ha aumentado el número de TP en España, hasta alcanzar la cifra de 82 trasplantes (86).

Existen 13 centros de autorizados en nuestro país para la realización de TP distribuidos por las diferentes Comunidades Autonómicas. En la Comunidad Autónoma de Castilla y León, el único centro acreditado se encuentra en nuestro hospital, el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (87).

#### **10.4.4. Criterios de selección de donantes y receptores en nuestro país**

---

En el año 2005, se realizó en España una reunión promovida por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) en la cual se buscaba la unificación de los criterios de donación, priorización, distribución de los órganos e inclusión en la lista de espera para recibir un TP. Con esto se buscó una optimización de los recursos disponibles y una mejora de los resultados del TP a nivel nacional (49,63).

Como consecuencia de la disminución en los últimos años del número de TP que se realizan en nuestro país, la baja tasa de indicación del trasplante, así como la baja relación entre los páncreas utilizados en relación con los páncreas ofertados, los criterios iniciales de 2005 fueron sometidos a evaluación. Dichos criterios fueron revisados y actualizados en Junio de 2018 por el Grupo Español de Trasplante de Páncreas (GETP) y la ONT (56).

En relación con los donantes de páncreas, se establecen diferentes criterios para donantes en muerte encefálica y donantes en asistolia controlada tipo III (Clasificación de Maastrich modificada en Madrid) (Tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación de Maastricht modificada (Madrid, 2011) (88,89)**

<b>I Fallecido fuera del hospital</b>	Incluye víctimas de una muerte súbita, traumática o no, acontecida fuera del hospital que, por razones obvias, no son resucitadas.
<b>II Resucitación infructuosa</b>	Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas.
<b>III A la espera del paro cardíaco</b>	Incluye pacientes a los que se aplica la limitación del tratamiento de soporte vital tras el acuerdo entre el equipo sanitario y éste con los familiares o representantes del enfermo.
<b>IV Paro cardíaco en muerte encefálica</b>	Incluye pacientes que sufren parada cardíaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Es probable que primero se trate de restablecer la actividad cardíaca, pero cuando no se consigue, puede modificarse el proceso al de donación en asistolia.

En el primer caso, aparecen como criterios una edad menor de 50 años sin ningún factor de riesgo asociado y un peso mayor de 30 kg, pero con ausencia de obesidad (definida como un número mayor de 150% del peso ideal o IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>). El donante no tiene que presentar antecedentes de DM, de trauma pancreático, de pancreatitis aguda o crónica, de etilismo crónico ni de cirugía pancreática previa. De manera similar a la donación de otros órganos sólidos, se debe presentar serologías de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis B (VHB) y C (VHC) negativas, así como ausencia de otras enfermedades infecciosas o tumorales. Debe presentar además estabilidad hemodinámica y una serie de parámetros funcionales si hubo antecedentes de parada cardiorrespiratoria (Tabla 2).

## Tabla 2. Criterios de selección de donante de páncreas en muerte encefálica

(56)

1. Edad del donante. <50 años sin ningún factor de riesgo asociado es el donante ideal. Donantes de 50-55 años obligan a una valoración individual por el grupo trasplantador en función de la existencia de factores de riesgo asociados. .
2. Peso mayor de 30 kg y ausencia de obesidad (> 150 % del peso ideal o IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>). En caso de IMC > 30 y hasta 34 kg/m<sup>2</sup>, valoración individual por el grupo trasplantador.
3. No antecedentes personales de diabetes.
4. No trauma pancreático.
5. No antecedentes de pancreatitis aguda o crónica.
6. No antecedente de etilismo crónico.
7. No antecedentes de cirugía pancreática. La esplenectomía previa no es contraindicación absoluta. Se debe valorar durante la cirugía del donante.
8. Serología negativa para VIH, VHB y VHC.
9. Ausencia de enfermedad infecciosa o tumoral transmisible, según lo establecidos en las recomendaciones nacionales e internacionales en la materia.
10. Estabilidad hemodinámica.
11. Parámetros funcionales, si antecedentes de PCR:
  - Bioquímica renal previa al diagnóstico de ME: de preferencia, Cr < 2,0 mg/dl y/o curva evolutiva en descenso si presentó alteración durante el ingreso.
  - Bioquímica hepática evolutiva y final antes del diagnóstico de ME: AST y ALT < 3 veces el valor normal.
  - Bioquímica pancreática (amilasa y/o lipasa) inicial y final antes del diagnóstico de ME: < 3 veces el valor normal.

*ALT: Alanina Aminotransferasa, AST: Aspartato Aminotransferasa, Cr: Creatinina sérica, IMC: Índice de Masa Corporal, ME: Muerte Encefálica, PCR: Parada cardiorrespiratoria, VHB: Virus de la Hepatitis B, VHC: Virus de la Hepatitis C, VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.*

En los donantes con asistolia controlada tipo III, se establecen como criterios una edad menor de 45 años sin ningún factor de riesgo asociado, un peso mayor de 30 kg con IMC menor de 27,5 kg/m<sup>2</sup>, una valoración individualizada del tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y de los días de intubación. También aparece como criterio la

preservación abdominal normotérmica (PAN) y una serie de parámetros funcionales, hemodinámicos y morfológicos (Tabla 3).

**Tabla 3. Criterios de selección de donante de páncreas en asistolia controlada (56)**

<p>1. Edad donante &lt; 45 años sin ningún factor de riesgo asociado. La presencia de factores de riesgo o una edad superior obliga a una valoración individual por el grupo trasplantador.</p>
<p>2. Peso &gt; 30 kg e IMC &lt; 27,5 kg/m<sup>2</sup>. En caso de IMC entre 27,5-30 kg/m<sup>2</sup>, valoración individual por el grupo trasplantador.</p>
<p>3. Valoración individualizada de tiempo de estancia en UCI y días de intubación.</p>
<p>4. Preservación con técnica de PAN.</p>
<p>5. Parámetros de donación:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tiempo de isquemia caliente total &lt;60 minutos.</li><li>• Tiempo de isquemia caliente funcional o verdadera &lt; 30 minutos.</li><li>• Inestabilidad hemodinámica (TAS&lt;60mmHg) previa a la LTSV &lt; 60 minutos.</li><li>• Tiempo de isquemia fría preferible &lt; 8 horas.</li></ul>
<p>6. Parámetros funcionales:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bioquímica renal previa a la LTSV (Cr &lt; 2,0 mg/dl), tras el diagnóstico de muerte (Cr &lt; 2,5 mg/dl) y curva evolutiva durante la PAN cada 30 minutos con una Cr final &lt; 2,5 mg/dl.</li><li>• Bioquímica hepática inicial (antes de la LTSV y el diagnóstico de muerte): AST, ALT &lt; 3 veces el valor normal.</li><li>• Bioquímica hepática evolutiva y final: AST, ALT &lt; 4 veces el valor normal.</li><li>• Bioquímica pancreática (amilasa y/o lipasa) inicial y final: &lt; 3 veces el valor normal.</li></ul>
<p>7. Estado hemodinámico y tratamiento farmacológico:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Antecedente de PCR: valorar duración y repercusión funcional.</li><li>• Evaluar tipo de drogas vasoactivas, dosis y tiempo de administración.</li></ul>
<p>8. Parámetros morfológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ecografía abdominal.</li></ul>

*ALT: Alanina Aminotransferasa, AST: Aspartato Aminotransferasa, Cr: Creatinina sérica; IMC: Índice de Masa Corporal, LTSV: limitación de tratamiento de soporte vital, ME: Muerte Encefálica, PCR: Parada cardiorrespiratoria, VHB; Virus de la Hepatitis B, VHC: Virus de la Hepatitis C, VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.*

Los criterios de edad y peso son menos estrictos y podrán individualizarse por el grupo trasplantador tanto en los donantes en asistolia controlada como en muerte encefálica.

El tiempo de isquemia fría (TIF) también es un dato importante a la hora de elegir los donantes de páncreas. Se prefiere un TIF inferior a 12 horas en casos de donante con muerte encefálica e inferior a 8 horas en caso de donante en asistolia controlada.

El documento de consenso también describe los factores de riesgo y las contraindicaciones de la donación de páncreas (Tablas 4 y 5).

**Tabla 4. Factores de riesgo para la donación de páncreas (56)**

1. Edad mayor de 55 años.
2. Exceso de peso ligero a moderado (IMC > 27,5 kg/m<sup>2</sup>).
3. Accidente cerebrovascular como causa de muerte.
4. Fumador activo.
5. Transfusiones masivas.
6. Esplenectomía previa.
7. Anatomía aberrante de la arteria hepática (si pone en riesgo la extracción hepática).
8. Estancia hospitalaria prolongada (>10 días).
9. Elevadas necesidades de drogas inotrópicas.
10. PCR previa a donación total (no presenciada + RCP básica + RCP avanzada) >15 minutos.
11. Tiempo de isquemia fría > 12 horas.

*ALT: Alanina Aminotransferasa, AST: Aspartato Aminotransferasa, PCR: Parada cardiorrespiratoria, RCP: Resucitación cardiopulmonar.*

### **Tabla 5. Contraindicaciones de la donación de páncreas (56)**

1. Trauma pancreático.
2. Pancreatitis aguda o crónica.
3. Hipotensión prolongada, hipoxemia grave o PCR, con evidencia de daño funcional de otros órganos.
4. Si PCR previa a donación total (no presenciada + RCP básica + RCP avanzada) >15 minutos, valorar individualmente (AST y ALT <3 veces el normal).
5. Hipernatremia mantenida superior a 160 mEq/l.
6. Arteriosclerosis grave.
7. Importante infiltración grasa del páncreas.
8. Edema pancreático que no responda a la infusión de albúmina y manitol.

*ALT: Alanina Aminotransferasa, AST: Aspartato Aminotransferasa, PCR: Parada cardiorrespiratoria, RCP: Reanimación cardiopulmonar.*

En relación con los criterios del receptor, se diferencian en función del tipo de trasplante a realizar (SPK, PAK o PTA) (Tablas 6, 7 y 8).

### **Tabla 6. Indicaciones de SPK (56)**

1. Pacientes con DM tipo 1 y ERCT.
2. Edad menor de 55 años, valoración individualizada en pacientes mayores.
3. Ausencia de vasculopatía periférica y coronariopatía graves.
4. Ausencia de neuropatía motora o autonómica incapacitante.
5. Criterios habituales para el trasplante renal.
6. Ausencia de trastornos psiquiátricos o psicológicos graves y capacidad de comprensión del tratamiento.

*DM: Diabetes mellitus, ERCT: Enfermedad renal crónica terminal.*



### **Tabla 7. Indicaciones del PAK (56)**

1. DM tipo 1.
2. Trasplante renal previo de donante vivo o donante fallecido.
3. Fallo del injerto pancreático después de un SPK.
4. Tolerancia al aumento de inmunosupresión para el PAK.
5. Función estable del injerto renal (aclaramiento de creatinina >40 ml/min).

*DM: Diabetes mellitus, PAK: Pancreas after kidney, SPK: Simultaneous pancreas-kidney.*

### **Tabla 8. Indicaciones del PTA (56)**

1. Descompensaciones metabólicas de la DM que comportan un claro riesgo para el paciente y un franco deterioro de su calidad de vida.
2. Ineficacia constatada del tratamiento de la diabetes con infusor subcutáneo de insulina asociado a monitorización continua de la glucosa en tiempo real.

*DM: Diabetes mellitus.*

En los casos del SPK se establecen como criterios básicos ser paciente con DM tipo 1 y enfermedad renal crónica terminal (ERCT) (los enfermos con DM tipo 2 y enfermedad renal crónica terminal deberán valorarse de manera individualizada), edad inferior a 55 años, ausencia de enfermedad vascular periférica o coronariopatía grave, ausencia de afectación invalidante (motora o autonómica) del sistema nervioso periférico y ausencia de trastornos psiquiátricos que incapaciten la comprensión del procedimiento. Los pacientes deberán cumplir de manera adicional los criterios de inclusión necesarios para el trasplante renal. En relación con el estado de la nefropatía terminal, se prefieren pacientes en situación de prediálisis (con un aclaramiento de

creatinina inferior a 30 ml/min). Si no fuera posible, se prefieren pacientes con hemodiálisis en vez de diálisis peritoneal (55).

El TP tipo PAK está indicado para aquellos pacientes con DM tipo 1 que presenten un trasplante renal previo, ya sea de donante vivo o cadáver. También está indicado para los individuos sometidos a SPK con fallo del injerto pancreático. Deben presentar una tolerancia al aumento de la inmunosupresión y una función estable del injerto renal (definida como un aclaramiento de creatinina superior a 40 ml/min).

El PTA se realiza en pacientes con DM tipo 1 sin insuficiencia renal que presenten alteraciones metabólicas frecuentes y que tengan un riesgo para el paciente y su calidad de vida. Siempre y cuando se hayan agotado todas las medidas de control glucémico anteriores.

Por último, el GETP y la ONT recogieron una serie de criterios de TP para pacientes con DM tipo 2 y otros tipos de DM. Se aceptan los pacientes con requerimientos de insulina menores de 75 UI/día durante al menos 5 años, no obesos y con una secreción de insulina disminuida (valores de péptido C inferiores a 5 ng/ml).

#### **10.4.5. Técnica quirúrgica**

---

Con todo lo expuesto anteriormente, queda claramente definido el TP como una alternativa idónea para pacientes con DM. No obstante, la técnica quirúrgica

entraña una gran dificultad debido a diferentes premisas que intentaremos aclarar a continuación.

Como se ha mencionado, el páncreas es una glándula con dualidad funcional, exocrina en la mayor parte de su superficie y únicamente endocrina en un 2%. La función exocrina pancreática es la responsable de innumerables complicaciones postquirúrgicas que han ido surgiendo a lo largo de las décadas y que aún se encuentran presentes.

Por otro lado, el páncreas presenta una rica vascularización proveniente del tronco celíaco (a partir de la arteria esplénica y de la arteria hepática común) y de la arteria mesentérica superior. A pesar de ello, presenta una presión de perfusión muy baja con respecto a otros órganos abdominales, por lo que la conexión a la circulación sistémica del donante puede provocar lesiones endoteliales, comprometiendo su viabilidad.

En último lugar, el drenaje venoso pancreático es un sistema frágil, condición que provoca una gran cantidad de trombosis venosas en el injerto pancreático (90). Esto resulta un desafío a la hora de realizar las anastomosis vasculares.

Tras algo más de 50 años desde el primer trasplante de páncreas y multitud de técnicas y variantes, no existe ningún procedimiento estándar que sea aceptado con unanimidad por todos los grupos de trasplante (73).

No obstante, existen una serie de pasos durante todo el procedimiento que son comunes. Se trata de la extracción del órgano del donante, la preparación del páncreas en la cirugía de banco y el posterior implante en el receptor (90).

La técnica quirúrgica utilizada y el protocolo de trasplante de páncreas de nuestro equipo se desarrollará de manera más exhaustiva en el apartado Material y Métodos.

La extracción pancreática se realiza tanto en donante con muerte encefálica como en donante con asistolia controlada. La técnica de extracción orgánica puede ser realizada en bloque con todas las vísceras abdominales (según la técnica descrita por Nakazato), aunque no es la técnica más usada en nuestro país. Lo más frecuente es la realización de la técnica de extracción combinada de hígado-páncreas.

Se realizará una laparotomía media desde el apéndice xifoides hasta el pubis, completándose opcionalmente con una incisión cruciforme para una correcta visualización de toda la cavidad abdominal. Se realiza una exposición de los grandes vasos retroperitoneales mediante una maniobra de Cattell-Braasch. Posteriormente se realizará un control vascular de la arteria aorta, vena cava infrahepática y arteria mesentérica superior en su origen. Se deberá prestar especial precaución ante las posibles anomalías de la vascularización hepática, dado que su desconocimiento podría comprometer el injerto hepático.

Se comenzará con la división del ligamento gastro-hepático hasta el hiato esofágico. Se realiza una disección y control del esófago abdominal y de la aorta infradiaphragmática.

Posteriormente se tiene que realizar una apertura de la transcavidad de los epiplones mediante la sección del ligamento gastro-cólico y una gastrolisis de ambas curvaturas gástricas. Esta maniobra permite la evaluación objetiva de la glándula para validar su uso como páncreas donante. Después se realizará una sección prepilórica o postpilórica del estómago, con cranealización de la pieza.

Se comenzará la movilización espleno-pancreática de lateral a medial (con precaución de identificar y ligar distalmente la vena mesentérica inferior, y respetar la vena renal izquierda y vena esplénica). Mediante la liberación posterior del páncreas identificaremos la arteria y vena mesentéricas superiores, que debemos individualizar y ligar posteriormente.

Se realizará una disección y esqueletización de la vía biliar principal, de la vena porta y del tronco celíaco. Debemos identificar, ligar y seccionar la arteria gastroduodenal cerca de su origen en la arteria hepática común. La vena cava inferior infrahepática también se tiene que disecar hasta el inicio de ambas venas renales, para su posterior sección.

Previa a la heparinización sistémica, se canularán los grandes vasos para la infusión de la solución de reperfusión (generalmente la arteria aorta y vena mesentérica inferior o vena porta). Finalmente se completa la extracción hepática y pancreática (91).

Durante este procedimiento tendremos que tener presentes una serie de detalles técnicos importantes. El duodeno deberá seccionarse con una grapadora lineal automática distal al píloro y en la tercera porción duodenal. El conducto colédoco se liga y se secciona. El bazo o hilio esplénico deberá extraerse junto con la pieza pancreática para su posterior separación *ex vivo*. La vena porta se secciona a 1-2 cm del borde superior del páncreas.

También se deberán extraer injertos vasculares, generalmente los ejes arteriales y venosos ilíacos, que nos servirán para las posteriores anastomosis (90,92).

Una vez extraída la pieza comenzará la cirugía de banco, con el objetivo final de preparar el órgano de la manera más correcta para su posterior implante en el receptor. Durante la cirugía de banco se deberán llevar a cabo diferentes procedimientos. Se realizará una liberación de las adherencias pancreáticas y linfáticas de la primera, tercera y cuarta porción del duodeno.

Se deberá realizar una sección del duodeno proximal y distal con grapadora lineal. Los cabos de la sección duodenal se deberán invaginar, enterrando las grapas. Una vez realizado, el bazo se separa mediante la ligadura de la arteria y vena esplénica. La vena mesentérica inferior se liga, al igual que los cabos distales de la arteria mesentérica superior y vena mesentérica superior (ambas se ligarán lo más proximal al borde inferior del páncreas).

El siguiente paso es la creación, a partir de la doble vascularización arterial del páncreas, un conducto que permita desde la circulación sistémica del receptor el aporte sanguíneo adecuado a la glándula. Esto se puede conseguir mediante una anastomosis término-terminal de la arteria esplénica y de la arteria mesentérica superior al injerto en forma de “Y” que obtuvimos en el eje ilíaco del donante. Se pueden realizar diferentes variables de las anastomosis vasculares, como por ejemplo, una anastomosis término-terminal entre la arteria esplénica y el cabo distal de la arteria mesentérica superior, que nos permite conectar la arteria mesentérica superior directamente a la circulación sistémica del receptor sin necesidad de injertos vasculares (90–92).

Tras la cirugía de banco llegamos a la fase del implante pancreático en el receptor. Se realizará una laparotomía media supra-infra-umbilical amplia que nos permitirá un buen acceso a la cavidad peritoneal. Posteriormente se

realizarán maniobras que nos faciliten el acceso a los grandes vasos retroperitoneales.

Existe diferentes variedades en relación con la situación del injerto, las anastomosis vasculares y el drenaje exocrino.

El injerto pancreático se localizará generalmente en la fosa ilíaca derecha, pudiendo tener una posición intraperitoneal o retroperitoneal, lo que condicionará el tipo de anastomosis vasculares y el drenaje exocrino. La orientación también es variable, con la cabeza pancreática en posición caudal o craneal con respecto al donante (73).

La anastomosis vascular arterial se realiza en la arteria ilíaca común derecha del donante. En relación con el drenaje venoso, se pueden realizar anastomosis a la vena mesentérica superior, a la vena cava o a la vena ilíaca común derecha.

Con respecto al drenaje exocrino, se han descrito multitud de variantes a lo largo de los años, algunas mencionadas previamente. En la actualidad se prefiere la derivación entérica respecto a la derivación vesical. Dentro de la derivación entérica, se pueden realizar anastomosis directas o anastomosis en pie de asa, derivaciones al yeyuno, íleon distal e incluso estómago o duodeno, tanto término-terminales como latero-terminales o término-laterales, mecánicas o manuales (73).

Como puntos importantes en la técnica del implante pancreático, debemos destacar el orden de confección de las anastomosis. En primer lugar, se realizará el drenaje venoso, que en nuestro país suele ser mediante derivación sistémica con anastomosis porto-cava. En segundo lugar, se realizará la anastomosis arterial a la arteria ilíaca común derecha del paciente. Por último tendremos la derivación exocrina, que en nuestro país es mayoritariamente entérica en los casos de SPK (75).

#### **10.4.6. Trasplante de páncreas y calidad de vida**

---

Desde la definición de salud por la OMS en 1948 se ha incrementado la preocupación por la calidad de vida de los pacientes. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un término acuñado hace décadas que está muy presente en la actualidad. Tiene como objetivo fundamental la evaluación integral del individuo, centrándose en la percepción del paciente acerca de las consecuencias a nivel físico, social y emocional que provoca la enfermedad o los diferentes tratamientos.

Para determinar la CVRS se han desarrollado numerosos cuestionarios (genéricos o específicos) a lo largo de los años, los más conocidos son el EuroQol-5D, el Cuestionario de Salud SF-36 o el Perfil de Salud de Nottingham.

El Cuestionario de Salud SF-36 se desarrolló en los Estados Unidos de América en la década de los 90 y se adaptó posteriormente para la población española. Se trata de un cuestionario genérico que nos permite evaluar la CVRS y es uno de los instrumentos más utilizados en la actualidad (93,94).

Hemos citado en varias ocasiones a lo largo del documento que el TP es el único procedimiento que mantiene un estado normoglucémico de los pacientes con DM. Sabemos que el control de la hiperglucemia conlleva una disminución de las complicaciones crónicas y, por ende, una menor morbimortalidad global. El TP también consigue una independencia insulínica, eliminando drásticamente la necesidad de inyecciones diarias.

Por otra parte, los pacientes diabéticos con ERCT necesitan una terapia renal sustitutiva (TRS) hasta conseguir el trasplante renal y se ha demostrado que la misma provoca una disminución de la calidad de vida.



Tanto el SPK como el PAK ofrecen un factor de protección del injerto renal, lo que induce una mayor supervivencia del mismo y un mayor periodo libre de TRS.

Todas estas cuestiones explican por qué el TP mejora la calidad de vida de los pacientes diabéticos. En la actualidad, son numerosos los estudios que demuestran la mejora de la calidad de vida de los individuos sometidos a esta técnica (10,54,83,95–98).



# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---



# 1. Hipótesis

---

El paciente diabético con insuficiencia renal crónica terminal que es sometido a un trasplante de páncreas y riñón obtiene, un beneficio clínico inmediato al evitar el tratamiento renal sustitutivo, lo que le proporciona una mayor supervivencia. Por otra parte, el trasplante de páncreas provoca una ralentización e incluso una mejoría de las lesiones secundarias a la endocrinopatía. No hay que olvidar que un paciente sometido a trasplante renopancreático obtiene una independencia de la insulina y de otros tratamientos antidiabéticos.

Por todo ello creemos que el trasplante de páncreas puede ser un factor determinante en la posible mejora de calidad de vida. En definitiva, consideramos y pretendemos demostrar que:

El trasplante de páncreas "per se" proporciona una mejor calidad de vida al paciente diabético con insuficiencia renal crónica terminal.

## **2. Objetivo principal y secundarios**

---

### **2.1. Objetivo principal**

---

El objetivo principal es la evaluación de la calidad de vida del paciente trasplantado de páncreas en una serie de 70 trasplantes consecutivos.

### **2.2. Objetivos secundarios**

---

Realizar un estudio descriptivo de complicaciones médicas y quirúrgicas en un grupo homogéneo de pacientes sometidos a trasplante simultáneo de páncreas riñón (SPK) y trasplante de páncreas después de trasplante renal (PAK).

Realizar un análisis de la supervivencia del paciente y del injerto a 1, 3 y 5 años. Estudio comparativo de resultados obtenidos.

Realizar un análisis de los posibles cambios metabólicos a largo plazo producidos tras el trasplante.

# MATERIAL Y MÉTODOS

---

## **1. Diseño del estudio**

---

Se trata de un estudio observacional, longitudinal y prospectivo a través de una base de datos retrospectiva del Programa de Trasplante de Páncreas del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

## **2. Población del estudio**

---

El estudio fue desarrollado en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, en España. El área geográfica asignada para el Programa de Trasplante de Páncreas de nuestro centro hospitalario, habilitado como Centro de Referencia Nacional por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en 2014, abarca toda la Comunidad Autónoma de Castilla y León y de Extremadura. Cabe destacar que la primera cuenta con 2.409.164 habitantes a fecha de 1 de enero de 2018 y la Comunidad Autónoma de Extremadura con 1.072.863 habitantes también a fecha de 1 de enero de 2018 (99).

Se realizó la recogida de datos de la serie de 68 pacientes sometidos a trasplante de páncreas, ya sean mediante la modalidad de SPK o PAK, durante los años 2009-2018. Se utilizaron las historias clínicas y las bases de datos del Servicio de Nefrología, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Servicio de Urología y Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.



### **3. Criterios de inclusión**

---

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron pacientes con DM y ERCT que cumplían los requisitos necesarios para su inclusión en la lista de espera quirúrgica de trasplante de páncreas y trasplante renal.

## **4. Protocolo de trasplante de páncreas de nuestro centro**

---

### **4.1. Selección del donante**

---

La selección de los donantes idóneos para el trasplante pancreático hasta el año 2018 se realizó de acuerdo al Documento de consenso sobre trasplante de páncreas e islotes, publicado en 2005 por la ONT (49).

#### **4.1.1. Criterios de selección del donante de páncreas**

---

1. Edad del donante entre 10-45 años. Donantes de otras edades precisarán valoración individual. Se considerarán tanto las condiciones de mantenimiento como la causa de la muerte.
2. Ausencia de antecedentes personales o familiares de DM (algunos grupos no aceptan páncreas de donantes con antecedentes familiares: padres, tíos, hermanos, de diabetes mellitus tipo 1).
3. Ausencia de trauma pancreático.
4. Ausencia de pancreatitis aguda o crónica.

5. Ausencia de etilismo crónico.
6. Ausencia de historia reciente de abuso de drogas.
7. No cirugía pancreática ni esplenectomía previa.
8. Serología negativa para: VIH, VHB y VHC.
9. Estabilidad hemodinámica.
10. Peso mayor de 30 kg y ausencia de obesidad ( $> 150\%$  del peso ideal o  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ).
11. Ausencia de enfermedad infecciosa o tumoral transmisible.

#### **4.1.2. Contraindicaciones para la donación del órgano**

---

1. Trauma pancreático.
2. Pancreatitis activa o crónica.
3. Hipotensión prolongada o hipoxemia con evidencia de daño orgánico funcional (riñón, hígado).
4. Arteriosclerosis severa.
5. Infiltración grasa severa del páncreas.
6. Edema pancreático que no responda a la infusión de albúmina y manitol.
7. Hipernatremia mantenida superior a 160 mEq/l.

#### **4.1.3. Factores de riesgo del donante de páncreas**

---

1. Transfusiones masivas.
2. Esplenectomía previa.
3. Sobrepeso ( $IMC > 27,5 \text{ kg/m}^2$ ).
4. Anatomía aberrante de la arteria hepática.

5. Estancia hospitalaria prolongada.
6. Causa de muerte por accidente cerebrovascular.
7. Elevadas necesidades de drogas inotrópicas.

En dicho protocolo no se han incluido los donantes en asistolia controlada (Tipo III de la Clasificación de Maastricht modificada en Madrid). Tampoco se incluye la posibilidad de trasplante a partir de un donante vivo.

Recientemente, los criterios de selección de donantes y receptores del trasplante de páncreas se han sometido a una valoración y modificación. En junio de 2018 se ha publicado un nuevo documento de consenso por la ONT y el GETP (56). Debido a criterios de temporalidad, ningún donante incluido en nuestro estudio ha sido sometido al cribado por los nuevos criterios de selección.

## **4.2. Selección de candidatos para el trasplante**

Al igual que para la selección de donantes, la selección de candidatos receptores se realizó siguiendo las directrices recogidas en el Documento de consenso sobre Trasplante de Páncreas e Islotes (49).

### **4.2.1. Indicaciones del trasplante SPK**

1. Pacientes con ERCT por DM tipo 1 (péptido C < 0,5 ng/ml).
2. Aquellos pacientes con DM tipo 2 se analizarán individualmente.
3. Edad menor de 50 años, valorando individualmente los pacientes mayores a esa edad.
4. Ausencia de vasculopatía periférica y coronariopatía severas.

5. Ausencia de neuropatía motora o autonómica incapacitante.
6. Criterios habituales para trasplante renal.
7. Ausencia de trastornos psiquiátricos o psicológicos severos y capacidad para entender lo que supone un trasplante de páncreas en relación con la colaboración en el postoperatorio, complicaciones que pueden surgir y el seguimiento del tratamiento.

#### **4.2.2. Contraindicaciones relativas del trasplante SPK**

---

1. Pacientes menores de 18 años y mayores de 50 años.
2. Hemorragia retiniana reciente.
3. Fumador activo.
4. Obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>).
5. Anticuerpos citotóxicos circulantes > 25%. Este ítem requiere la selección de un donante más idóneo.
6. Serología VHC y VHB positivas.

Se prefieren los pacientes sometidos a TRS mediante hemodiálisis, debido a la ausencia de peritonitis, frente a los pacientes con diálisis peritoneal. También se incluirán los pacientes con ERCT en situación de prediálisis que presenten un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min.

#### **4.2.3. Indicaciones del trasplante PAK**

---

1. DM tipo 1.
2. Trasplante renal previo de donante vivo o donante cadáver.
3. Diabetes inestable o mal control metabólico (HbA1c > 8%).

4. Empeoramiento de las lesiones crónicas a pesar del tratamiento óptimo, y tras los ajustes de la inmunosupresión.
5. Tolerancia al aumento de inmunosupresión para el PAK.
6. Fallo del injerto pancreático, después de un trasplante de páncreas-riñón.
7. Función estable del injerto renal en todos los casos (aclaramiento de creatinina > 40 ml/min).

#### **4.2.4. Indicaciones del trasplante PTA**

---

1. Complicaciones metabólicas frecuentes (hipoglucemia, hiperglucemia, cetoacidosis) que requieran atención médica.
2. Hipoglucemias severas, no detectadas, que amenazan la vida.
3. Problemas clínicos y emocionales con la insulino terapia que resultan incapacitantes.
4. Fallo consistente de la insulino terapia para prevenir las complicaciones agudas.
5. Niveles de péptido C < 0,48 ng/ml.

#### **4.2.5. Indicaciones del trasplante de páncreas en pacientes con DM tipo 2**

---

1. Cinco años o más en tratamiento con insulina.
2. Necesidades de insulina no mayores de una unidad/kg/día.
3. IMC <30 kg/m<sup>2</sup>.
4. Indicaciones de la diabetes tipo 1.

Al igual que en los criterios de selección de donantes, la ONT y el GETP modificó recientemente los criterios de selección de receptores. De manera análoga, ningún paciente de nuestro estudio se sometió al cribado mediante los nuevos criterios.

#### **4.2.6. Contraindicaciones del trasplante de páncreas en todas sus modalidades**

---

1. Infección activa.
2. Alteraciones de la coagulación.
3. Prueba cruzada positiva para células T con suero actual.
4. Drogadicción o alcoholismo activo.
5. Coronariografía con lesiones coronarias no corregibles.
6. Fracción de eyección menor del 50%.
7. Infarto de miocardio reciente.
8. Historia previa de incumplimiento de los tratamientos prescritos.
9. Enfermedad psiquiátrica grave.
10. Neoplasia.
11. Obesidad extrema (peso mayor del 50% ideal).

#### **4.3. Valoración integral del paciente candidato a trasplante de páncreas**

---

Los pacientes potencialmente candidatos a recibir un trasplante de páncreas, en cualquiera de sus modalidades, se sometieron a una estricta valoración pre-trasplante. Se trata de un estudio multidisciplinar que tiene como resultado la correcta selección de los pacientes receptores.

El procedimiento de evaluación de los receptores de páncreas de nuestro programa de trasplante está redactado en el Manual de Consulta de Trasplante de Páncreas de nuestro Complejo Hospitalario (91) y se describe a continuación.

Se les deberá realizar una minuciosa historia clínica y una exploración física reglada. Un estudio del grupo sanguíneo ABO, tipaje HLA, valoración de la presencia de anticuerpos citotóxicos y recoger la historia de transfusiones sanguíneas previas.

También se realizan diferentes pruebas complementarias: ecografía abdominal, electrocardiograma, radiografía de abdomen y de tórax, y ecografía modo doppler de las regiones pélvicas y carotídeas. Además, los pacientes mayores de 50 años incluidos en el programa de trasplante se les realizará una rectosigmoidoscopia para el despistaje del cáncer colorrectal.

Se solicitarán diferentes datos analíticos: hemograma, estudio de coagulación, urea, creatinina, iones, glucemia basal, péptido C basal y tras estimulación, anticuerpos anti-insulina, anticuerpos anti-islotos pancreáticos [Anti-islotos de Langerhans (IA2) y anti GAD], gasometría arterial, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea intacta (PTHi), bilirrubina total y sus fracciones, transaminasas, amilasa, lipasa, proteinograma, prueba VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) y serología viral (VIH, VHB, VHC, CMV, VEB y herpes).

Si el paciente presenta historia de autoinmunidad, de trombosis venosa profunda, de embolismo pulmonar, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, trombosis recurrente de las fistulas arteriovenosas, historia familiar de trombosis o trombosis vascular de un órgano previo, se deberán realizar estudios específicos; tiempo de protrombina, tiempo parcial de protrombina,

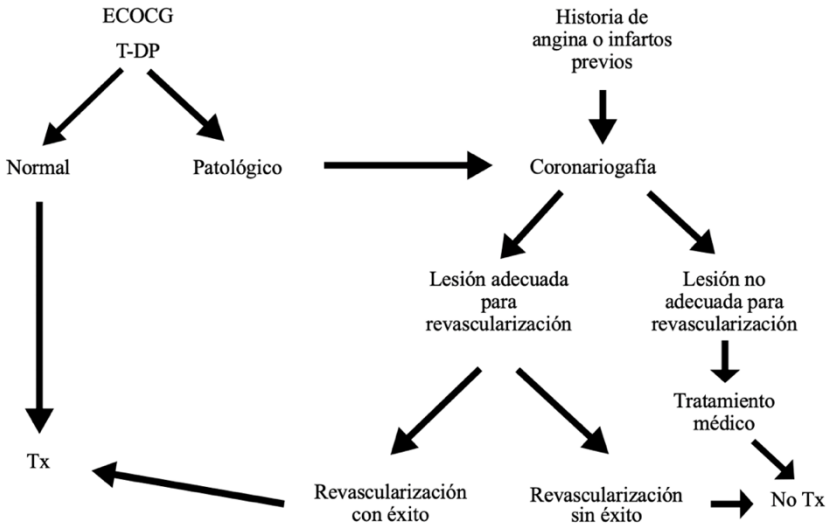
tiempo de trombina y fibrinógeno, actividad de la antitrombina III, determinación de la proteína C, anticoagulante lúpico y actividad de los factores V de Leyden, VII, VIII y IX. También se estudiará la presencia de anticuerpos anticardiolipina, antifosfolípido y de una posible hiperhomocisteinemia.

Además de los datos analíticos y exploraciones complementarias, se realiza un estudio orientado al despistaje de las complicaciones específicas de la DM:

1. Estudio Oftalmológico. Se evaluará la presencia de retinopatía diabética. Examen de fondo de ojo, agudeza visual y angiografía con fluoresceína. También se estudiarán los antecedentes de tratamientos oftalmológicos previos.
2. Estudio cardiológico:
  - Cribado de la cardiopatía isquémica (Algoritmo 1).
  - Ecocardiograma.



**Algoritmo 1. Cribado de la cardiopatía isquémica en pacientes candidatos a trasplante de páncreas (91).**



*ECOCG: Ecocardiograma, T-DP: Test de esfuerzo con Talio-201y dipyridamol, Tx: Trasplante.*

3. Estudio vascular. Se realizará estudio de los diferentes ejes vasculares periféricos mediante la ecografía en modo doppler, arteriografía, angioTC, angioRMN o TC helicoidal.
4. Estudio urológico. Todos los pacientes potencialmente candidatos a trasplante de páncreas deberán ser evaluados por el Servicio de Urología. Se les realizará una cistouretrografía miccional seriada, videoflujometría vesical y cistomanometría para valorar el

funcionalismo vesical y la afectación neuropática. A los mayores de 40 años también se les realizará un estudio prostático con determinación del antígeno prostático específico (PSA).

5. Estudio neurológico. Valoración clínica de la neuropatía periférica, estudio de la velocidad de conducción sensitivo-motora y test de función autonómica.
6. Estudio endocrinológico. Determinación de péptico C basal y tras estímulo (con comida o glucagón). Título de anticuerpos anti-insulina, anti GAD y anti IA2.
7. Examen ginecológico en mujeres en edad fértil. Mamografía y citología vaginal en aquellas mayores de 35 años.
8. Estudio psicológico.

#### **4.4. Extracción del órgano del donante**

---

El protocolo de extracción del injerto pancreático queda redactado en el Manual de Consulta de Trasplante de Páncreas de nuestro Complejo Hospitalario y ha sido publicado (89,91). Se adjunta a continuación el mismo.

##### 1. Previo a la extracción

- Administración de 500 mg de metil-prednisolona (Solu-Moderin®).
- Mantenimiento de la glucemia por debajo de 120 mg/dl, administrando insulina de acción corta y realizando controles de glucemia cada 30 minutos.

- Lavado de estómago y duodeno a través de la sonda nasogástrica (SNG), mediante una solución de 1 g de neomicina, 1 g de eritromicina y 50 mg de anfotericina B en 500 ml de solución salina. Se instilan 120 ml y se clampa la SNG, la cual se abre cuando se va a seccionar el estómago para drenar la solución, tras lo cual se retira la misma.
- Profilaxis antibiótica: 2 g de cefalosporina de 3ª generación por vía intravenosa.

## 2. Durante la extracción

- Administración de albúmina al 20 o 25% (100-250 ml): Se administra durante la intervención para reducir el edema pancreático y evitar la hipotensión.
- Administración de manitol, 1 ampolla previa a la canulación de aorta. No se realiza en todas las ocasiones.
- Heparina: aproximadamente 30.000 UI (3 mg/kg) tres minutos antes de introducir las cánulas para perfundir.

## 3. Técnica de extracción

- Laparotomía media que se extiende desde xifoides hasta el pubis. Se completa con una incisión cruciforme. Si hay extracción de órganos torácicos se prolonga con una esternotomía media.
- Maniobra de Cattell-Braasch y de Kocher que permiten el acceso a los grandes vasos del retroperitoneo.

- Exposición del retroperitoneo: la arteria aorta y su bifurcación en arterias ilíacas, la vena cava, desde la bifurcación de venas renales hasta las venas ilíacas.
- Identificación de la arteria mesentérica superior en su raíz, realizamos una disección de la misma y un control con lazos vasculares.
- Control mediante la colocación de ligaduras de seda (Silkam<sup>®</sup>. B. Braun) calibre 2 en los grandes vasos. Tres ligaduras en la arteria aorta y una en la vena cava.
- Comprobación de posibles anomalías o variantes en la vascularización hepática.
- Apertura de ligamento gastrohepático o pars flácida del omento menor y exploración del páncreas: si no existe evidencia de pancreatitis, traumatismo, fibrosis, infiltración grasa importante o arteriosclerosis severa, se da por válido el órgano. Si se aprecia edema en el páncreas se administra albúmina al 25% y manitol.
- Disección de la vía biliar principal. Se realiza una ligadura distal dejando largos los extremos de la misma. Esto permite una identificación precoz en el banco. Sección de la vía biliar y lavado posterior.
- Disección, ligadura y sección de la arteria gastroduodenal.
- Disección de la vena porta, control de la misma con una ligadura de seda calibre 1/0 y referenciación.
- Disección y aislamiento de la arteria esplénica, referencia mediante lazo vascular para permitir el clampaje durante la perfusión. Mediante esta maniobra se puede limitar el paso de solución de preservación a la glándula pancreática.

- Apertura del ligamento gastro-cólico y acceso a la bolsa omental. Se realiza una gastrolisis a lo largo de la curvatura mayor gástrica hasta el esófago y de la curvatura menor. Se completa la decolación coloplióica hasta sobrepasar el ángulo izquierdo del marco cólico.
- Separación de las adherencias del páncreas al estómago.
- Sección gástrica a nivel pre-pilórico con grapadora lineal automática (GIA™, DST Series™, Medtronic). Aplicación de povidona yodada (Betadine®) en el borde de grapado.
- Apertura de ligamento diafragmático y control del esófago. Sección del pilar diafragmático derecho y disección esofágica. Se retira la SNG y se secciona el esófago con una grapadora lineal automática (GIA™) para extraer la pieza. Se rodea la aorta abdominal a nivel supracelíaco para su posterior clampaje.
- Sección del primer asa yeyunal con grapadora lineal automática (GIA™) y aplicación de Betadine® en la línea de sección.
- Ligadura de los vasos de la raíz del mesenterio.
- Movilización espleno-pancreática en dirección medial. Comienza con la disección de los ligamentos esplénicos y, utilizando el bazo como un elemento de tracción, se continúa la disección por la cara posterior pancreática. Hay que tener precaución de no lesionar la vena esplénica ni la vena renal izquierda. Una vez llegamos a la salida de la vena mesentérica inferior, la dividimos y la ligamos. La ligadura de la vena mesentérica inferior se deja larga para su identificación en el banco.
- Colocación de cánulas en arteria aorta para perfusión, así como ligadura de vena cava infrarrenal.

- Clampaje y perfusión con líquido de preservación de órganos (1,5 a 2 litros por la arteria aorta y 2 litros por la vena porta o vena mesentérica inferior). Mantener en frío los órganos de la cavidad abdominal mediante la aplicación de hielo pilé de la misma solución de conservación. Apertura de diafragma y sección de la vena cava en zona de entrada en la aurícula.
- Cuando canulamos la vía portal a través de la vena porta, se incide la vena teniendo cuidado de dejar suficiente longitud para el hígado y se introduce una cánula que es asegurada en su sitio manualmente o mediante un lazo vascular, mientras que se deja fluir libremente la sangre de la parte inferior. También se puede realizar canulación a través de la vena mesentérica inferior.
- Sección de la arteria esplénica y marcaje con un punto de polipropileno calibre 4/0 (Prolene<sup>®</sup>. Ethicon, a Johnson & Johnson Company) para su identificación posterior.
- Se disecciona la vena cava infrahepática hasta llegar a las venas renales, seccionándolas a este nivel y, asegurándonos que se deja un manguito suficiente de vena cava.
- Se disecciona la arteria mesentérica superior en su raíz aórtica y se comprueba la salida de ambas arterias renales, seccionando la arteria aorta a este nivel. También seccionamos la arteria mesentérica superior marcándola con un punto largo de seda, calibre 4/0, para la identificación posterior en el banco.
- Se asciende por la cara posterolateral izquierda liberando la glándula de las fijaciones retroperitoneales. Se secciona el diafragma y la glándula adrenal derecha.

- Extracción separada del injerto hepático y pancreático-duodenal, o si se desea, extracción en bloque y separación en el banco.
- Extracción de injertos arteriales y venosos ilíacos para hígado y páncreas.
- Extracción renal por parte del Servicio de Urología (el riñón izquierdo se utilizará en el trasplante simultáneo).
- Perfusión en banco de hígado con 600 ml de solución de conservación por vena porta y el resto, hasta completar 1.000 ml, por la vía biliar y la arteria hepática.

Como comentario adicional, el páncreas sólo debe perfundirse por la arteria aorta y con un máximo de dos litros. Si el equipo de extracción hepática desea más perfusión la puede realizar a través de la vena porta. Si no hay entendimiento, hay que colocar un clamp vascular tipo *Bull-dog* o cerrar los lazos vasculares de la arteria mesentérica superior y arteria esplénica una vez pasados los dos litros de líquido de preservación.

En relación con las soluciones de preservación de órganos, en nuestro grupo de trasplante hasta el año 2012 se utilizó la solución de preservación de la Universidad de Wisconsin (Belzer UW<sup>®</sup> Cold Storage Solution. Bridge to Life). Posterior a ese año y hasta la actualidad, se utiliza la solución de Celsior (Celsior<sup>®</sup> Cold Storage Solution. Waters Medical Systems. IGL)

## 4.5. Cirugía de banco: preparación del injerto pancreático-duodenal

---

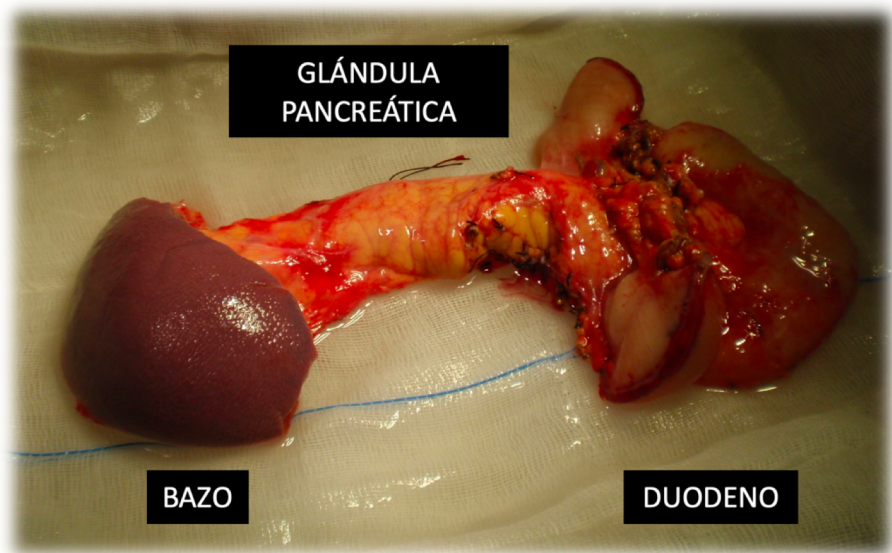
De manera similar a los epígrafes anteriores, el protocolo de cirugía de banco se encuentra detallado en el Manual de Consulta de Trasplante de Páncreas de nuestro Complejo Hospitalario (91). Se adjunta a continuación el mismo.

Como premisas generales de este procedimiento, se tiene que manejar de manera muy cuidadosa el injerto pancreático-duodenal. Se trabaja en una batea de acero inoxidable, acolchando su superficie con compresas impregnadas de solución de preservación, bajo baño de solución de preservación y hielo pilé del mismo origen.



**Figuras 3 y 4. Cirugía de banco.** A la izquierda se muestra el campo quirúrgico necesario para la cirugía de banco. A la derecha, el injerto pancreático-duodenal protegido con bolsas plásticas sobre hielo pilé.



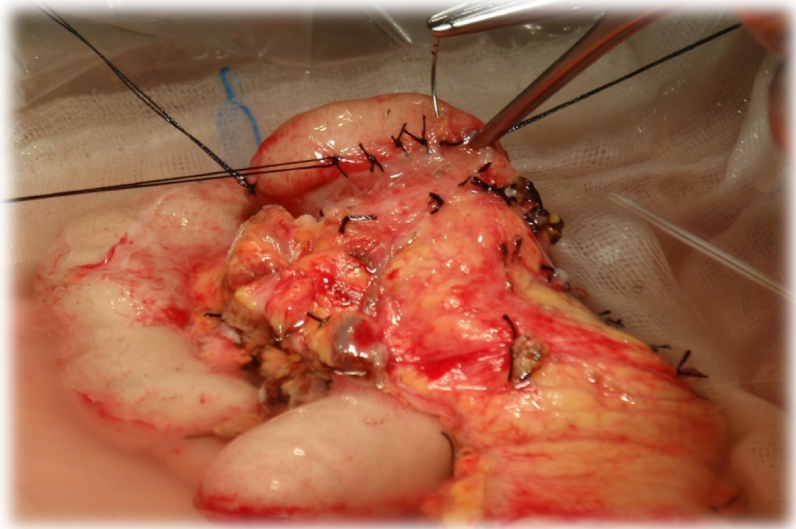


**Figura 5. Injerto duodeno-pancreático con bazo previo a la cirugía de banco.**

A continuación de adjuntan los pasos de la cirugía de banco expuestos en el protocolo:

- Liberación de las adherencias pancreáticas y linfáticas de la primera porción del duodeno. Ligaduras con seda de calibres 2/0 y/o 3/0.
- Sección de duodeno proximal, a 1-2 cm postpilórico. Se realiza con GIA™. Enterramos la línea de grapado con sutura tipo Lembert de seda calibre 3/0.
- Aspiración a través de duodeno distal de las secreciones internas duodenales (maniobra no siempre necesaria). Para ello utilizamos un catéter grueso (Abbocath™). Se enviarán muestras al laboratorio de microbiología si se considera oportuno.

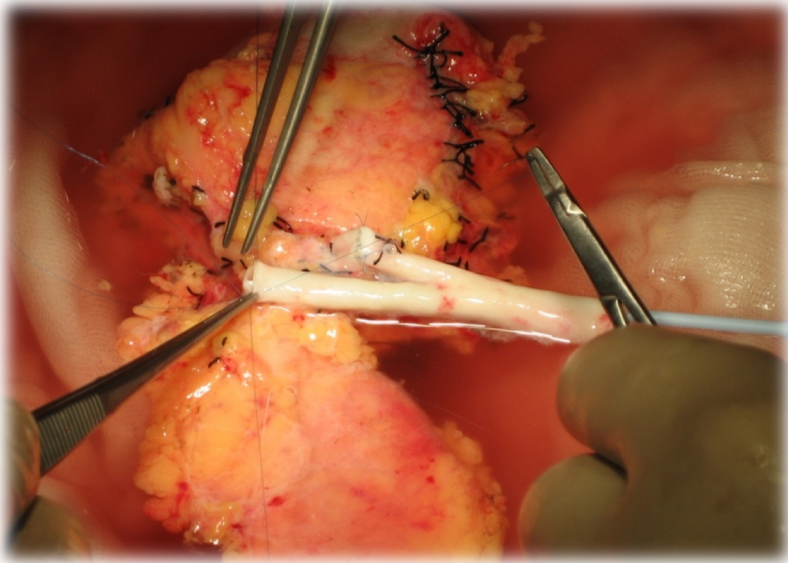
- Retirada de la ligadura del conducto biliar común y exploración canulada.
- Liberación de adherencias pancreáticas y linfáticas de la tercera y cuarta porción duodenal hasta 1-2 cm de la desembocadura de la vía biliar. Ligaduras con seda de calibres 2/0 y/o 3/0.
- Sección de duodeno distal con GIA™.
- Sutura tipo Lembert con seda del calibre 3/0 en el borde de grapado duodenal (Figura 6).



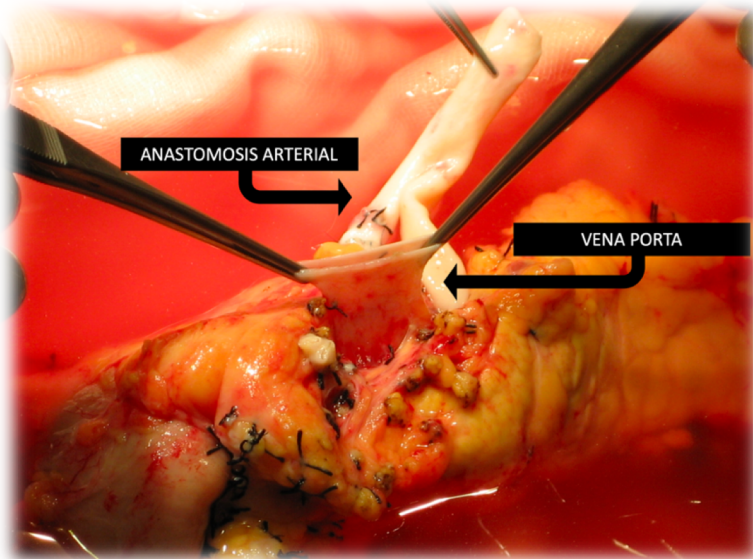
**Figura 6. Sutura de refuerzo tipo Lembert en bordes de sección duodenal.**

- Disección y liberación de la vena porta hasta visualizar la confluencia espleno-mesentérica. Identificación y ligadura vascular de las posibles ramas colaterales, utilizando ligaduras de seda de calibres 3/0 y/o 4/0.
- Disección y liberación de la arteria mesentérica superior y arteria esplénica.

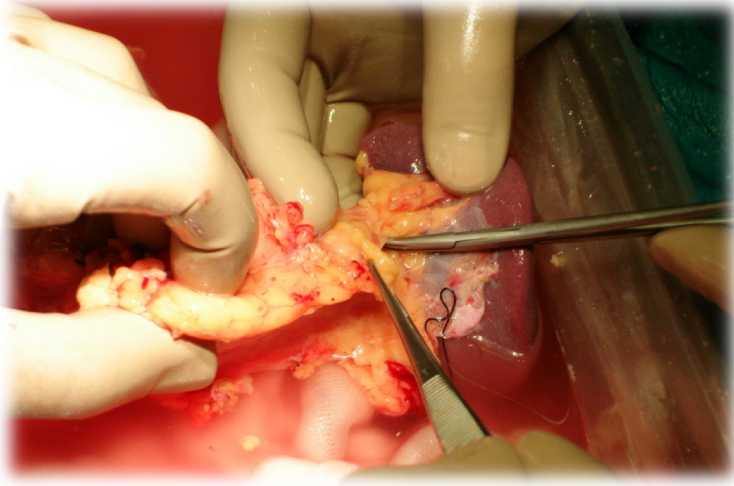
- Disección, sección y ligadura de adherencias entre ambas arterias, utilizando seda del calibre 4/0.
- Anastomosis arteriales (Figura 7). Se tiene que realizar una confluencia de la arteria mesentérica superior y arteria esplénica para la posterior anastomosis única en la circulación sistémica del receptor. Para ello se utiliza el injerto en “Y” del eje ilíaco del donante. Se realiza una confección de las longitudes de los cabos (la arteria esplénica necesita el cabo más largo). Posteriormente, es necesaria una tutorización de la anastomosis para evitar atrapar con la sutura la cara posterior. Se realiza una anastomosis entre la arteria ilíaca externa y la arteria mesentérica superior, y entre la arteria ilíaca interna y la arteria esplénica. Se realizan de manera término-terminal con sutura continua de Prolene® de calibres 5/0 y/o 6/0. Revisión de la anastomosis y de las posibles fugas por ramas colaterales desapercibidas.
- Realización de esplenectomía (Figura 9). Ligadura de los vasos nutricios esplénicos desde la cola del páncreas. Utilizamos seda de calibres 2/0 y/o 3/0.
- Lavado del páncreas a través del injerto arterial, una vez completadas las anastomosis, comprobación de drenaje por vena porta de líquido claro y puntos hemostáticos con seda de calibre 3/0 en zonas que presenten una posible fuga.
- Embalaje del injerto en líquido de preservación y mantenimiento de temperatura a 4°C.



**Figura 7. Anastomosis arterial con injerto en “Y” del eje ilíaco.**



**Figura 8. Visión del injerto pancreático.**



**Figura 9. Esplenectomía.**

#### **4.6. Fase del implante pancreático**

---

De la misma manera que se ha redactado el protocolo de valoración integral del receptor, protocolo de extracción orgánica y protocolo de la cirugía de banco, en el Manual de Consulta de Trasplante de Páncreas de nuestro Complejo Hospitalario quedan descritas las medidas estandarizadas para el implante pancreático en el receptor (91). Se exponen a continuación.

Medidas preoperatorias inmediatas. Se realizan a partir del ingreso del paciente, en la habitación de la Unidad de Trasplante.

- Admisión en Unidad de trasplante renal y reno-pancreático.
  - Localización de la historia clínica.

- Variables a determinar: parámetros antropométricos (peso, talla e IMC) y constantes vitales (presión arterial y frecuencia cardíaca).
- Dieta absoluta desde la entrada en el hospital.
- Analítica de sangre periférica:
  - Hemograma. Serie roja completa, serie blanca, serie plaquetaria y conteo de poblaciones linfocitarias.
  - Estudio de coagulación: (tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de Quick, actividad de la protrombina, niveles de fibrinógeno y test de función plaquetaria).
  - Bioquímica completa: Glucemia, urea, creatinina, iones (sodio, potasio y cloro), amilasa, lipasa, enzimas hepáticas, magnesio, bicarbonato venoso, ácido úrico, beta-2 microglobulina y test de embarazo en caso de pacientes mujeres.
  - Si antecedentes de diálisis peritoneal: Cultivo del líquido peritoneal y recuento celular.
  - Estudio de orina: Sedimento, pH y urocultivo.
  - Serologías (Virus varicela zoster, Herpes virus, CMV, VIH, VHC y VHB)
  - Muestra para prueba cruzada o *cross-match*.
- Pruebas radiológicas: Radiografía posteroanterior y lateral de tórax, radiografía simple de abdomen.
- Electrocardiograma.
- Revisar el cumplimiento del protocolo y confirmar los consentimientos informados.
- Rasurado prequirúrgico del abdomen con recortadora de vello quirúrgico, en caso necesario.

- Ducha en planta con antiséptico.
- Preparación mecánica del colon mediante la administración de dos enemas de limpieza.
- Acceso venoso mediante una vía periférica y una vía central de acceso periférico. Si no es posible, se realizará un acceso venoso a través de una vía central con control radiológico posterior.
- Medicación:
  - Suero glucosalino al 0,9%. 1.500 cc como máximo, ajustándose según la función renal. Ritmo de administración de 50 ml/h.
  - Inhibidor de la bomba de protones. 40 mg de pantoprazol por vía intravenosa.
  - Aspirina 300 mg por vía oral al llegar a la Unidad de Trasplante renopancreático. No es necesaria su administración en los pacientes tratados con antiagregantes de manera crónica.
  - Cefalosporina de 3ª generación. Se administrará cefotaxima 2 g por vía intravenosa. Si presenta alergia a penicilinas y derivados, se podrán usar quinolonas (ciprofloxacino en dosis de 400 mg por vía intravenosa).
  - En caso de receptor mujer, se aplicará un derivado imidazólico (20 g de pomada o un óvulo de Miconazol intravaginal).
  - Antifúngico poliénico por suspensión oral (Nistatina mediante solución oral, 10ml/8h).
  - Pautas de insulino terapia según protocolo (Algoritmo 2).

- Profilaxis mecánica antitrombótica mediante la utilización de medias de compresión elásticas en miembros inferiores.
- Pauta de inmunosupresión en la Unidad de trasplante. Se detallará en otro epígrafe posterior.
- Prevención secundaria del sangrado. Solicitar entre cuatro y seis unidades de concentrado de hematíes al banco de sangre del Servicio de Hematología del hospital.
- Comprobación de la firma de los consentimientos necesarios y la conformidad de inclusión de la lista de espera de trasplante.
- Evaluar la necesidad de TRS previa.

Medidas preoperatorias. Actuaciones que se llevarán a cabo en la sala de operaciones.

- El paciente se coloca en una posición de decúbito supino con leve flexión dorsal y Trendelemburg. Los brazos se dispondrán de la siguiente manera; el brazo derecho se colocará paralelo al cuerpo del paciente y el izquierdo en abducción menor de 90° con respecto al cuerpo (en algunas ocasiones se pueden disponer ambas extremidades superiores en abducción menor de 90°). Se colocará un soporte almohadillado en la cabeza del paciente.  
Se deberán colocar electrodos de monitorización electrocardiográfica en la parte superior del tórax, con especial cuidado de no interferir en el campo quirúrgico.



Se colocarán dos unidades de calentamiento por aire forzado con el objetivo de evitar la hipotermia intraoperatoria, en la parte superior e inferior del enfermo.

Con el mismo objetivo, se utilizarán calentadores de fluidos (HotLine® Level System 1.000) purgados previamente con S.F. al 0,9%.

- El equipo de anestesia realizará la canalización de una vía central de 3 lúmenes y un catéter arterial con dos transductores.
- El equipo de enfermería realizará la canalización de la sonda vesical tipo Foley 16-18 Ch de una sola vía. Se evacuará primero el contenido vesical de orina mediante una jeringa urológica. Se mantendrá la vejiga con una reserva de 250 cc y se clamará la sonda vesical para mantener la distensión vesical durante la cirugía del trasplante renal. Se realizará medición de la diuresis horaria. También se encargará de la colocación de los electrodos de electrocardiograma, de la colocación de la unidad de calentamiento por aire forzado y del electrodo pasivo (placa neutra adhesiva) en la región lateral del muslo del paciente.
- Lavado de la parte inferior del tórax y la región abdominal del paciente con Betadine® jabonoso.
- Método de antisepsia del enfermo. Se realizarán dos pincelados sucesivos del campo quirúrgico con Betadine® solución quirúrgica, desde dos traveses de dedo de la sínfisis púbica hasta tres traveses de dedo de la escotadura esternal, y lateralmente cubriendo generosamente ambos flancos.
- Se colocará el campo quirúrgico de manera estandarizada y se cubrirá el mismo con un plástico adhesivo estéril (Steri-Drape™).

- Se comprobará la conexión adecuada del bisturí de electrocauterio monopolar.
- Durante el procedimiento quirúrgico se utilizarán compresas quirúrgicas estériles (frías durante el implante y calientes durante la reperusión).
- Se cumplirán estrictamente las normas de asepsia. Todo el personal de quirófano contará con gorro y mascarilla. La colocación de guantes y del material estéril se realizará mediante técnica cerrada. Los guantes de todo el equipo quirúrgico se cambiarán siempre antes del cierre de la cavidad abdominal y tantas veces como se estime oportuno por el equipo.
- Medicación:
  - Inducción anestésica. Propofol 1% 100 ml, remifentanilo 5 mg en 100 cc de S.F.
  - Terapia inmunosupresora de inducción. Se detallará en otro epígrafe.
  - Profilaxis infecciosa. Se detallará en otro epígrafe.
  - Profilaxis de la trombosis del injerto. Se detallará en otro epígrafe.

Cirugía del implante. Realizaremos un implante consecutivo de páncreas y riñón o un implante pancreático aislado, dependiendo de la indicación principal.

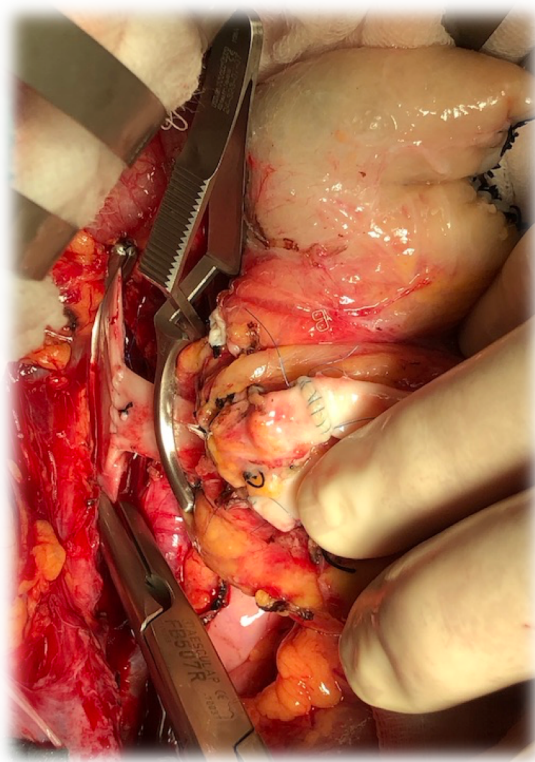
1. Se realizará una laparotomía media supra-infraumbilical amplia. Para la incisión dermo-epidérmica utilizaremos bisturí frío y, para la apertura

del tejido celular subcutáneo y línea alba utilizaremos electro-bisturí con coagulación.

2. Se tienen que tener preparados 300 mg de metilprednisolona para su administración intravenosa antes de desclampar el injerto. También se administrará 1 g de cefalosporina de 3ª generación en el caso de no haber sido administrada en la Unidad de hospitalización.
3. Realizaremos una exploración reglada de la cavidad abdominal.
4. Disección y esqueletización del eje arterial ilíaco derecho. Tendremos que realizar un control vascular de arteria ilíaca común, externa e interna. Ligadura de colaterales y vasos linfáticos significativos con seda del calibre 4/0.
5. Disección y esqueletización del eje venoso ilíaco derecho y vena cava. De manera similar a la anterior, se realiza una disección cuidadosa de la vena cava infrahepática. Ligadura de colaterales y vasos linfáticos significativos con seda del calibre 4/0.
6. Decolación sigmoidea que nos permita una adecuada disección del grupo vascular ilíaco izquierdo. Del mismo modo, se identifica y disecciona el uréter izquierdo y se controla con un lazo vascular. Finalmente, se identifican, disecan y liberan los ejes arteriales y venosos ilíacos izquierdos. Estas maniobras únicamente se realizan tras solicitud del equipo de trasplante renal en el caso de trasplante renal intra-abdominal.
7. Colocación sobre la cara anterior de la vena cava, un clamp venoso curvo tipo Satinsky y comprobación de estanqueidad. Se cubren con compresas húmedas frías los extremos manuales de los clamps para evitar problemas con los cabos largos de Prolene®. El equipo quirúrgico

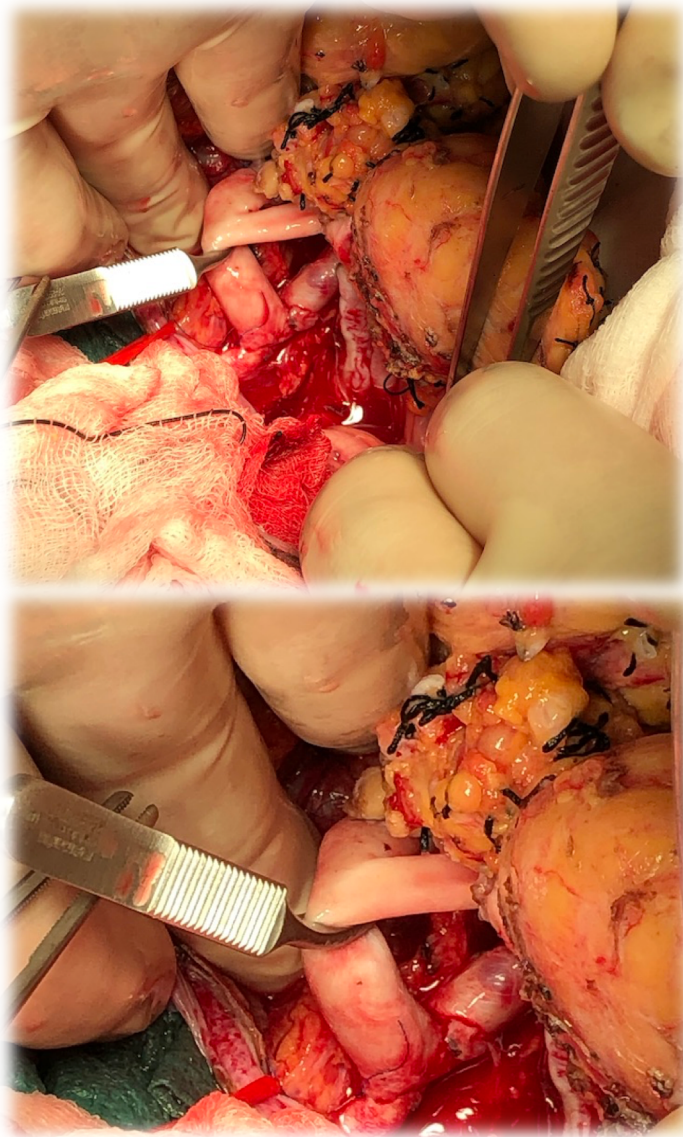
decidirá la situación de la anastomosis en función de las características anatómicas del injerto y el receptor.

8. Venotomía longitudinal. Irrigación de la vena con solución vascular (5.000 UI de heparina sódica en 500 cc de S.F.). Extirpación de un pequeño parche de vena.
9. Administración de Manitol (250 cc al 20%). Maniobra opcional.
10. Anastomosis venosa término-lateral porto-cava. Se realiza con sutura de Prolene® 6/0 ó 5/0 con aguja C-1.



**Figura 10. Anastomosis venosa porto-cava. Comprobación de estanqueidad.**

11. Colocación de clamp tipo *Bull-dog* en la vena porta y retirada del clamp venoso de la vena cava. Esto nos permite valorar la correcta hemostasia de la anastomosis y la restauración del drenaje venoso sistémico.
12. Colocación de clamp curvo tipo Satinsky sobre la arteria ilíaca primitiva derecha.
13. Arteriotomía con bisturí N°15.
14. Punch arterial de 5-6 mm (elección del cirujano). Se podrá realizar una apertura con tijeras de Potts.
15. Irrigación del endotelio vascular con solución vascular (5.000 UI de heparina sódica en 500 cc de S.F.).
16. Anastomosis arterial término-lateral entre el injerto arterial preparado en la cirugía del banco y la arteria ilíaca común izquierda del donante. Se utiliza Prolene® 6/0 con aguja C-1. Colocación de un punto en la esquina proximal y sutura de ambas caras vasculares. Colocación de clamp curvo tipo *Bull-dog* en la arteria ilíaca del injerto y retirada del clamp en la arteria ilíaca común del receptor. Esta maniobra nos permite nuevamente la comprobación de la hemostasia de la anastomosis y el retorno de la vascularización a la extremidad inferior derecha del paciente.



**Figuras 11 y 12. Anastomosis arterial entre el injerto arterial del donante y la arteria iliaca del injerto.**

17. Desclampaje.

- Desclampaje venoso.
- Desclampaje arterial. Durante este procedimiento, nuestro Grupo de Trasplante realiza una maniobra aportada por el Dr. Padillo Ruíz y publicada por el Dr. Muñoz Bellvís (76), consistente en la apertura momentánea de la vena mesentérica inferior para permitir el drenaje de la solución de preservación que estuviera en el páncreas y disminuir la presión intravascular en el injerto.

18. Revisión de hemostasia.

19. Administración de Albúmina al 25%, cuatro envases de 100 cc.

20. Si se evidencia sangrado en sábana tras el desclampaje, se puede administrar acetato de desmopresina (DDAVP), 0,3 mcg/Kg.

21. Anastomosis latero-lateral de un asa de yeyuno a 40-50 cm del ángulo de Treitz con el duodeno del injerto. Anastomosis biplano con poliglactina 910 (Vicryl®) o polidioxanona (PDS®) de calibre 3/0 en el plano submucoso y seda de calibre 3/0 en el plano seroso.

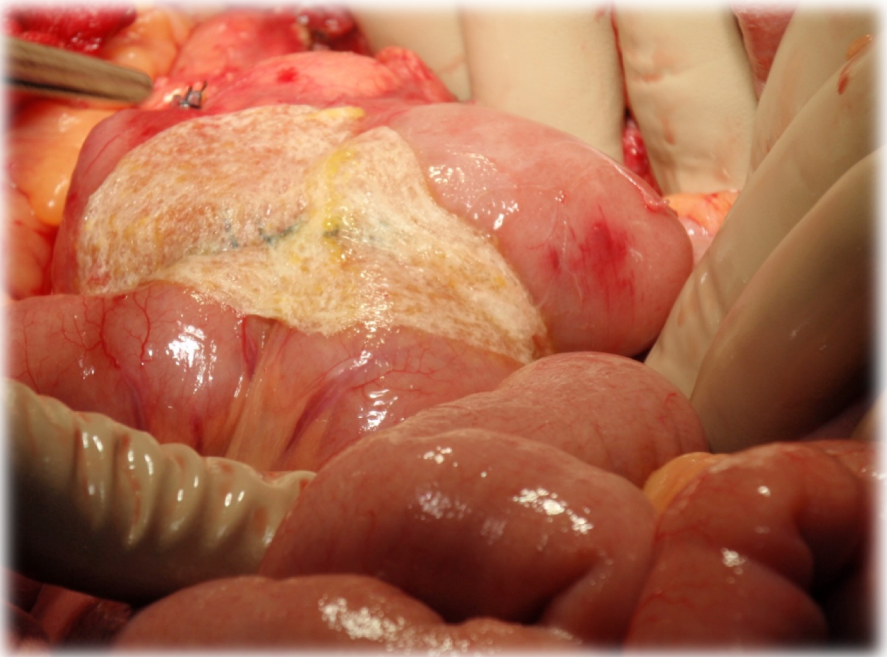
22. Colocación opcional de un parche sellante en localización perianastomótica (TachoSil®) (Figura 13).

23. Hemostasia cuidadosa del injerto pancreático.

24. Lavado de cavidad abdominal con solución SUPER-MIX (1 g de cefalosporina de 3ª generación + 50 mg de miconazol o similar + 50 mg de Anfotericina B en 1.000 cc de S.F.).

25. Colocación de drenajes de aspiración cerrada tipo Blake en el fondo de saco de Douglas y alrededor de la anastomosis intestinal.

26. Liberación de espacio retroperitoneal izquierdo para acceso del equipo de trasplante renal, despegamiento de todo el peritoneo lateral izquierdo.
27. Cierre de la pared abdominal. Sutura continua monoplano de la línea alba con PDS® o MonoPlus® loop de calibre 1.
28. Aproximación cutánea con grapas quirúrgicas.
29. Aplicación de Betadine® gel en herida quirúrgica.
30. Apósito estéril cubriendo herida.



**Figura 13. Anastomosis duodeno-yejunal con parche sellante (TachoSil®).**



## **4.7. Trasplante renal**

---

El implante renal se realiza posteriormente al implante pancreático. El equipo responsable del trasplante renal está formado por especialistas del Servicio de Urología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. El procedimiento, de manera resumida, se comenta a continuación.

El abordaje clásico del trasplante renal ha sido la incisión de Gibson, permitiendo un cómodo campo de trabajo en el espacio retroperitoneal. El grupo de trasplante renal realizó los primeros 24 SPK mediante dicho abordaje. Sin embargo, a partir del trasplante número 25 y hasta la actualidad, el acceso al espacio retroperitoneal izquierdo se realiza mediante la creación de un túnel retro-muscular y pre-peritoneal, desde la laparotomía media supra-umbilical realizada para el trasplante de páncreas, hasta abordar el espacio retroperitoneal izquierdo.

Independientemente del abordaje inicial se deben realizar las siguientes maniobras. En primer lugar, disección del espacio retroperitoneal y movilización del cordón espermático en el caso de paciente varón. Se deberán exponer y controlar los vasos ilíacos y realizar una disección y ligadura del tejido linfático perivascular. El siguiente paso es colocar el injerto renal y realizar las anastomosis vasculares. Se realizan anastomosis entre la vena renal y la vena ilíaca externa y la arteria renal con un parche aórtico procedente del receptor (parche de Carrel) o sin el mismo, y la arteria ilíaca externa. Finalmente se debe realizar la conexión excretora, mediante la creación de una uteretoneocistostomía. En los primeros 22 pacientes, la técnica utilizada fue la

anastomosis uretero-vesical de tipo intravesical mediante la técnica de Politano-Leadbetter. En los trasplantes restantes se realizó una ureteroneocistostomía extravesical según la técnica de Lich-Gregoir.

#### **4.8. Cuidados postoperatorios**

---

Los cuidados postoperatorios en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y los cuidados postoperatorios en la Unidad de Trasplante, están redactados en el Manual de Consulta de Trasplante de Páncreas de nuestro Complejo Hospitalario (91) y se citan detalladamente a continuación.

##### Protocolo de cuidados postoperatorios en la UCI

1. Dieta absoluta. Se dejará al paciente en reposo intestinal durante la estancia en la UCI.
2. Monitorización de parámetros hemodinámicos y constantes vitales.
3. Extubación del paciente. Tras comprobación de estabilidad hemodinámica.
4. Control de presión arterial y frecuencia cardíaca cada 15 minutos hasta estabilidad hemodinámica. Posteriormente control horario durante 48 horas y finalmente control cada 8 horas. Mantenimiento de una presión arterial sistólica entre 120 y 160 mmHg.
5. Control de las cifras de presión venosa central de manera análoga a la presión arterial. Notificación inmediata si valores inferiores a 2 ó superiores a 12 mmHg.
6. Control diario del peso hasta el inicio de la deambulaci3n del paciente.

7. Control de cifras de temperatura de manera horaria durante las primeras 24 horas. Posteriormente control cada 8 horas.
8. Control cuantitativa y cualitativa de diuresis horaria.
9. Control de la frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) y valoración de las necesidades de oxigenoterapia. Espirometría incentivadora cada 3 horas.
10. Monitorización electrocardiográfica continua.
11. Control de la glucemia horaria durante las primeras 24 horas y posteriormente cada 4 horas (objetivo glucémico de 100 mg/dL). Posteriormente perfil glucémico diario. El control glucémico y manejo de la infusión de insulina están recogidos en el algoritmo 2.
12. Iniciar movilización del enfermo a las 24 horas.
13. Balance hidroelectrolítico adecuado.
  - Hidratación intravenosa en función del balance hidroelectrolítico y de la presión venosa central (debe situarse entre 8 y 14 mmHg). En los trasplantes combinados de páncreas y riñón, el volumen administrado se ajustará a las funciones renal y cardíaca.
  - Valoración de las necesidades de bicarbonato.
  - Control de electrolitos.
14. Cuidados abdominales. Observar la evolución de las heridas quirúrgicas y descubrirlas a las 24 horas, mantenimiento de SNG a gravedad. Retirada de la misma tras el comienzo de ruidos intestinales y tolerancia oral. Valoración clínica por el equipo de UCI y el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo.
15. Cuidados cutáneos y cambios posturales si inmovilización prolongada.

16. Cuidados de permeabilidad de sonda vesical. Retirada por indicación del Servicio de Urología.
17. Control de los drenajes intraabdominales. Anotación del débito de los drenajes, visualización de las características de los mismos y análisis bioquímico y microbiológico.
18. Control analítico diario o cada dos días durante los 15 primeros días postoperatorios. Posteriormente control cada 4 días. Control de amilasa sérica dos veces al día durante los 4 primeros días.
19. Cultivos seriados cada 3 días y siempre en caso de temperatura superior a 38°C.
20. Control gammagráfico o mediante ecografía en modo doppler a las 24 y 48 horas del postoperatorio. Posteriormente 2 veces en la semana y siempre ante cualquier sospecha de rechazo durante el ingreso.
21. Radiografía de tórax en el postoperatorio inmediato.
22. Medicaciones (se ajustarán en función de la función renal).
  - Profilaxis infecciosa. Se tratará en otro epígrafe.
  - Analgesia.
  - Laxantes si precisa.
  - Heparina de bajo peso molecular (HBPM). Enoxaparina (Clexane®) 20 mg vía subcutánea cada 24 horas hasta el inicio de la deambulación del paciente.
  - Inhibidor de la bomba de protones. Inicialmente pantoprazol 40 mg vía intravenosa y posteriormente omeprazol 20 mg vía oral.
  - Ácido acetil salicílico 100 mg vía oral de manera indefinida.
  - Furosemida 250 mg intravenosa cada 4 horas y ajuste según balance.

## Cuidados postoperatorios en la planta de hospitalización

1. Monitorización del paciente por turno de enfermería, control del balance y adecuada reposición hidroelectrolítica.
2. Control analgésico adecuado.
3. Control de la glucemia (Algoritmo 2).
4. Movilización del enfermo.
5. Control del débito de los drenajes y características de los mismos. Se enviarán muestras para cultivo y análisis bioquímico diariamente. A la retirada del drenaje según criterio del facultativo, se enviará el extremo interno para el cultivo.
6. Control analítico según lo expuesto anteriormente.
7. Actividad diaria de pase de visita por los facultativos responsables de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante de Páncreas.

### **Algoritmo 2. Control de glucemia e infusión de insulina (91).**

**2a. Algoritmo estándar.** Algoritmo a realizar a todos los pacientes.

<b>Glucemia (mg/dl)</b>	<b>Ritmo de infusión (ml/h)</b>	<b>Nivel de infusión (U/h)</b>
>350	3,5	3,5
300-359	2,5	2,5
250-299	2	2
200-249	1,5	1,5
150-199	1	1
120-149	0,5	0,5
<119	Suspender perfusión y repetir muestra	Suspender perfusión y repetir muestra

**2b. Algoritmo accesorio.** Algoritmo a realizar en pacientes con hiperglucemia persistencia a pesar del correcto manejo mediante el algoritmo 2a.

Glucemia (mg/dl)	Ritmo de infusión (ml/h)	Nivel de infusión (U/h)
>350	7,5	7,5
300-359	5,5	5,5
250-299	4,5	4,5
200-249	3,5	3,5
150-199	2,5	2,5
120-149	1,5	1,5
<119	Suspender perfusión y repetir muestra	Suspender perfusión y repetir muestra

## 4.9. Criterios de alta

El alta del paciente sometido a trasplante de páncreas se realizará una vez cumplidos los siguientes criterios:

- Buen control analgésico.
- Buena función renal. Valorada por el Servicio de Nefrología.
- Buena función pancreática. Valorada por el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo.
- Ausencia de complicaciones post-operatorias. Tanto urológicas, nefrológicas o digestivas.
- Tránsito intestinal conservado.
- Ausencia de drenajes quirúrgicos.
- Presencia de buen soporte socio-familiar.

#### **4.10. Protocolo de inmunosupresión en el trasplante de páncreas**

---

El protocolo de inmunosupresión en el trasplante de páncreas riñón queda recogido en el Manual de Consulta de Trasplante de Páncreas de nuestro Complejo Hospitalario (91).

- Terapia de inducción

Para la inducción se utilizarán timoglobulina o basiliximab (Simulect)<sup>®</sup> asociado a terapia esteroidea.

1. Simulect<sup>®</sup>.

Se administrará un vial de 20 mg 2 horas antes de la cirugía o durante la misma. Se administrará también en el 4º día postoperatorio.

2. Timoglobulina.

Previa a la administración, se deberá realizar una prueba cutánea a la misma. Si el resultado es positivo, no se podrá administrar el fármaco.

1,5 mg/kg/día durante 5 días. La primera dosis se administrará tras la inducción anestésica en 500 cc de S.F. Al 0,9% a 83mL/h durante 6 horas. Posteriormente se administrarán los días +1, +2, +3 y +4 post-trasplante a lo largo de 4 horas. Si se trata de un trasplante tipo PTA o PAK, se administrará durante 7 días.

### 3. Terapia esteroidea.

Metilprednisolona (Urbason) 100 mg vía intravenosa (se tiene que administrar 30 minutos antes de iniciar la perfusión con timoglobulina) y dexclorfeniramina maleato (Polaramine<sup>®</sup>), 1 ampolla vía intravenosa.

- Terapia de mantenimiento

La terapia de mantenimiento del trasplante de páncreas se realizará con inhibidores de la calcineurina (tacrólimus), antimetabolitos (MMF) y tratamiento esteroideo.

#### 1. Tacrólimus (Prograf<sup>®</sup>), (Advagraf<sup>®</sup>).

0,1 mg/Kg por vía oral previo al trasplante (independientemente de la marca comercial). En los casos de SPK y PTA, se administra 0,1 mg/kg/12 horas vía oral en el caso de Prograf<sup>®</sup> y 0,2 mg/kg/24 horas vía oral en el caso de Advagraf<sup>®</sup>. En los casos de PAK, se administra 0,1 mg/kg vía oral repartido en dos dosis de Prograf<sup>®</sup> y en monodosis de Advagraf<sup>®</sup>.

En los casos de intolerancia a la vía oral se puede administrar por vía intravenosa. La dosis será por tanto 1/5 de la dosis vía oral. En el caso de inducción con timoglobulina se puede posponer la administración de tacrólimus hasta el tercer día postoperatorio.

#### 2. MMF (Cellcept<sup>®</sup>), (Myfortic<sup>®</sup>).

Se inicia con una dosis oral de 2 gramos de Cellcept<sup>®</sup> o 1.440 mg de Myfortic<sup>®</sup> antes de la cirugía.



Posteriormente 1 g/12 horas de Cellcept® o 720 mg de Myfortic® vía intravenosa en las primeras 24 horas del trasplante. Posteriormente se administrará por vía oral y se ajustarán las dosis en función de la tolerancia.

### 3. Terapia esteroidea.

500 mg de metilprednisolona previo al desclampaje del injerto. Si se ha empleado timoglobulina en el tratamiento de inducción, se administrarán 300 mg de metilprednisolona previos al desclampaje. Posteriormente se administra una dosis de 125 mg vía intravenosa en el primer día post-trasplante. En el segundo día post-trasplante se realiza una disminución progresiva (5 mg/día) hasta dosis de 20 mg/día. Según la evolución clínica se podrá reducir la dosis a 5 mg/día.

## **4.11. Protocolo de profilaxis infecciosa**

El protocolo de profilaxis infecciosa en el trasplante de páncreas riñón queda recogido en el Manual de Consulta de Trasplante de Páncreas de nuestro Complejo Hospitalario (91).

### 1. Profilaxis bacteriana

- Vancomicina. 1 g vía intravenosa previo a la cirugía.
- Cefotaxima. 2 g vía intravenosa previo a la cirugía. Posteriormente 1 gramo vía intravenosa cada 8 horas durante 4 días (ajustando dosis en relación con la función renal). Si existe alergia a beta-lactámicos, se podrá usar Ciprofloxacino 400 mg vía intravenosa cada 12 horas.

## 2. Profilaxis fúngica

- Fluconazol. 100 mg cada 24 horas durante 15 días. Inicialmente intravenosa y posteriormente vía oral.
- Nistatina (Mycostatin®). 5 ml vía oral o mediante enjuague bucal cada 8 horas.
- Clotrimazol (Gine-Canestén®). 500 mg (1 óvulo) dosis única. Se utiliza únicamente en receptores del sexo femenino.
- *Pneumocystis Carinii*. Trimetoprim-Sulfametoxazol (Septtrin®) vía oral cada 24 horas durante 6 meses. En caso de alergia, se administrará Pentamidina 1 vial (300 mg) intravenoso cada 4 semanas durante 3 meses.

## 3. Profilaxis vírica

- CMV. Se realizará profilaxis universal de la enfermedad por CMV a todos los pacientes durante 3 meses, independientemente de la serología donante/receptor. Ganciclovir intravenoso ajustado a la función renal y posteriormente Valganciclovir vía oral ajustado a la función renal.

## **4.12. Cuidados y controles extrahospitalarios**

---

Una vez dado de alta del hospital, el paciente deberá acudir periódicamente al Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Servicio de Nefrología y Servicio de Urología. Las pautas de seguimiento dependerán de cada Servicio.

En nuestro caso, a los pacientes con buena evolución clínica y sin complicaciones postoperatorias se les realiza un seguimiento más estricto durante el primer año post-trasplante (revisión en el primer mes, tercer mes, sexto mes y doceavo mes). Posteriormente se realiza un seguimiento anual de manera indefinida. En caso de complicaciones con o sin necesidad de ingreso, el seguimiento se deberá individualizar.

## **5. Recogida de datos**

---

### **5.1. Datos del receptor**

---

De acuerdo al protocolo de recogida de datos, se obtuvieron las siguientes variables siempre codificadas: edad, sexo, parámetros antropométricos (peso, talla e IMC), grupo sanguíneo (ABO), comorbilidades asociadas (relacionadas y no relacionadas con la DM), tipo de DM, tiempo de evolución de la enfermedad medido en años y estado de la enfermedad renal crónica (prediálisis, diálisis peritoneal o hemodiálisis).

En relación con la supervivencia del paciente y del injerto, se recogieron la fecha y el motivo de defunción de los pacientes en el caso de muerte y la supervivencia de los mismos (medida en días y en meses). También la fecha y el motivo de pérdida del injerto renal e injerto pancreático, la supervivencia de ambos injertos (medida en días y en meses) y la presencia o ausencia de retrasplante.

Para estudiar la supervivencia de los injertos pancreáticos e injertos renales debemos saber qué se conoce como función completa y disfunciones del injerto:

- La función completa del injerto renal se definió como el mantenimiento de una correcta función renal con niveles normales de creatinina sérica sin necesidad de TRS.
- La pérdida del injerto pancreático se definió de acuerdo a los criterios proporcionados por el Comité de Trasplante de Páncreas OPTN/UNOS en 2014 (100):
  - Muerte del individuo por cualquier causa estando el injerto pancreático en correcto funcionamiento.
  - Nueva entrada del paciente en el Programa de Trasplante de Páncreas (rettrasplante).
  - Registro del individuo en el Programa de Trasplante de Islotes (no en nuestro caso).
  - Trasplantectomía.
  - Necesidades de tratamiento con insulina con dosis superiores a 0,5 UI/Kg/día durante 90 días consecutivos.
- La disfunción del injerto renal se definió de acuerdo a los criterios proporcionados por el Comité de Trasplante de Riñón OPTN/UNOS (100):
  - Muerte del individuo por cualquier causa estando el injerto renal en correcto funcionamiento.
  - Trasplantectomía.
  - Necesidad del paciente de TRS para mantenimiento de una correcta función renal.

Además de las definiciones de pérdida del injerto pancreático y pérdida del injerto renal proporcionadas por la OPTN/UNOS, se han clasificado los resultados del trasplante de páncreas de acuerdo con los criterios IglS proporcionados por la Asociación Internacional de Trasplante de Páncreas (IPITA) y la Asociación Europea de Trasplante de Páncreas e Islotes (EPITA).

Dichos criterios establecen las definiciones de función y fracaso de las terapias de reemplazo de células beta. Se recogen en un documento de consenso publicado en 2018 (101) y quedan reflejados en la tabla 9.

**Tabla 9. Definiciones de función y fracaso de la terapia de reemplazo de células beta. IPITA/EPITA (101)**

Estado funcional del injerto de células beta	HbA1c, % (mmol/mol) <sup>a</sup>	Episodios de hipoglucemia severa <sup>b</sup> /año	Requerimientos de insulina	Péptido C	Éxito terapéutico
<b>Óptimo</b>	≤6.5 (48)	NO	NO	> Niveles basales <sup>d</sup>	<b>SI</b>
<b>Bueno</b>	<7.0 (53)	NO	<50% que requerimientos basales <sup>c</sup>	> Niveles basales <sup>d</sup>	<b>SI</b>
<b>Marginal</b>	Igual que la basal	SI	<50% que requerimientos basales	> Niveles basales <sup>d</sup>	<b>NO<sup>e</sup></b>
<b>Fracaso</b>	Igual que la basal	SI	Requerimientos basales	Igual que niveles basales <sup>e</sup>	<b>NO</b>

<sup>a</sup> La glucosa debe utilizarse para proporcionar una estimación de la HbA1c en el contexto de una anemia marcada o de la administración de dapsona.

<sup>b</sup> Hipoglucemia severa. Hipoglucemia con pérdida de conocimiento o necesidad de asistencia por terceras personas para el manejo de la situación. Niveles de glucemia <54 mg/dl.

<sup>c</sup> Los requerimientos de insulina deben ser <0,5 U/Kg/-1.d-1. Se puede incluir el uso de fármacos hipoglucemiantes sin tratamiento con insulina exógena.

<sup>d</sup> Los niveles de péptido C tienen que ser mínimo >0,5 ng/ml (>0,17 nmol/l) en ayunas o tras estimulación con glucagón.

<sup>e</sup> Puede no ser fiable en pacientes urémicos y/o en aquellos pacientes con evidencia de producción de péptido C antes de la terapia de reemplazo.

<sup>g</sup> Clínicamente los beneficios de mantener y monitorizar la función del injerto de células beta puede superar los riesgos de mantener la inmunosupresión.

En relación con el periodo preoperatorio inmediato, el tiempo quirúrgico y el periodo postoperatorio, se recogieron datos acerca del tipo de intervención quirúrgica [tipo de trasplante realizado (SPK, PTA o PAK), técnica quirúrgica (tipo de drenaje venoso y tipo de drenaje exocrino pancreático)], del tratamiento inmunosupresor utilizado (terapia de inducción y de mantenimiento), de la profilaxis infecciosa, de la solución de conservación de los órganos, el tiempo de isquemia fría de ambos injertos (medido en horas), de las necesidades de insulina al alta hospitalaria y de la fecha de retirada insulina en caso de necesidades positivas de la hormona posterior al alta. También se codificó el tiempo de hospitalización medido en días.

Las complicaciones postoperatorias se dividieron en complicaciones médicas, complicaciones quirúrgicas en relación con el trasplante pancreático y complicaciones quirúrgicas urológicas.

- Las complicaciones médicas se definieron como todas aquellas complicaciones que aparecieron en el periodo post-operatorio, inmediato o tardío, como consecuencia de alteraciones fisiopatológicas que no guardan estrecha relación con el acto quirúrgico. Se incluyeron básicamente complicaciones asociadas al tratamiento inmunosupresor, efectos secundarios de los fármacos utilizados y complicaciones de los procedimientos anestésicos.
- Las complicaciones quirúrgicas del TP se definieron como aquellas complicaciones que aparecieron en el periodo post-operatorio, inmediato o tardío, y que tuvieron como factor desencadenante el acto quirúrgico del TP.

Dentro de las complicaciones post-operatorias relacionadas con el TP se incluyeron las relacionadas con la técnica quirúrgica en sí, y las complicaciones relacionadas con la apertura y manejo de las vísceras abdominales, que pueden aparecer en cualquier cirugía intraperitoneal. Las complicaciones quirúrgicas del TP se agruparon según la clasificación de Clavien-Dindo (Tabla 10).

- Las complicaciones urológicas se definieron como aquellas complicaciones que aparecieron en el periodo post-operatorio, inmediato o tardío, y tuvieron como desencadenante el acto quirúrgico del trasplante renal. Del mismo modo que las complicaciones quirúrgicas relacionadas con el TP, las complicaciones urológicas se han agrupado según la clasificación Clavien-Dindo.

En relación con los parámetros analíticos, se recogieron los siguientes datos pre-quirúrgicos: la glucemia (mg/dl), HbA1c (%), péptico C (ng/ml), creatinina plasmática (mg/dl), calcemia (mg/dl) y fosfatemia (mg/dl). Las variables analíticas postoperatorias recogidas fueron: la glucemia postoperatoria en el 1º, 2º y 3º día post-trasplante; glucemia semanal, glucemia a los 10 días y anual; valores de HbA1c en el momento del alta hospitalaria y valores anuales; creatinina al 1º día, a los 7 días y en el momento del alta; amilasemia y lipasa en plasma en el 1º día postoperatorio, 1º semana, en el momento del alta y al año de seguimiento. Se recogieron también los valores de amilasa en drenaje intra-abdominal en el primer día postoperatorio y en la primera semana postoperatoria.



**Tabla 10. Clasificación de Clavien-Dindo (102)**

<b>Grado</b>	<b>Definición</b>
<b>I</b>	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas y radiológicas. Los regímenes terapéuticos aceptables son los medicamentos como los antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos y electrolitos y la fisioterapia. Este grado también incluye las infecciones de la herida abierta en la cabecera del paciente.
<b>II</b>	Complicación que requiere tratamiento farmacológico con medicamentos distintos de los autorizados para las complicaciones de grado I. También se incluyen las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total.
<b>III</b>	Complicación que requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
<b>IIIa</b>	Intervención que no se da bajo anestesia general.
<b>IIIb</b>	Intervención bajo anestesia general.
<b>IV</b>	Complicación potencialmente mortal (incluidas las complicaciones del sistema nervioso central: hemorragia cerebral, infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea, pero con exclusión de los ataques isquémicos transitorios) que requiere de la gestión de la Unidad de Cuidados Intermedios/Intensivos.
<b>IVa</b>	Disfunción de un solo órgano (incluyendo la diálisis).
<b>IVb</b>	Disfunción multiorgánica.
<b>V</b>	Muerte de un paciente.
<b>Sufijo “d”</b>	Si el paciente padece una complicación en el momento del alta se añade el sufijo «d» (de discapacidad) al respectivo grado de complicación. Esta etiqueta indica la necesidad de seguimiento para evaluar la complicación al completo

## **5.2. Datos del donante**

---

También se recogieron datos en relación con los donantes: edad, sexo, parámetros antropométricos (peso, talla e IMC), grupo sanguíneo (ABO), tipo de donación (donación en muerte encefálica o donación en asistolia controlada tipo III de la Clasificación de Maastricht modificada de Madrid) y causa de fallecimiento; encefalopatía anóxica, accidente cerebrovascular agudo (ACV), traumatismo cráneo encefálico (TCE), neoplasia cerebral o politraumatismo por accidente de tráfico.

Para la recogida de datos se utilizaron las historias clínicas en formato papel del Servicio de Cirugía General y el Aparato Digestivo, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Servicio de Urología y Servicio de Nefrología. También se utilizó el programa informático de historia clínica electrónica en Atención Especializada del Servicio Público de Sanidad de Castilla y León (Sacyl) (Jimena versión III y versión IV) y las historias recogidas en el registro de trasplante de páncreas. Se recogieron datos de las historias de los donantes existentes en la Unidad de Coordinación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

## **6. Análisis estadístico**

---

Todos los datos fueron recogidos inicialmente en un software de hoja de cálculo (Excel. Microsoft Office 2016. Microsoft®) y posteriormente analizados mediante el software estadístico SPSS Statistical Package versión 25 (SPSS® Inc, Chicago, I.L., U.S.A.). Para verificar la normalidad de la distribución de las variables se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov. El nivel de significación “ $\alpha$ ” se estableció en el 5%.

### **6.1. Estadística descriptiva**

---

Las variables cuantitativas se presentan con sus medidas de tendencia central (media o mediana), y medidas de dispersión [desviación estándar (DE) o rango], de acuerdo a su distribución. Las variables categóricas se expresan como frecuencia y porcentaje.

### **6.2. Estadística analítica**

---

El análisis de la correlación entre variables cuantitativas se realizó mediante el test de correlación de Pearson o el test Rho de Spearman, dependiendo de la distribución de las mismas. El análisis de la relación entre las variables categóricas se realizó mediante el test de Chi-cuadrado. También se utilizaron el Test de T de Student para muestras relacionadas y el Test de Wilcoxon, dependiendo de la distribución de las mismas.

### **6.3. Análisis de supervivencia**

---

El análisis de la supervivencia de los pacientes, de los injertos pancreáticos y de los injertos renales, se expresaron mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. El inicio del estudio de supervivencia estuvo determinado por la fecha del trasplante, concluyendo el seguimiento de los pacientes el día 1 de enero de 2019. Los eventos analizados durante este periodo de tiempo fueron: el tiempo hasta la muerte, el tiempo hasta la pérdida del injerto pancreático y el tiempo hasta la pérdida del injerto renal. Se realizó el análisis de la supervivencia de los injertos sin la censura de las muertes y tras la censura de las mismas.

## **7. Estudio de la calidad de vida**

---

Una vez realizada la descripción de la muestra, el análisis de las diferentes variables clínicas y analíticas, así como el estudio de la supervivencia de los pacientes y de los injertos a 1 y 5 años, se realizó el estudio de calidad de vida. Para la medición objetiva de la calidad de vida se utilizó el término de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

Se desarrolló un estudio de la CVRS mediante el cuestionario genérico de salud "Cuestionario de salud SF-36 versión 2" (SF-36v2<sup>®</sup> Health Survey © 1993, 2003, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated).

Dicho cuestionario se realizó mediante entrevistas telefónicas a todos los pacientes de nuestra serie, puesto que se trata de un método aceptado para la valoración de la CVRS.

Se contactó a través de la línea telefónica del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca con los pacientes sometidos a trasplante de páncreas riñón entre los años 2009-2018, gracias los números de teléfono adscritos a la ficha identificativa de cada uno.

Una vez comenzada la conversación, el protocolo de actuación fue el siguiente: identificación profesional del emisor, explicación resumida del procedimiento a llevar a cabo, del carácter totalmente voluntario de la encuesta y del objetivo final de la misma. En caso de conformidad por parte del paciente, se detalló específicamente el procedimiento a efectuar, resolviendo todas las cuestiones que fueron apareciendo.

El cuestionario de salud SF-36v2 (SF-36v2<sup>®</sup> Health Survey © 1993, 2003, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated) es un cuestionario genérico que permite la medición de la CVRS. El instrumento analiza 8 dimensiones del estado de salud mediante la realización de 36 preguntas. Las dimensiones que analiza son: funcionamiento físico, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional y salud mental del paciente.

El cuestionario incluye también un ítem de transición que evalúa la variabilidad de la salud a lo largo del último año.

Durante la entrevista, se leyeron de manera clara y comprensible los enunciados de cada ítem y las posibles respuestas de los mismos (entre 3 y 5 respuestas por pregunta). Se incidió en la necesidad de contestar una sola respuesta en cada ítem. Se seleccionó mediante una cruz las respuestas obtenidas por el paciente.

Una vez obtenidos los resultados de las encuestas, se realizaron una serie de pasos para calcular las puntuaciones de la escala del cuestionario. Dicha escala de puntuación está ordenada en un rango de valores de 0 a 100, de manera que el resultado 0 corresponde con el peor estado de salud y el resultado 100 corresponde con el mejor estado de salud.

Además, al analizar las respuestas obtenidas, se calculan dos puntuaciones resumen, el componente de salud física y el componente de salud mental. Dichas puntuaciones se calculan mediante la suma algebraica de las 8 dimensiones estudiadas.

Para el cálculo de la escala de puntuación se siguió el siguiente esquema:

- Recodificación de los valores de los ítems fuera de rango. Los valores fuera de rango se corrigieron comprobando el cuestionario original. En caso de no poder realizar la corrección, se codificaron como ausentes.
- Inversión de la puntuación y nueva calibración de los resultados en 10 de los ítems. Algunos ítems están ordenados de manera que una puntuación mayor refleja un peor estado de salud, por lo que se necesita una recodificación a la hora de calcular las puntuaciones crudas y las puntuaciones transformadas de la escala. Por otra parte, dos ítems requieren una recalibración de su puntuación, debido a que no se puede asumir una relación lineal entre sus puntuaciones y el concepto de salud.
- Recodificación de las respuestas ausentes con sustitución de la media. En casos necesarios, y siempre que se contestó al menos el 50% de los ítems de la escala, se utilizó un algoritmo para sustituir mediante el promedio de la puntuación cualquier ítem ausente.

- Cálculo de las puntuaciones crudas de la escala mediante el sumatorio de los ítems que la componen.
- Transformación lineal de las puntuaciones crudas en una escala de 0-100. Para el cálculo de la puntuación transformada de la escala, se utilizó la siguiente fórmula:

$$Puntuación\ transformada = \frac{(Puntuación\ real\ cruda - Puntuación\ cruda\ más\ baja\ posible)}{Máximo\ recorrido\ posible\ de\ la\ puntuación\ cruda} \times 100$$

- Comprobación de las puntuaciones finales. Verificación de posibles errores.

El análisis de la CVRS mediante la administración del cuestionario de salud SF36v2 y el cálculo de las puntuaciones globales se realizó, previa adquisición de las licencias pertinentes, con el *software* informático PRO CoRE 1.3 Smart Measurement® System (OPTUM®, Inc, Johnston, R.I., U.S.A.).

El *software* realiza un análisis inferencial basándose en la puntuación basada en la norma. Para el cálculo de la media y la desviación estándar se tienen en cuenta las puntuaciones de la población general de EEUU de 2009. Se toma una puntuación media de 50 puntos con una desviación estándar de 10 puntos.

De manera estandarizada, se consideran puntuaciones dentro del rango promedio aquellas que aparezcan dentro del intervalo de 3 puntos de la media. Por tanto, las puntuaciones de las diferentes dimensiones estudiadas o resúmenes de componentes por encima de 53 puntos o por debajo de 47 puntos, se consideran puntuaciones fuera del rango promedio.

El *software* PRO CoRE 1.3 Smart Measurement® System realiza un análisis de verificaciones cuantitativas para evaluar la calidad de los datos. Los puntos que analiza son los siguientes: integridad de los datos, respuestas dentro del rango, respuestas consistentes, porcentajes estimables de puntuación de escala, consistencia interna del ítem, validez discriminante del ítem y fiabilidad de la escala.

Para la valoración de la integridad de los datos se realizan los siguientes pasos: en primer lugar, se determina la cantidad de ítems con respuestas válidas de todos los formularios completados. En segundo lugar, se divide el número total de ítems con respuestas válidas entre el número total de posibles respuestas de la encuesta. Posteriormente se calcula el porcentaje de dicho valor. Cuando la integridad de los datos se encuentra igual o superior al 90% se considera satisfactorio.

El segundo indicador de calidad de los datos es el referente a las respuestas dentro de rango. Este se conoce como el porcentaje de respuestas dentro de los límites permitidos. Para su cálculo se realizan los siguientes pasos: en primer lugar, se calcula el número de ítems que tienen respuestas dentro del rango aceptable en todos los formularios realizados. Posteriormente se divide el número total de ítems entre el número total de respuestas de la encuesta y se calcula su porcentaje. El porcentaje de respuestas dentro de rango se considera satisfactorio cuando alcanza el 100%.

Las respuestas consistentes es el tercer indicador de calidad de los datos. Este se basa en el análisis del índice de consistencia de las respuestas. Dicho índice presenta una puntuación entre 0 y 15 puntos, siendo 0 la mejor puntuación y 15 la peor puntuación. Para el cálculo de las respuestas consistentes se determina el número de encuestados que presentan una puntuación del índice



de consistencia de respuestas de 0 puntos. Posteriormente se divide este número entre la cantidad de respuestas en el conjunto de los datos. Finalmente se determina el porcentaje de puntuación. El indicador de calidad se considera satisfactorio cuando su puntuación es al menos del 90%.

El cuarto indicador de calidad es el porcentaje estimado de la puntuación de escala. Se calcula mediante el análisis de las puntuaciones de medida de resúmenes de los componentes de salud, dividiéndolas entre el número total de escalas posibles. Finalmente se calcula el porcentaje estimado de las puntuaciones de escala. El porcentaje a partir del cual el indicador de calidad se considera satisfactorio tiene que ser al menos del 90%.

La consistencia interna del ítem es el quinto indicador de calidad. Se calcula mediante el análisis de la correlación entre cada ítem y la puntuación de escala del dominio de salud hipotética en todas las encuestas de salud, hallando posteriormente su porcentaje. El indicador es satisfactorio cuando como mínimo el 90% de las correlaciones entre cada ítem presenten puntuaciones superiores a 40 puntos.

La validez discriminante del ítem es el sexto indicador de calidad. Se utiliza para la valoración de la validez de las hipotéticas agrupaciones del ítem. Este indicador se considera satisfactorio cuando al menos el 80% de las correlaciones hipotéticas de la escala del ítem son más altas con las correlaciones alternativas de la escala del ítem.

El séptimo indicador de calidad es la fiabilidad de la escala. Se trata de una estimación de la fiabilidad de la consistencia interna basada en el número de ítems de una escala y la homogeneidad del ítem (Coeficiente alfa de Cronbach). Generalmente, cuando el coeficiente alfa de Cronbach es igual o mayor a 0,70 puntos, se considera que se cumple con los estándares de fiabilidad. Este

indicador de calidad se considera óptimo cuando el 100% de las escalas tienen coeficiente alfa de Cronbach superior a 0.70 puntos.

El ítem de variabilidad temporal, recogido por el cuestionario, únicamente nos permite valorar la situación actual del paciente en relación con el año anterior. En nuestro caso, es de especial interés evaluar la variabilidad temporal del estado de salud presentando como punto de inflexión el momento del trasplante. Por este motivo se ha realizado una modificación propia del ítem proporcionado por el cuestionario. La redacción del ítem adicional quedaría de la siguiente manera:

“¿Cómo diría usted que es su salud, comparada con la previa al trasplante de páncreas?

1. Mucho mejor ahora que previa al trasplante de páncreas.
2. Algo mejor ahora que previa al trasplante de páncreas.
3. Más o menos igual que previa al trasplante de páncreas.
4. Algo peor ahora que previa al trasplante de páncreas.
5. Mucho peor ahora que previa al trasplante de páncreas.”

## **8. Consideraciones éticas y protección de datos**

---

La participación de los pacientes en el estudio, su inclusión en la base de datos, la entrevista necesaria para la realización del cuestionario de salud SF-36 y el análisis de las variables obtenidas se realizaron de manera completamente anónima, a través de la asignación numérica aleatoria.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética e Investigación con medicamentos del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.



# RESULTADOS

---



# 1. Características generales de la serie

---

Durante el periodo de estudio (febrero 2009-diciembre 2018) se realizaron 70 trasplantes en 68 pacientes (2 retrasplantes) en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Se indicó el trasplante en 67 pacientes por DM tipo 1 y ERCT, el caso restante correspondió a un paciente con DM tipo MODY con ERCT. De los 68 casos, 50 eran hombres (73,5%) y 18 mujeres (26,5%) (Tabla 11). La edad media de los pacientes en el momento del trasplante fue de 40 años (rango de 25-58 años) y el IMC medio fue de 22,89 kg/m<sup>2</sup> (DE: 3,28 kg/m<sup>2</sup>). La media de evolución de la DM tipo 1 en los pacientes fue de 27 años (rango de 12-54 años) (Tabla 12). Adicionalmente, se han agrupado los pacientes por grupos etarios (Figura 14) y por grupos de IMC (Tabla 13).

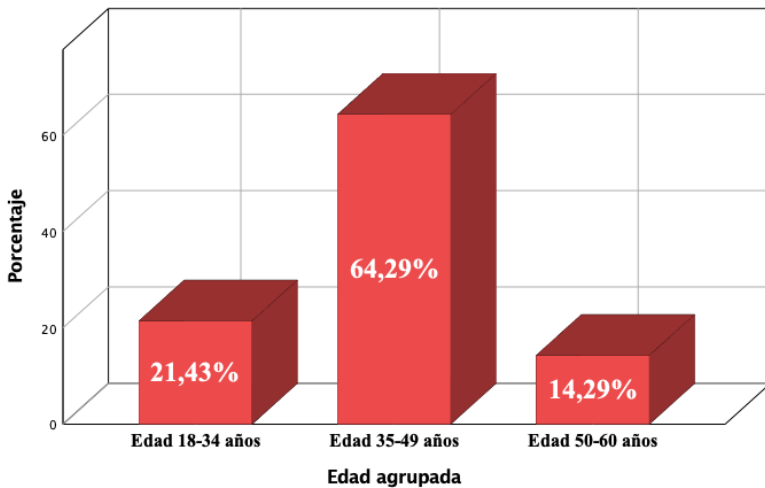
**Tabla 11. Distribución del sexo en la muestra**

	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Masculino</b>	50	73,5
<b>Femenino</b>	18	26,5

**Tabla 12. Características basales de la muestra**

	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Edad (años)</b>	40,65	7,51	39,5	33	25	58
<b>Peso (kg)</b>	63,59	11,41	61,35	42	48	90
<b>Talla (cm)</b>	166,44	8,87	165,50	51	150	201
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22,89	3,28	22,36	16,27	16,85	33,12
<b>Tiempo de evolución DM (años)</b>	27,58	8,28	26	42	12	54

*DE: Desviación estándar, DM: Diabetes mellitus, IMC: Índice de masa corporal.*



**Figura 14. Clasificación según los grupos etarios.**



**Tabla 13. Clasificación según IMC**

<b>Grupo de IMC</b>	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<18,5 kg/m <sup>2</sup>	3	4,3%
18,5-25 kg/m <sup>2</sup>	49	70%
25-28 kg/m <sup>2</sup>	12	17,1%
28-30 kg/m <sup>2</sup>	5	7,1%
>30 kg/m <sup>2</sup>	1	1,4%

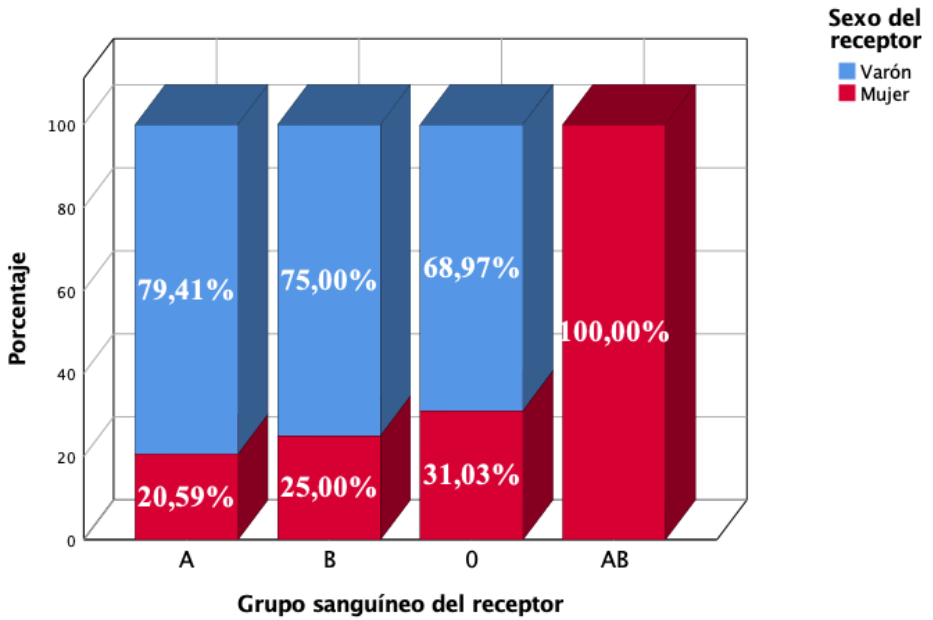
*IMC: Índice de masa corporal.*

Con relación al grupo sanguíneo, la mayoría pertenecen al grupo A (34 pacientes, 50%), siguiendo por orden de frecuencia el grupo O (29 pacientes, 42,6%), grupo B (4 pacientes, 5,9%) y grupo AB (1 paciente, 1,5%) (Tabla 14). No hubo relación significativa entre el grupo sanguíneo y el sexo del receptor ( $P = 0,296$ ) (Figura 15).

**Tabla 14. Distribución del grupo sanguíneo en la muestra**

	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>A</b>	34	50
<b>B</b>	4	5,9
<b>AB</b>	1	1,5
<b>O</b>	29	42,6

**Figura 15. Grupo sanguíneo en relación con el sexo del receptor.**



De los 70 trasplantes realizados, 68 fueron SPK (97,1%), mientras que únicamente 2 (2,9%) fueron trasplante tipo PAK (Tabla 15). Se debe reseñar que los dos pacientes sometidos a trasplante tipo PAK habían recibido anteriormente un trasplante tipo SPK en nuestro centro. Ambos presentaron una pérdida de la función del injerto pancreático que analizaremos a continuación y se les incluyó en la lista de espera para TP tipo PAK. El análisis estadístico se ha realizado sobre 70 trasplantes y 68 pacientes.

**Tabla 15. Tipo de trasplante pancreático realizado**

	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>SPK</b>	68	97,1
<b>PAK</b>	2	2,9
<b>PTA</b>	0	0

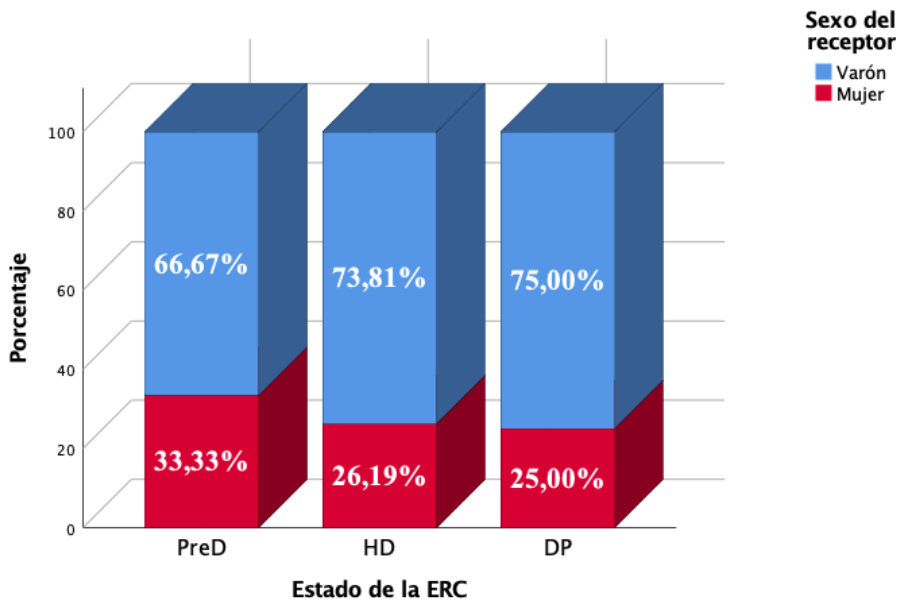
*PAK: Pancreas after kidney transplantation, PTA: Pancreas transplant alone, SPK: Simultaneous pancreas kidney transplantation.*

En relación con el estado de la ERCT, 42 pacientes estaban recibiendo TRS con hemodiálisis (61,8%), 20 pacientes con diálisis peritoneal (29,4%) y 6 pacientes (8,8%) presentaban ERCT en estado de prediálisis (Tabla 16). No hubo diferencias significativas entre el sexo y el estado de la ERCT ( $P = 0,905$ ) (Figura 16).

**Tabla 16. Estado de la ERCT**

	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Hemodiálisis</b>	42	61,8
<b>Diálisis peritoneal</b>	20	29,4
<b>Prediálisis</b>	6	8,8

*ERCT: Enfermedad renal crónica terminal.*



*DP: Diálisis peritoneal, HD: Hemodiálisis, PreD: Prediálisis.*

**Figura 16. Estado de la ERC en relación con el sexo del receptor.**

## 1.1. Comorbilidad

Las comorbilidades de los pacientes están representadas en la tabla 17. Todos los pacientes presentaban ERCT en el momento del trasplante. El resto de complicaciones derivadas de la DM tuvieron la siguiente proporción en nuestra muestra. La microangiopatía diabética apareció en forma de retinopatía diabética (RD), no proliferativa o proliferativa, en 64 pacientes (94,1%) y 27 pacientes (39,7%) presentaron neuropatía diabética (ND).

En relación con la macroangiopatía diabética, nueve pacientes (13,2%) presentaban síntomas de cardiopatía isquémica (CI), cinco pacientes (7,3%) referían sintomatología de enfermedad arterial periférica (desde claudicación intermitente hasta isquemia grado IV con amputaciones menores) y dos pacientes (2,9%) tuvieron episodios de ACVA (un hematoma talámico agudo y una hemorragia intraparenquimatosa aguda secundaria a HTA).

Otras complicaciones relacionadas con la DM tuvieron la siguiente representación en nuestra muestra: hiperparatiroidismo secundario estuvo presente en 22 pacientes (32,3%), gastroparesia diabética (GD) en 4 pacientes (5,8%), dermatopatía diabética (DD) apareció en 2 pacientes (2,9%), un paciente presentaba glaucoma crónico de ángulo abierto (1,5%) y otro, artropatía de Charcot (1,5%).

Los FRCV modificables se distribuyeron de la siguiente manera: ningún paciente tuvo diagnóstico de DM tipo 2, 57 pacientes (83,8%) presentaban cifras de HTA y 34 individuos (48,6%) fueron diagnosticados de dislipemia.

Las patologías relacionadas con la DM tipo 1, en general patologías de carácter autoinmune, también estuvieron presentes en los pacientes de nuestra muestra. Nueve pacientes (13,2%) estaban diagnosticados de hipotiroidismo (clínico o subclínico), un paciente (1,5%) presentaba vitíligo, al igual que psoriasis, enfermedad celíaca (EC) y síndrome pluriglandular autoinmune (SPA).

Las cardiopatías se han dividido en: cardiopatías estructurales (CE), cardiopatías arrítmicas no estructurales (CANE) y cardiopatía isquémica (CI). Diez pacientes (14,7%) tuvieron cardiopatía estructural, cinco (7,3%) presentaron CANE y nueve (13,2%) CI.

Presentaban trastornos psiquiátricos 7 pacientes (10,2%), siendo la mayoría trastornos del estado de ánimo.

Por último, otras comorbilidades sin relación con las anteriores fueron: hiperuricemia en 5 pacientes (7,3%), epilepsia en dos pacientes (2,9%), síndrome de ovario poliquístico en dos pacientes (SOP) (2,9%), mastitis linfocitaria esclerosante (MLE) en un paciente (1,5%), hiperhomocisteinemia en un paciente (1,5%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un paciente (EPOC) (1,5%) y parálisis facial idiopática en un paciente (1,5%).

**Tabla 17. Comorbilidades de los pacientes**

	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>ERCT</b>	68	100
<b>RD</b>	64	94,1
<b>HTA</b>	57	83,8
<b>DL</b>	34	48,6
<b>ND</b>	27	39,7
<b>HPT2°</b>	22	32,3
<b>CE</b>	10	14,7
<b>CI</b>	9	13,2
<b>Hipotiroidismo</b>	9	13,2
<b>Alteraciones psiquiátricas</b>	7	10,2
<b>Hiperuricemia</b>	5	7,3

<b>CANE</b>	5	7,3
<b>EAP</b>	5	7,3
<b>GD</b>	4	5,8
<b>ACVA</b>	2	2,9
<b>DD</b>	2	2,9
<b>PNA de repetición</b>	2	2,9
<b>Epilepsia</b>	2	2,9
<b>SOP</b>	2	2,9
<b>Hiperprolactinemia</b>	1	1,5
<b>Artropatía de Charcot</b>	1	1,5
<b>EC</b>	1	1,5
<b>Psoriasis</b>	1	1,5
<b>MLE</b>	1	1,5
<b>Trombofilias</b>	1	1,5
<b>Glaucoma crónico</b>	1	1,5
<b>Vitíligo</b>	1	1,5
<b>SPA</b>	1	1,5
<b>EPOC</b>	1	1,5
<b>Parálisis facial</b>	1	1,5

*ACVA: Accidente cerebrovascular agudo, CANE: Cardiopatía arrítmica no estructural, CE: Cardiopatía estructural, CI: Cardiopatía isquémica, DD: Dermatopatía diabética, DL: Dislipemia, EAP: Enfermedad arterial periférica, EC: Enfermedad celiaca, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ERCT: Enfermedad renal crónica terminal, GD: Gastroparesia diabética, HPT2º: Hiperparatiroidismo secundario, HTA: Hipertensión arterial, MLE: Mastitis linfocitaria esclerosante, ND: Neuropatía diabética, PNA de repetición: Pielonefritis aguda de repetición, RD: Retinopatía diabética, SOP: Síndrome de ovario poliquístico, SPA: Síndrome pluriglandular autoinmune.*

## 2. Trasplante de páncreas

---

De los 70 trasplantes de la muestra, 68 fueron tipo SPK (97,1%) y 2 tipo PAK (2,9%). Todos los pacientes fueron incluidos en la lista de espera quirúrgica para el TP de acuerdo a los criterios de selección de receptores explicado anteriormente (véase apartado “Material y Métodos”).

La mediana de tiempo de la lista de espera de trasplante de nuestro programa fue de 188 días en el último año (Rango de 67-361 días). A continuación, se muestra ajustada por los diferentes años en la tabla 18.

**Tabla 18. Tiempo de lista de espera de trasplante pancreático**

<b>Año</b>	<b>Tiempo en días (mediana)</b>	<b>Rango intercuartílico</b>
<b>2018</b>	188	67-361
<b>2017</b>	235	140-323
<b>2016</b>	ND	ND
<b>2015</b>	237	225-396
<b>2014</b>	71	32-149
<b>2013</b>	ND	ND
<b>2012</b>	ND	ND
<b>2011</b>	51	27-118
<b>2010</b>	ND	ND
<b>2009</b>	ND	ND

*ND: No disponible.*



Los pacientes trasplantados y aquellos en la lista de espera quirúrgica (tanto el número total como las nuevas inclusiones) ajustados por millón de población (pmp) se muestran en la tabla 19. Se debe reseñar que el área geográfica asignada a nuestro grupo de trasplante corresponde a la Comunidad Autónoma de Castilla y León desde el año 2009, y a la Comunidad Autónoma de Extremadura desde el año 2012.

**Tabla 19. Pacientes trasplantados y en lista de espera de trasplante pancreático (número total e inclusiones nuevas) de nuestro programa**

<b>Año</b>	<b>LEQ (pmp)</b>	<b>Inclusiones nuevas (pmp)</b>	<b>Trasplantes (pmp)</b>	<b>CCAA</b>
<b>2018</b>	4,6	2,5	2,5	<b>CYL</b>
	4,7	1,9	3,7	<b>EXT</b>
<b>2017</b>	6,9	3,4	2,9	<b>CYL</b>
	6,5	3,7	3,7	<b>EXT</b>
<b>2016</b>	2,0	1,6	1,2	<b>CYL</b>
	3,7	0	1,8	<b>EXT</b>
<b>2015</b>	3,2	1,6	2,4	<b>CYL</b>
	4,6	2,7	0,9	<b>EXT</b>
<b>2014</b>	1,6	4,4	2,4	<b>CYL</b>
	3,6	3,6	2,7	<b>EXT</b>
<b>2013</b>	2,4	1,2	1,2	<b>CYL</b>
	4,5	5,4	5,4	<b>EXT</b>
<b>2012</b>	2,4	3,1	2,7	<b>CYL</b>
	3,6	1,8	0,9	<b>EXT</b>
<b>2011</b>	2,0	3,9	2,3	<b>CYL</b>
	3,6	0,9	0	<b>EXT</b>

<b>2010</b>	ND	3,1	2,7	<b>CYL</b>
	ND	1,8	1,8	<b>EXT</b>
<b>2009</b>	ND	4,7	3,9	<b>CYL</b>
	ND	2,7	2,7	<b>EXT</b>

*CCAA: Comunidad Autónoma, CYL: Castilla y León, EXT: Extremadura, LEQ: Lista de espera quirúrgica, ND: no disponible, pmp: por millón de población.*

El número de pacientes trasplantados por año y región de procedencia se muestra en la tabla 20.

**Tabla 20. Pacientes trasplantados por año y por región de procedencia**

<b>Año</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>Total</b>
<b>CyL</b>	9	6	5	6	3	6	6	3	6	4	54
<b>Ext</b>	0	0	0	0	5	2	0	2	3	3	15
<b>Otra</b>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
(CM)											

*CyL: Castilla y León, Ext: Extremadura, CM: Comunidad de Madrid.*

La cirugía de extracción del donante se realizó por el equipo de TP del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca en 67 ocasiones. Se recibieron 3 injertos procedentes de otros grupos de trasplante (Santander, Córdoba y Barcelona). La mediana de tiempo quirúrgico en la extracción fue de 180 minutos. La cirugía de banco para la preparación del injerto pancreático se realizó siempre en nuestro hospital, con una mediana aproximada de

procedimiento quirúrgico de 140 minutos. El equipo de cirugía de banco estuvo formado por el cirujano senior y uno de los integrantes del equipo de TP. La cirugía del implante se realizó con la participación de tres cirujanos del equipo, con una mediana de tiempo del procedimiento quirúrgico de aproximadamente 150 minutos. Las técnicas quirúrgicas han sido descritas previamente y publicadas por nuestro grupo.

En relación a la solución de preservación utilizada en los injertos, en los primeros 20 TP se utilizó la Solución UW<sup>®</sup>. A partir del trasplante número 21 y hasta la actualidad, se utilizó la solución de Celsior<sup>®</sup> (71,4%) (Tabla 21).

**Tabla 21. Solución de preservación de órganos utilizada**

	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>UW<sup>®</sup></b>	20	28,6
<b>Celsior<sup>®</sup></b>	50	71,4

En todos los pacientes se realizó la derivación de la secreción exocrina mediante el drenaje entérico con anastomosis biplano duodeno-yeyunal a 40-50 cm del ángulo de Treitz. Todos los pacientes se sometieron a drenaje venoso sistémico mediante una anastomosis porto-cava (véase apartado “Material y Métodos”).

La mediana de tiempo de isquemia fría pancreática fue de 11 horas y 50 minutos (Rango de 8 horas y 41 minutos), mientras que la mediana de tiempo de isquemia fría renal fue de 15 horas (Rango de 13 horas y 15 minutos). La mediana de estancia hospitalaria fue de 14 días (Rango de 41 días).

### **3. Trasplante renal**

---

El implante renal se realizó posterior al implante pancreático. El equipo responsable del trasplante renal estuvo formado por especialistas del Servicio de Urología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Dicho equipo ha realizado más de 1.000 trasplantes renales en nuestro centro.

El procedimiento resumido de trasplante renal queda descrito en el apartado “Material y Métodos”.

En los primeros SPK se realizó un abordaje mediante una incisión de Gibson. Sin embargo, a partir del trasplante número 25 y hasta la actualidad, el acceso a través de la laparotomía media ha sido el seleccionado. Todos los injertos renales se colocaron en la fosa ilíaca izquierda. La ureteroneocistostomía se llevó a cabo mediante la técnica de Politano-Leadbetter en los primeros 22 pacientes. La técnica de Lich-Gregoir ha sido utilizada en los trasplantes siguientes.

### **4. Régimen inmunosupresor**

---

El régimen utilizado para la inmunosupresión, bien sea la terapia de inducción o la terapia de mantenimiento, queda detallado en el apartado “Material y Métodos”.

En relación con la terapia de inducción, todos los pacientes de nuestra muestra recibieron un protocolo de inmunosupresión basado en timoglobulina asociada a tratamiento esteroideo. En un paciente hubo que realizar una

sustitución de la timoglobulina por basiliximab debido a la aparición de una trombopenia refractaria.

En relación con el tratamiento de mantenimiento, todos los pacientes recibieron inicialmente, de acuerdo al protocolo redactado previamente, un inhibidor de la calcineurina (tacrólimus en todos los casos), un antimetabolito (MMF en todos los casos) y tratamiento esteroideo.

Los cambios de fármacos de la terapia de mantenimiento se citan a continuación y se explican más adelante en el apartado “Complicaciones médicas”. En nueve pacientes (12,85%) se sustituyó el MMF por azatioprina. En 5 pacientes (7,1%) se sustituyó la marca comercial del MMF (Myfortic®) por la marca comercial Cellcept®. Se utilizó una molécula inhibidora de mTOR (everólimus) en un solo paciente (1,4%), sustituyendo al MMF.

En el momento de finalización del estudio, el porcentaje de pacientes que mantenían tratamiento esteroideo fue del 62,85% (44 pacientes).

## **5. Complicaciones postoperatorias**

En relación con las complicaciones postoperatorias, estas se dividieron en nuestro estudio en: complicaciones médicas, complicaciones quirúrgicas en relación con el TP y complicaciones quirúrgicas urológicas (véase apartado “Material y Métodos”).

Un 67,1% de los pacientes sometidos a TP presentaron una o varias complicaciones médicas. Un 45,7% de los pacientes presentaron complicaciones quirúrgicas en relación con el TP y las complicaciones

quirúrgicas del trasplante renal aparecieron en el 34,3% de los pacientes (Tabla 22).

**Tabla 22. Número de pacientes con complicaciones postoperatorias**

	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
<b>Complicaciones médicas</b>	47	67,1
<b>Complicaciones quirúrgicas del TP</b>	32	45,7
<b>Complicaciones urológicas</b>	24	34,3

*TP: Trasplante de páncreas.*

No hubo diferencias significativas entre el sexo de los pacientes y la frecuencia de complicaciones médicas ( $P = 0,960$ ) ni complicaciones urológicas ( $P = 0,921$ ). Sin embargo, los pacientes masculinos tuvieron una tasa de complicaciones quirúrgicas relacionadas con el TP superior a los pacientes femeninos ( $P = 0,02$ ).

No se encontraron diferencias entre el estado de la ERCT (tipo de diálisis) y la presencia de complicaciones médicas ( $P = 0,484$ ), complicaciones quirúrgicas relacionadas con el TP ( $P = 0,499$ ) y complicaciones urológicas ( $P = 0,344$ ).

## **5.1. Complicaciones médicas**

Los diferentes tipos de complicaciones médicas quedan reflejados en las tablas 23 y 24.

**Tabla 23. Tipos de complicaciones médicas no infecciosas**

	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Anemia</b>	3	4,3
<b>Leucopenia</b>	11	15,7
<b>Trombopenia</b>	7	10
<b>Hipoacusia NS</b>	1	1,4
<b>Hipocalcemia</b>	1	1,4
<b>Hipercalcemia</b>	1	1,4
<b>Hiperpotasemia por HAHR</b>	1	1,4
<b>TVP</b>	1	1,4
<b>Diarrea por IS</b>	14	20
<b>Nefrotoxicidad por IS</b>	4	5,7
<b>Insuficiencia respiratoria aguda</b>	3	4,3
<b>PCR</b>	1	1,4
<b>Alteraciones psiquiátricas</b>	5	7,1
<b>Reacción alérgica medicamentosa</b>	1	1,4
<b>CIS cérvix</b>	1	1,4
<b>Arritmia</b>	1	1,4
<b>Traqueotomía</b>	1	1,4
<b>CVVE</b>	1	1,4
<b>Rechazo renal agudo</b>	2	2,9
<b>Papiloma urotelial</b>	1	1,4

*ATB: antibiótico, CIS: Carcinoma in situ, HAHR: Hiperaldosteronismo hiporreninémico, Hipoacusia NS: Hipoacusia neurosensorial, IS: Inmunosupresores, PCR: Parada cardiorrespiratoria, TVP: Trombosis venosa profunda.*

**Tabla 24. Tipos de complicaciones médicas infecciosas**

	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Meningoencefalitis</b>	1	1,4
<b>Bacteriemia</b>	3	4,3
<b>ITU</b>	4	5,7
<b>Infección del catéter</b>	8	11,4
<b>Neumonía nosocomial</b>	1	1,4
<b>Gripe A</b>	1	1,4
<b>Condilomatosis uretral</b>	1	1,4
<b>Infección invasiva por CMV</b>	4	5,7
<b>Diarrea por <i>C. Difficile</i></b>	2	2,9
<b>Diarrea por <i>G. Lamblia</i></b>	1	1,4
<b>Infección por BK</b>	1	1,4
<b>CVVE</b>	1	1,4

*BK: Poliomavirus BK, C. Difficile: Clostridium Difficile, CMV: Citomegalovirus, CVVE: Condilomatosis vulvovaginal extensa, G. Lamblia: Giardia Lamblia, ITU: Infección del tracto urinario.*

### **5.1.1. Citopenias**

---

Las citopenias significativas que provocaron la modificación o sustitución del tratamiento inmunosupresor ocurrieron en el 25,7% de los pacientes: 3 pacientes presentaron anemia, 11 pacientes leucopenia y 7 pacientes trombopenia. Únicamente se han recogido las citopenias secundarias a tratamiento farmacológicos. La anemia ferropénica como consecuencia del sangrado (agudo o crónico) no se ha contabilizado como complicación médica.



En la mayoría de los pacientes se ajustó nuevamente la dosis de los fármacos inmunosupresores sin necesidad de sustitución farmacológica. Un paciente precisó la sustitución de timoglobulina por baxiliximab como consecuencia de una trombopenia persistente. Un paciente necesitó tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis debido a una anemia persistente. Otro paciente precisó la sustitución de MMF por un inhibidor de la molécula mTOR (Everólimus) como consecuencia de una leucopenia y trombopenia refractarias.

### **5.1.2. Infecciones**

---

Las infecciones postoperatorias en el paciente trasplantado aparecieron en el 30% de los individuos. La mayor parte fueron infecciones relacionadas con catéteres (sondas vesicales, vías centrales, vías periféricas, etc.), apareciendo en 8 pacientes (11,42%). Las infecciones de los accesos venosos centrales aparecieron en 3 pacientes y el tratamiento consistió en la retirada del catéter central y antibioterapia frente a gérmenes gram positivos. En nuestros casos se utilizaron fármacos del grupo de las oxazolidinonas (Vancomicina).

Las infecciones relacionadas con sondajes vesicales aparecieron en 5 pacientes (7,1%), siendo tratados en 4 de ellos con retirada del mismo y administración de quinolonas (Ciprofloxacino). Un paciente presentó al año post-trasplante, tras una uretroscopia electiva para el tratamiento de condilomas intrauretrales que precisó sondaje vesical, un cuadro de fiebre elevada y malestar general con mala respuesta a tratamiento con cefalosporinas de segunda generación (Cefuroxima). Se decidió ingreso del paciente para control del cuadro clínico mediante tratamiento sintomático y antibioterapia con

ureidopenicilina asociada a inhibidor de betalactamasa (Piperacilina-Tazobactam). Tras 5 días de ingreso, mejoría del cuadro clínico y urocultivos negativos, fue dado de alta sin antibioterapia empírica.

La infección invasiva por CMV apareció en 4 pacientes (5,7%), presentándose con diferentes cuadros clínicos; hepatitis, colitis, neumonía y encefalitis.

Un paciente presentó, al noveno mes post-trasplante y durante el seguimiento ambulatorio por el Servicio de Nefrología, un aumento de las enzimas de citolisis hepáticas asociado a un elevado número de copias de CMV, por lo que se ingresó con el diagnóstico de hepatitis por CMV. Se instauró tratamiento con antivirales (Ganciclovir), presentando buena evolución clínica y siendo dado de alta al 21 día de hospitalización.

Un paciente presentó, durante el segundo año post-trasplante, un episodio de malestar general, tos con expectoración no purulenta y disnea. Se aisló un número de copias elevadas de CMV y se decidió ingreso con el diagnóstico de neumonitis por CMV. Se comenzó tratamiento con antivirales (Ganciclovir) y carbapenémicos (Meropenem), siendo dado de alta tras 11 días del ingreso con antivirales durante 21 días (Valganciclovir).

Otro paciente presentó un episodio de hemorragia digestiva baja con necesidad de ingreso y transfusión sanguínea al año y medio del trasplante. Se diagnosticó de hemorragia digestiva baja secundaria a infección por CMV y se instauró tratamiento antiviral (Ganciclovir), siendo dado de alta a los 10 días del ingreso.

El último paciente presentó durante el ingreso por una obstrucción intestinal al quinto mes post-trasplante, un cuadro de agitación y alucinaciones con

pruebas radiológicas y estudio de LCR sin hallazgos, asociado a serología de CMV positiva. Se instauró tratamiento con Valganciclovir, siendo dado de alta al onceavo día desde el ingreso. Los diferentes cuadros de infección invasiva por CMV se muestran en la tabla 25.

**Tabla 25. Infecciones invasivas por CMV**

<b>Caso</b>	<b>Cuadro clínico</b>	<b>Cronología</b>	<b>Tratamiento</b>
<b>Caso 1</b>	Hepatitis	9° mes post-tx	Ganciclovir
<b>Caso 2</b>	Neumonía	2° año post-tx	Ganciclovir + Meropenem
<b>Caso 3</b>	Colitis	1° año post-tx	Ganciclovir
<b>Caso 4</b>	Encefalitis	5° mes post-tx	Valganciclovir

*Post-tx: post-trasplante.*

La infección del tracto urinario (ITU) no asociada a catéter apareció en 4 pacientes (5,7%). Un paciente tuvo una ITU al segundo mes post-trasplante, durante el ingreso para el tratamiento de una ISQ. Se realizó un urocultivo con aislamiento de *P. Aeruginosa* y *Micrococcus ssp.* administrando antibioterapia con oxazolidinonas (Linezolid) y Fosfomicina, con buena evolución clínica.

Otro paciente presentó al 6° mes post-trasplante un cuadro de fiebre elevada y cefalea, dada la sospecha de posible foco urinario se ingresó para tratamiento empírico con carbapenémicos (Meropenem) y oxazolidinonas (Vancomicina). En el urocultivo posterior se aisló *E. Coli* sensible a Fosfomicina. Dada la buena evolución clínica y analítica se decidió alta al 6° día del ingreso con tratamiento antibiótico dirigido según cultivos durante dos días adicionales.

Otro paciente presentó, al año post-trasplante, un cuadro de ITU durante un ingreso hospitalario que precisó tratamiento con quinolonas (Ciprofloxacino).

Por último, un paciente en el primer mes post-trasplante presentó un cuadro de clínico de fiebre elevada y malestar general. Ingresó con tratamiento empírico mediante quinolonas (Ciprofloxacino). Dada la mala evolución se aumentó el espectro antibiótico mediante el uso de carbepenémicos (Meropenem) y oxazolidinonas (Linezolid). El urocultivo aisló un *E. Cloacae* sensible a Amoxicilina-Ácido Clavulánico. Fue dado de alta al 6º día del ingreso con antibioterapia dirigida durante 1 semana adicional. La descripción de las ITU, el resultado de los urocultivos y el tratamiento empleado se expresan en la tabla 26.

**Tabla 26. Representación de las ITU en nuestra muestra**

<b>Tipo de ITU</b>	<b>Cronología</b>	<b>ATB empírica</b>	<b>Urocultivo</b>
<b>No asociada a catéter</b>			
Caso 1	1 mes post-tx	Meropenem+Linezolid	<i>E. Cloacae</i>
Caso 2	2 mes post-tx	Linezolid+Fosfomicina	<i>P. Aeruginosa</i> y <i>Micrococcus ssp.</i>
Caso 3	6 mes post-tx	Meropenem+Vancomicina	<i>E. Coli</i>
Caso 4	1 año post-tx	Ciprofloxacino	Negativo
<b>Asociada a catéter</b>			
Caso 1	1 mes post-tx	Ciprofloxacino	Negativo
Caso 2	1 mes post-tx	Ciprofloxacino	Negativo
Caso 3	1 mes post-tx	Ciprofloxacino	Negativo
Caso 4	1 mes post-tx	Ciprofloxacino	Negativo
Caso 5	1 año post-tx	Piperacilina Tazobactam	Negativo

*ATB: Antibioterapia, ITU: Infección del tracto urinario, Post-tx: Post-trasplante.*

La bacteriemia, corroborada con hemocultivos, apareció en 3 pacientes (4,3%). Un paciente presentó al tercer mes post-trasplante, un cuadro febril asociado a malestar general con hemocultivos positivos para *P. Aeruginosa*. Se ingresó al paciente para administración de tratamiento antibiótico intravenoso dirigido con carbapenémicos (Meropenem), presentando una evolución favorable.

Otro paciente presentó un hemocultivo positivo para *K. Oxytoca* sensible a Amoxicilina-Ácido Clavulánico durante el ingreso por una ITU no asociada a catéter. Tuvo un buen control del foco infeccioso y fue dado de alta al sexto día del ingreso.

El último paciente tuvo un cuadro de bacteriemia sintomática secundaria a infección por *P. Aeruginosa* con buena respuesta a tratamiento antibiótico con ureidopenicilinas asociada a inhibidor de betalactamasas (Piperacilina-Tazobactam). Los microorganismos aislados en el hemocultivo y el tratamiento antibiótico se muestran en la tabla 27.

**Tabla 27. Bacteriemias asociadas a catéter**

	<b>Hemocultivos</b>	<b>Tratamiento</b>
<b>Caso 1</b>	<i>P. Aeruginosa</i>	Meropenem
<b>Caso 2</b>	<i>P. Aeruginosa</i>	Piperacilina-Tazobactam
<b>Caso 3</b>	<i>K. Oxytoca</i>	Amoxicilina-A. Clavulánico

*K. Oxytoca*: *Klebsiella Oxytoca*, *P. Aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*.

Otras infecciones menos frecuentes fueron: diarrea secundaria a infección por *C. Difficile* en dos pacientes (2,9%), gripe A en un paciente (1,4%), diarrea secundaria a infección parasitaria por *G. Lamblia* en un paciente (1,4%), neumonía nosocomial en un paciente (1,4%), infección del injerto renal por Poliomavirus BK en un paciente (1,4%), meningoencefalitis no filiada en un paciente (1,4%), condilomatosis vulvovaginal extensa en un paciente (1,4%) y condilomatosis uretral secundaria a infección por virus del papiloma humano (VPH) en un paciente (1,4%). Veamos dichas infecciones de forma detallada:

La diarrea por *C. Difficile* se diagnosticó en dos pacientes mediante coprocultivo, aislando la toxina del microorganismo. En un paciente durante el ingreso inicial del TP y en el otro paciente durante el ingreso por una colección intraabdominal al año del trasplante. Se instauró en ambos casos tratamiento con Metronidazol por vía oral con buena respuesta.

Un paciente presentó un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección viral por el virus de la Gripe A al tercer día postoperatorio, con buena respuesta al tratamiento médico. Dicho caso fue publicado por nuestro grupo de trasplante (103).

Un paciente presentó al quinto día post-trasplante un cuadro diarreico con resultados positivos del coprocultivo para *G. Lamblia* sensible a Metronidazol. Se administró tratamiento antibiótico dirigido durante 5 días, con buena respuesta clínica.

Un paciente presentó un cuadro febril asociado a disnea durante el postoperatorio inmediato y un patrón nodular compatible con neumonía basal izquierda en la radiografía de tórax. Se administró tratamiento antibiótico empírico con buena evolución.

Un paciente presentó una infección vírica por poliomavirus BK un año posterior al trasplante, con desarrollo de nefritis túbulo intersticial y pérdida del injerto renal. Pendiente de retrasplante en la actualidad.

Un paciente presentó un cuadro de meningoencefalitis aguda en el postoperatorio inmediato de etiología no filiada con buena respuesta al tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro y antifúngicos.

Una paciente presentó un cuadro de condilomatosis vulvovaginal extensa un año posterior al trasplante. Requirió valoración y tratamiento por el Servicio de Ginecología y Obstetricia, mediante exéresis quirúrgica y tratamiento con láser, con buena evolución posterior.

Un paciente presentó un año posterior al trasplante lesiones exofíticas endouretrales compatibles con condilomas, que requirieron uretroscopia y exéresis de las mismas.

Se han clasificado las infecciones de nuestro grupo de TP según su cronología y se exponen en la tabla 28.

**Tabla 28. Clasificación cronológica de las infecciones**

Periodo cronológico	Infección	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
<b>&lt;1 mes post-tx</b>	Infección vía central	3	4,2
	Infección vía periférica	1	1,4
	ITU asociada a catéter	4	5,7
	ITU no asociada a catéter	1	1,4
	Bacteriemia	2	2,8
	Infección <i>C. Difficile</i>	1	1,4
	Infección por Gripe A	1	1,4
	Infección por <i>G. Lamblia</i>	1	1,4
	Neumonía nosocomial	1	1,4
	Meningoencefalitis no filiada	1	1,4
	ISQ	3	4,2
IIA	10	14	
<b>1-6 mes post-tx</b>	Infección invasiva por CMV	1	1,4
	ITU no asociada a catéter	2	2,8
	Bacteriemia	1	1,4
	IIA	3	4,2
<b>6 mes post-tx</b>	ITU asociado a catéter	1	1,4
	Infección invasiva por CMV	3	4,2
	ITU no asociada a catéter	1	1,4
	Infección por <i>C. Difficile</i>	1	1,4
	Infección por poliovirus BK	1	1,4
	CVVE	1	1,4
	Condilomatosis uretral	1	1,4

*C. Difficile: Clostridium Difficile, CMV: Citomegalovirus, CVVE: Condilomatosis vulvovaginal extensa, G. Lamblia: Giardia Lamblia, IIA: Infección intraabdominal, ITU: Infección del tracto urinario, post-tx: post-trasplante.*



### **5.1.3. Toxicidad por fármacos inmunosupresores**

---

La toxicidad por fármacos inmunosupresores se desarrolló en forma de diarrea en 14 pacientes (20%) y de nefrotoxicidad en 4 pacientes (5,7%). La diarrea estuvo relacionada con el MMF en todos los pacientes, precisando tratamiento sintomático, ajuste de la posología o cambio farmacológico. En nueve pacientes, se realizó una sustitución del MMF por azatioprina como consecuencia de los efectos adversos gastrointestinales. En 5 pacientes (7,1%), se sustituyó la fórmula de MMF (Myfortic® por Cellcept®) por la presencia de clínica digestiva.

La nefrotoxicidad estuvo relacionada con la administración de tacrólimus, precisando la disminución de la dosis en todos los pacientes.

### **5.1.4. Neoplasias**

---

Por otra parte, el desarrollo de neoplasias fue infrecuente (2,9%): una paciente desarrolló un carcinoma de cérvix in situ (CIS) que precisó tratamiento mediante conización quirúrgica por parte del Servicio de Ginecología y Obstetricia sin tratamiento adyuvante, y otro paciente desarrolló un papiloma urotelial vesical que precisó resección transuretral (RTU) e instilación intravesical de mitomicina C por parte del Servicio de Urología.

### **5.1.5. Otras complicaciones**

---

El rechazo agudo renal (con biopsia renal positiva) apareció en 2 pacientes (2,9%), teniendo buena respuesta al tratamiento esteroideo. En 3 pacientes (4,3%) aparecieron alteraciones electrolíticas que precisaron tratamiento dirigido: un caso de hipocalcemia, un caso de hipercalcemia y un caso de hiperpotasemia por hiperaldosteronismo hiporreninémico.

Las alteraciones psiquiátricas aparecieron en 5 pacientes (7,1%) y tuvieron un espectro variado (síndrome depresivo, síndrome confusional y síndrome ansioso). La insuficiencia respiratoria aguda apareció en 3 pacientes (4,3%). Un paciente presentó un distrés respiratorio secundario a la administración de ATG, que precisó cambio de la timoglobulina por basiliximab. Otro paciente tuvo una insuficiencia respiratoria aguda secundaria a una atelectasia, precisando ventilación mecánica invasiva. Por último, un paciente presentó una insuficiencia respiratoria aguda en el despertar anestésico que precisó la realización de una traqueotomía.

Otras complicaciones médicas fueron: un cuadro de hipoacusia neurosensorial que mejoró con el tratamiento esteroideo en un paciente, un cuadro de trombosis venosa profunda (TVP) del miembro superior en relación con el catéter venoso [que precisó tratamiento mediante anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM)] y un cuadro de fibrilación auricular rápida que precisó tratamiento con amiodarona. Un paciente tuvo una PCR no reanimable con una posterior autopsia que no logró encontrar la causa de la muerte.

## 5.2. Complicaciones quirúrgicas del trasplante de páncreas

Las complicaciones quirúrgicas en relación con el TP quedan reflejadas en la tabla 29. Se han agrupado dichas complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo (Tabla 30).

**Tabla 29. Tipos de complicaciones quirúrgicas en relación con el TP**

	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Intolerancia al material de sutura</b>	1	1,4
<b>Hematoma de la herida quirúrgica</b>	2	2,9
<b>ISQ</b>	6	8,6
<b>Pancreatitis del injerto</b>	3	4,3
<b>Fístula pancreática</b>	6	8,6
<b>Trombosis venosa del injerto</b>	1	1,4
<b>Trombosis arterial del injerto</b>	1	1,4
<b>Hemoperitoneo</b>	3	4,3
<b>Absceso intraabdominal</b>	3	4,3
<b>Colección peripancreática</b>	6	8,6
<b>Fístula entérica</b>	2	2,9
<b>Obstrucción intestinal</b>	9	12,9
<b>Íleo paralítico prolongado</b>	10	14,3
<b>Pseudoaneurisma del injerto</b>	1	1,4
<b>Hemoperitoneo</b>	1	1,4
<b>Drenaje purulento o cultivos positivos</b>	7	10

*ISQ: Infección del sitio quirúrgico.*

**Tabla 30. Complicaciones en relación con el TP agrupadas según la clasificación de Clavien-Dindo**

<b>Grado</b>	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>I</b>	22	35,48
<b>II</b>	17	27,41
<b>IIIa</b>	3	4,8
<b>IIIb</b>	19	30,65
<b>IVa</b>	1	1,6
<b>IVb</b>	0	0
<b>V</b>	0	0

### **5.2.1. Obstrucción intestinal**

---

La obstrucción intestinal fue una de las complicaciones postoperatorias más frecuentes (12,9%). De los 9 pacientes con el cuadro clínico de obstrucción, 3 fueron tratados con medidas conservadoras (dieta absoluta, mantenimiento de SNG, sueroterapia y, en casos seleccionados, administración de Gastrografin®) y 6 pacientes necesitaron tratamiento quirúrgico mediante laparotomía iterativa. Ningún paciente precisó de resecciones intestinales para resolver la obstrucción.

El tiempo de aparición de la obstrucción intestinal fue generalmente inferior a 3 meses: un paciente presentó un cuadro de oclusión adherencial a los 5 años de la cirugía, mientras que el resto de pacientes presentaron la sintomatología en los 3 primeros meses post-trasplante.

### **5.2.1.1. Cirugía por obstrucción intestinal**

---

Un paciente presentó un cuadro de obstrucción intestinal en el primer mes postoperatorio secundario a una hernia interna de asas intestinales, provocada por una brida entre el intestino delgado y el ojal de la arteria del injerto pancreático. Requirió cirugía con adhesiolisis y reposición de las asas intestinales.

Otro paciente presentó a los dos meses del trasplante un cuadro clínico compatible con obstrucción intestinal refractario a tratamiento conservador. Se realizó cirugía, observándose una brida ileo-ileal que provocaba un compromiso mecánico del intestino. Se realizó una sección de la misma.

Dos pacientes presentaron obstrucción intestinal secundaria a volvulaciones. Uno presentaba una torsión del mesenterio a través del ojal limitado por la raíz mesentérica y la anastomosis digestiva del injerto pancreático. Otro presentaba una volvulación del intestino delgado a través de la anastomosis duodeno-yeyunal del injerto. En ambos casos se realizó una devolvulación y orientación de las asas intestinales.

Otro paciente presentó una obstrucción intestinal como consecuencia de una brida entre el epiplón mayor y el injerto pancreático, condicionando una obstrucción a nivel del íleon terminal. Se realizó una liberación de dicha adherencia.

El último paciente intervenido por obstrucción intestinal presentaba una hernia interna a través del ojal entre la anastomosis duodeno-yeyunal y el retroperitoneo. Se realizó una reducción herniaria. Los eventos de obstrucción intestinal, etiología, tratamiento y cronología se muestran en la tabla 31.

**Tabla 31. Cuadros de obstrucción intestinal**

<b>Caso</b>	<b>Cronología</b>	<b>Etiología</b>	<b>Tratamiento</b>
<b>Caso 1</b>	Primer mes P.O.	Hernia interna	Reintervención
<b>Caso 2</b>	Segundo mes P.O.	Brida	Reintervención
<b>Caso 3</b>	Primer mes P.O.	Volvulación	Reintervención
<b>Caso 4</b>	Primer mes P.O.	Volvulación	Reintervención
<b>Caso 5</b>	Segundo mes P.O.	Brida	Reintervención
<b>Caso 6</b>	Segundo mes P.O.	Hernia interna	Reintervención
<b>Caso 7</b>	Tercer mes P.O.	Síndrome adherencial	Conservador
<b>Caso 8</b>	5º año P.O.	Síndrome adherencial	Conservador
<b>Caso 9</b>	2º mes P.O.	Síndrome adherencial	Conservador

*P.O.: Postoperatorio.*

### **5.2.2. Íleo paralítico**

---

El íleo paralítico prolongado (ausencia de tránsito intestinal o necesidad de mantenimiento de la SNG superior a 4-5 días) apareció en 10 pacientes (14,3% de las complicaciones quirúrgicas). El tratamiento del íleo paralítico fue conservador en todos los pacientes.

### **5.2.3. Fístula pancreática**

---

La fístula pancreática (sospechada por un cuadro clínico de dolor abdominal, fiebre, aumento de los reactantes de fase aguda, cifras elevadas de amilasa en drenajes intraabdominales, y confirmada mediante pruebas de imagen) supuso el 8,6% de todas las complicaciones quirúrgicas, apareciendo

en 6 pacientes. En la mayoría, fueron fístulas de bajo débito y autolimitadas con tratamiento conservador (dieta absoluta, nutrición parenteral y octreótide).

Un paciente presentó cuadros de abscesos subcutáneos de repetición secundarios a fístula pancreática, por lo que realizó un tratamiento quirúrgico mediante drenaje y fistulectomía. Las características de las fístulas pancreáticas postoperatorias de nuestra muestra se recogen en la tabla 32.

**Tabla 32. Fístulas pancreáticas postoperatorias**

<b>Casos</b>	<b>Grado*</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Función del injerto</b>
<b>Caso 1</b>	B	Dieta 0 + NP + Octr	SI
<b>Caso 2</b>	B	Dieta 0 + NP + Octr	SI
<b>Caso 3</b>	B	Dieta 0 + NP + Octr	SI
<b>Caso 4</b>	B	Dieta 0 + NP + Octr	SI
<b>Caso 5</b>	B	Dieta 0 + NP + Octr	SI
<b>Caso 6</b>	C	Drenaje y fistulectomía	SI

*NP: Nutrición parenteral, Octr: Octreotide.*

\*Clasificación de fístula pancreática según el ISGPF (104).

#### **5.2.4. Colecciones peripancreáticas**

En 6 pacientes (8,6%) aparecieron colecciones peripancreáticas. Estas se resolvieron de manera conservadora, con procedimientos percutáneos o mediante cirugía, dependiendo de cada caso.

En un paciente, las colecciones peripancreáticas fueron secundarias a un cuadro de peripancreatitis del injerto que precisó tratamiento quirúrgico. Posteriormente desarrolló sintomatología secundaria a colecciones peripancreáticas infectadas (fiebre elevada y molestias abdominales inespecíficas) a los 3 y 7 meses. En el primer caso se resolvió con tratamiento antibioterápico de amplio espectro, mientras que en el segundo caso se necesitó de drenaje percutáneo por la Unidad de Radiología Intervencionista del Servicio de Radiodiagnóstico.

Otro paciente presentó un cuadro de fiebre elevada al segundo mes post-trasplante asociado a la aparición de colecciones peripancreáticas. Se realizó un drenaje percutáneo y tratamiento antibiótico de amplio espectro.

Un paciente presentó una colección peripancreática que se intentó drenar de manera percutánea. Sin embargo, empeoró la sintomatología siendo necesaria una laparotomía iterativa y un drenaje de la colección asociado a terapia antimicrobiana de amplio espectro.

En el resto de los pacientes, el tratamiento se basó en medidas conservadoras.

### **5.2.5. Drenaje purulento**

---

El drenaje purulento a través de los drenajes intraabdominales o la microbiología positiva del cultivo de los mismos apareció en 7 pacientes (10%). En dichos pacientes se mantuvo el drenaje intraabdominal y se comenzó con terapia antimicrobiana dirigida según antibiograma, retirándose el drenaje intraabdominal y el tratamiento antibiótico según la evolución de los pacientes.



### **5.2.6. Infección del sitio quirúrgico**

---

La infección del sitio quirúrgico (ISQ) se presentó en 6 pacientes (8,6%) y todas fueron del tipo superficial, sin afectación de los planos profundos. Se trataron con apertura cutánea, drenaje, lavado y posteriores curas diarias. Adicionalmente, se les asoció cobertura antibiótica dado el tratamiento inmunosupresor que reciben estos pacientes.

### **5.2.7. Abscesos intraabdominales**

---

Los abscesos intraabdominales (4,3%) situados a distancia del injerto pancreático aparecieron en 3 pacientes y se trataron mediante técnicas de radiología intervencionista y antibioterapia (aquellos abscesos con un tamaño superior a 4-5 cm y con una localización adecuada para la técnica radiológica).

Los abscesos de menor tamaño o con una localización de difícil acceso al drenaje percutáneo se manejaron únicamente con terapia antimicrobiana. Ningún paciente precisó tratamiento quirúrgico por esta complicación.

### **5.2.8. Pancreatitis del injerto**

---

En tres pacientes se desarrolló pancreatitis del injerto (4,3%). Fueron sospechadas por un cuadro clínico similar al de fistula pancreática y confirmadas por pruebas radiológicas. Todas necesitaron una intervención quirúrgica urgente.

Un paciente presentó, una vez dado de alta pero dentro del primer mes post-trasplante, un cuadro de sepsis con signos de irritación peritoneal, presencia de

líquido libre intraperitoneal y zonas de necrosis grasa peri-pancreáticas en las pruebas de imagen. Se realizó una laparotomía iterativa observando una peripancreatitis aguda difusa con necrosis superficial de las zonas de infiltración grasa. Se realizó una necrosectomía, lavado, colocación de drenajes y un laparostoma según una modificación de la técnica de Barker. 36 horas después se completó la necrosectomía y el lavado, asociando un cierre definitivo de la pared abdominal. El paciente presentó buena evolución postoperatoria y mantiene, diez años después, una función completa del injerto.

Otro paciente presentó al 14º día post-trasplante, un cuadro de distensión abdominal, signos de peritonismo y aumento de los reactantes de fase aguda. Con la sospecha de pancreatitis del injerto se realizó una cirugía urgente. Se evidenció una pancreatitis aguda necrohemorrágica del injerto y se realizó una necrosectomía y lavado del injerto. Dicho paciente necesitó una posterior intervención quirúrgica al mes del trasplante por un cuadro similar, evidenciándose una necrosis parcial de la cabeza y cuello pancreático. Se realizó un procedimiento quirúrgico análogo al anterior, con buena evolución del paciente y del injerto. Presentó buena función del injerto hasta el fallecimiento del paciente a los 2 años del trasplante a causa de una insuficiencia respiratoria refractaria.

El último paciente presentó una pancreatitis edematosa que precisó una laparotomía de urgencia, lavado, desbridamiento y colocación de drenajes intraabdominales, con buena evolución posterior y función completa del injerto. Los diferentes casos de pancreatitis se muestran en la tabla 33.

**Tabla 33. Pancreatitis del injerto**

<b>Casos</b>	<b>Cronología</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Hallazgos</b>	<b>Función del injerto</b>
<b>Caso 1</b>	Primer mes	Cirugía	Peripancreatitis aguda difusa con necrosis superficial	Completa
<b>Caso 2</b>	Primer mes	Cirugía	Pancreatitis necrohemorrágica	Completa
<b>Caso 3</b>	Primer mes	Cirugía	Pancreatitis edematosa	Completa

### **5.2.9. Trombosis del injerto**

Las trombosis del injerto, tanto arteriales como venosas, supusieron un 2,9% de las complicaciones postoperatorias, apareciendo en dos pacientes. Se sospecharon por un cuadro clínico de dolor en la zona del implante, hiperglucemia y aumento de los requerimientos insulínicos. La confirmación se realizó mediante pruebas radiológicas.

En el primer caso se trataba de un paciente que presentó, en el primer mes post-trasplante, un cuadro clínico compatible con trombosis del injerto. El angio-TC mostró una trombosis de las ramas arteriales del injerto pancreático sin drenaje portal evidente. Ante dichos hallazgos se realizó laparotomía urgente que evidenció una necrosis del injerto y se procedió a una trasplantectomía. En la actualidad se encuentra retrasplantado y con función completa del injerto.

Un paciente presentó, al decimosexto día postoperatorio, un aumento brusco de la glucemia con necesidad de tratamiento insulínico. Se realizó un angio-TC donde se apreció un déficit de la vascularización del injerto. Ante dichos hallazgos se realizó una angiografía, confirmando la presencia de una trombosis venosa. Se comenzó un tratamiento anticoagulante, observándose una mejoría de las cifras de glucemia. El angio-TC de control mostró una vascularización completa del injerto. El paciente fue dado de alta con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y actualmente presenta una buena perfusión y función completa del injerto.

### **5.2.10. Episodios hemorrágicos**

---

Dos pacientes presentaron un hematoma no infectado de la herida quirúrgica (2,9%) que se trataron de forma conservadora.

Tuvimos tres casos de hemorragia (4,3%). Un paciente presentó, a las 16 horas del trasplante, una hemorragia intraabdominal con exteriorización a través de los drenajes intraperitoneales y perirrenal. Se realizó una cirugía de urgencia, evidenciándose un sangrado difuso sin filiación de la causa principal. Se efectuó un drenaje, lavado de la cavidad y recolocación de drenajes. El paciente presentó posteriormente una evolución favorable y ambos injertos son funcionantes en la actualidad.

El segundo caso presentó una hemorragia a nivel de la anastomosis vascular arterial del injerto pancreático (una pequeña rama colateral de la que se desprendió la ligadura efectuada en el banco) que requirió hemostasia y lavado. Dicho paciente es el mencionado anteriormente, que requirió varias

intervenciones quirúrgicas y una exclusión de la anastomosis entérica. Actualmente presenta buena función de ambos injertos.

El último paciente presentó un shock hemorrágico secundario a la rotura de un pseudoaneurisma del injerto pancreático que requirió una trasplantectomía urgente.

### **5.2.11. Otras complicaciones**

---

Otras complicaciones menos frecuentes fueron; intolerancia al material de sutura (1,4%), fístula entérica de bajo débito (1,4%), pseudoaneurisma del injerto pancreático (1,4%) y hemorragia digestiva baja a nivel de la anastomosis enteral (1,4%).

La intolerancia al material de sutura se presentó en forma de secreción seropurulenta continua a nivel del tercio inferior de la cicatriz de laparotomía. Se realizó una exéresis en bloque y cierre primario de la pared abdominal. La anatomía patológica confirmó la presencia de una intensa inflamación aguda y crónica en torno a un trayecto epitelial fistuloso.

La fístula entérica se diagnosticó en dos pacientes (2,9%). Un paciente presentó un cuadro de dolor abdominal con signos de irritación peritoneal al cuarto día postoperatorio, motivo por el cual se decidió una cirugía urgente. Tras la realización de una laparotomía media iterativa se evidenció líquido intraperitoneal de características biliosas, sin observarse punto de fístula ni de perforación intestinal. Trece días después presentó un cuadro compatible con shock hemorrágico precisando nueva cirugía urgente, con hemostasia de una

rama colateral del injerto vascular. Nuevamente no se observó ninguna fistula. Tres días después de la última cirugía, comenzó con un cuadro de dolor abdominal y peritonismo asociado a salida de líquido bilioso a través de los drenajes intraabdominales.

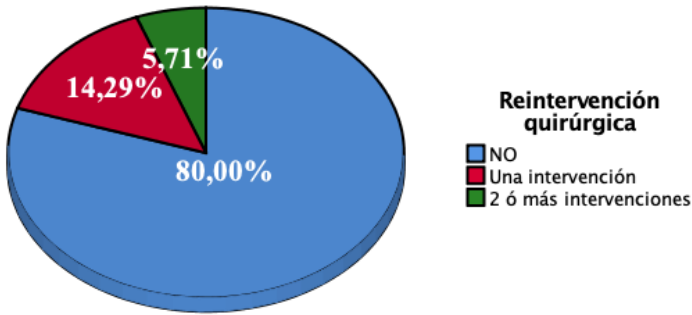
Nuevamente se decide cirugía urgente y, tras no observar ningún punto de fuga, se decide realizar una exclusión de la anastomosis entérica mediante una sección del asa aferente y una reconstrucción en Y de Roux a 60 cm de la anastomosis duodeno-yeyunal previa. Evolucionó favorablemente, no precisando ninguna medida quirúrgica adicional. En la actualidad presenta una función completa de ambos injertos.

Otro paciente fue diagnosticado de fístula entérica debido a la presencia en el líquido del drenaje intraabdominal de valores de bilirrubina y amilasa elevados. Se instauró tratamiento con un análogo de la somatostatina (Oxterótide), dieta absoluta y nutrición parenteral, con resolución completa de la misma.

Un paciente presentó una hemorragia digestiva baja en probable relación con la anastomosis enteral, que se manejó mediante tratamiento conservador. La endoscopia digestiva no encontró ninguna causa de sangrado.

Agrupando las complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo, observamos que la mayoría de ellas estuvieron agrupadas en los grupos I (35,48%), II (27,41%) y IIIb (30,65%).

Adicionalmente, se estudió la necesidad de reintervención quirúrgica por complicación postoperatoria en relación con el TP. El 80% (56 pacientes) no necesitaron reintervención, el 14,3% (10 paciente) necesitaron una sola reintervención y el 5,7% (4 pacientes) necesitaron dos o más reintervenciones (Figura 17).



**Figura 17. Porcentaje de reintervención quirúrgica por complicación del TP.**

### **5.3. Complicaciones urológicas**

---

Las complicaciones quirúrgicas urológicas fueron las siguientes (Tabla 34): colecciones perirrenales (infectadas o no) aparecieron en 16 pacientes (23,5%), trombosis arterial del injerto en 5 pacientes (7,3), hematoma perirrenal en 3 pacientes (4,4%) y trombosis aguda del eje iliofemoral ocurrió en 2 pacientes (2,9%).

**Tabla 34. Tipos de complicaciones quirúrgicas urológicas**

	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Colección perirrenal</b>	16	23,5
<b>Trombosis arterial del injerto</b>	5	7,3
<b>Hematoma perirrenal</b>	3	4,4
<b>Trombosis aguda iliofemoral</b>	2	2,9
<b>Hematuria</b>	1	1,5
<b>Estenosis de la arteria renal</b>	1	1,5
<b>Fístula ureteral</b>	1	1,5
<b>Pseudoaneurisma arteria ilíaca</b>	1	1,5
<b>Eventración</b>	1	1,5

Otras complicaciones urológicas menos frecuentes fueron: hematuria macroscópica autolimitada en un paciente (1,5%), fístula ureteral en un paciente (1,5%), pseudoaneurisma de la arteria ilíaca en un paciente (1,5%), estenosis de la arteria renal en un paciente (1,5%) y eventración en un paciente (1,5%).

Las colecciones perirrenales y los hematomas perirrenales se manejaron mediante medidas conservadoras o tratamiento percutáneo (punción y/o esclerosis con povidona yodada), individualizando según cada paciente. Las trombosis del injerto, ya fueran venosas o arteriales se trataron mediante anticoagulación con HBPM. La ausencia de respuesta a la anticoagulación motivó la necesidad de trasplantectomía en 3 pacientes.

Las trombosis del eje iliofemoral se trataron mediante arteriotomía y endarterectomía por parte del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. En un paciente se complicó con un síndrome compartimental que precisó la realización de fasciotomías en los compartimentos tibiales anterior y posterior.



Un paciente tuvo un pseudoaneurisma de la arteria ilíaca común izquierda que necesitó una trasplantectomía y un posterior *bypass* fémoro-femoral por el Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard. La eventración fue tratada con una eventroplastia con malla de polipropileno por el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo.

Un paciente tuvo un episodio de estenosis de la arteria renal postoperatoria que se manejó mediante una trombectomía iliofemoral izquierda y angioplastia de la arteria ilíaca externa izquierda y arteria renal trasplantada. El mismo paciente presentó una re-estenosis de la arteria renal que fue tratada con angioplastia percutánea.

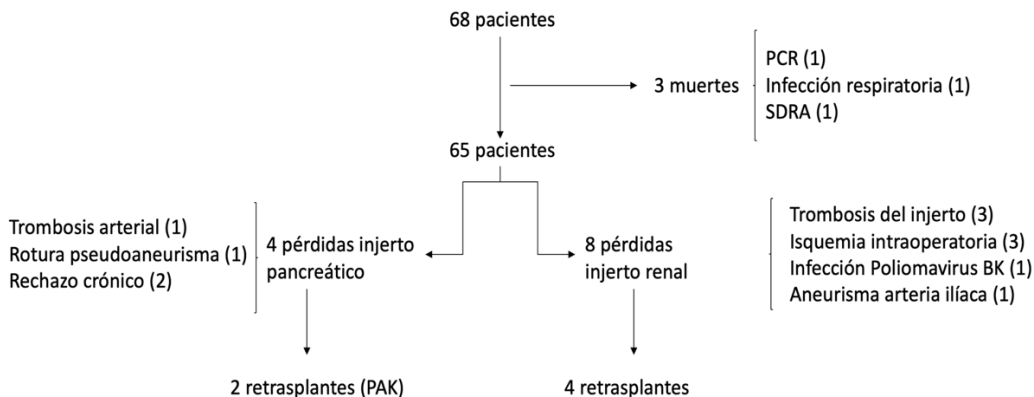
De manera análoga a las complicaciones quirúrgicas en relación con el TP, las complicaciones urológicas se agruparon en función de las categorías de la clasificación de Clavien-Dindo (Tabla 35). La mayoría de las complicaciones estuvieron agrupadas en los grupos I (20%), III (56,6%) y IV (24,2%).

**Tabla 35. Complicaciones urológicas agrupadas según la clasificación de Clavien-Dindo**

<b>Grado</b>	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>I</b>	6	20
<b>II</b>	3	10
<b>IIIa</b>	13	43,3
<b>IIIb</b>	4	13,3
<b>IVa</b>	4	13,3
<b>IVb</b>	0	0
<b>V</b>	0	0

Tanto el número y causas de pérdida de injerto renal e injerto pancreático se encuentran resumidas en el algoritmo 3.

### Algoritmo 3. Evolución de los pacientes



*PAK: Pancreas after Kidney, PCR: Parada cardiorrespiratoria, SDRA: Síndrome de distrés respiratorio del adulto.*

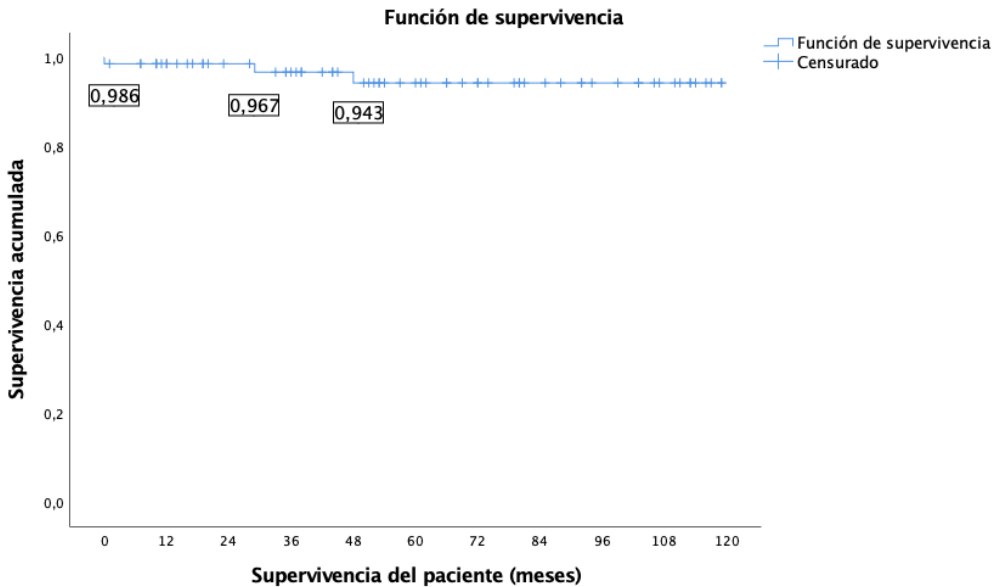
## 6. Análisis de supervivencia

### 6.1. Supervivencia de los pacientes

De los 68 pacientes trasplantados en nuestro centro, han fallecido 3 pacientes (4,4%). Un paciente como consecuencia de una PCR en el postoperatorio inmediato, sin evidenciarse causa precipitante en el estudio post-mortem. Otro paciente falleció, a los 4 años del trasplante, debido a una infección respiratoria tras un accidente de tráfico. El último paciente falleció, a

los dos años del trasplante, en el contexto de un accidente de tráfico que se complicó con una rotura de un aneurisma aortoilíaco derecho. Precisó una exclusión endovascular mediante una prótesis aorto-iliaca derecha. Posteriormente presentó un postoperatorio complicado con una neumonía y un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) refractario al tratamiento.

La supervivencia de los pacientes en el primer, tercer y quinto año del trasplante fue del 98,6%, 96,7% y 94,3%, respectivamente (Figura 18).



**Número de pacientes en riesgo:**

68   60   53   47   39   31

**Figura 18. Supervivencia acumulada del paciente.**

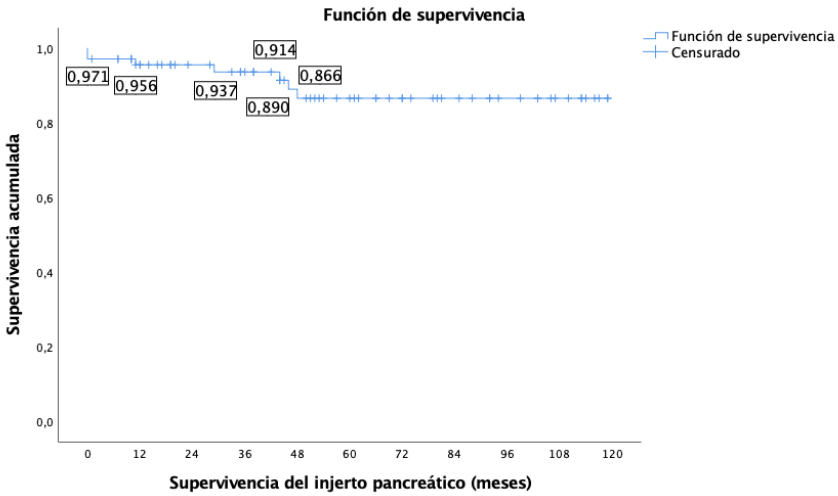
## **6.2. Supervivencia del injerto pancreático**

---

De los 65 pacientes restantes, 4 pacientes han perdido el injerto pancreático (6,1%). Las causas de la pérdida del injerto pancreático (excluyendo la muerte del receptor) fueron las siguientes: dos pacientes presentaron rechazo crónico del injerto (ambos aproximadamente 4 años después de su trasplante), un paciente tuvo una trombosis arterial del injerto a los 20 días del trasplante y el último paciente perdió el injerto debido a la rotura de un pseudoaneurisma del mismo al año del trasplante. La trombosis arterial del injerto y la rotura del pseudoaneurisma obligaron a la trasplantectomía en ambos casos. De los 4 pacientes con pérdida del injerto pancreático, se han retransplantado dos pacientes (3% de los pacientes vivos). No hubo diferencias significativas entre el sexo del receptor y el estado de la ERCT con la pérdida de injerto pancreático ( $P = 0,466$  y  $0,693$ , respectivamente).

La supervivencia del injerto pancreático (incluyendo las muertes con injerto funcional) a 1, 3 y 5 años fueron del 95,6%, 93,7% y del 86,6%, respectivamente (Figura 19).

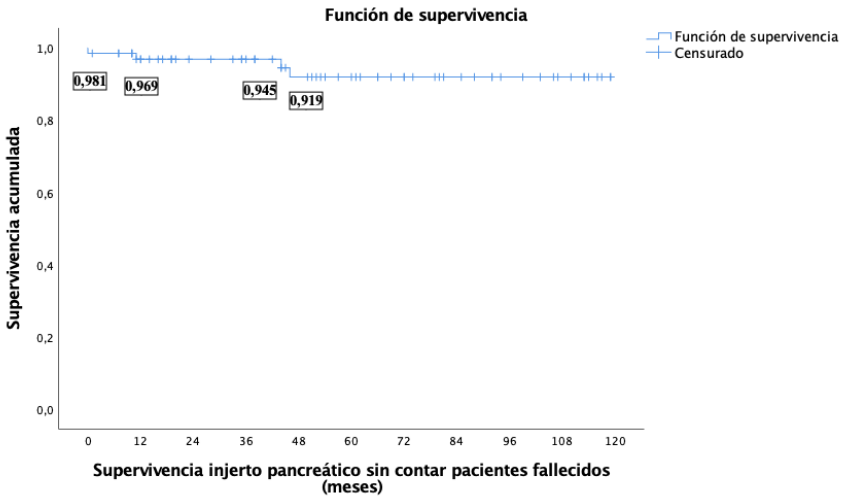
La supervivencia del injerto pancreático, excluyendo la muerte del paciente fue del 96,9% a 1 y 3 años y del 91,9% a 5 años (Figura 20)



Número de injertos en riesgo:

70 59 51 45 36 29

**Figura 19. Supervivencia acumulada del injerto pancreático.**



Número de injertos en riesgo:

67 57 49 44 36 29

**Figura 20. Supervivencia acumulada del injerto pancreático (excluyendo los pacientes fallecidos).**

### **6.3. Supervivencia del injerto renal**

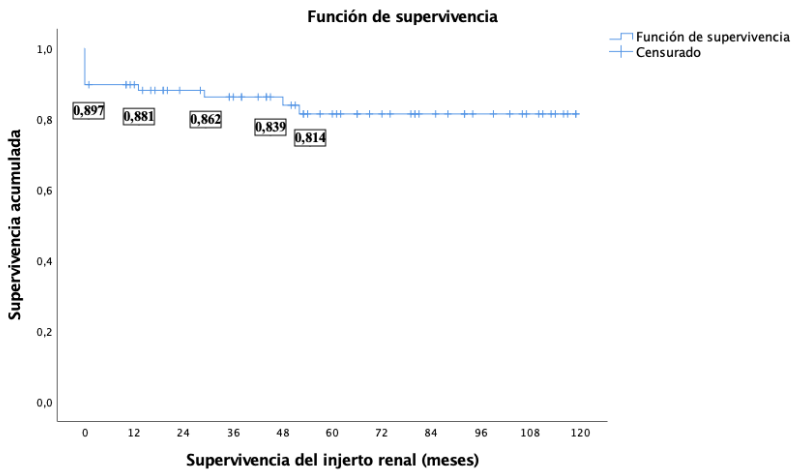
---

Por otra parte, 8 pacientes (12,3%) han presentado una pérdida del injerto renal (excluyendo la pérdida por muerte del receptor). Las causas de la pérdida del injerto renal fueron las siguientes: trombosis arterial del injerto en tres pacientes (un paciente en el primer día postoperatorio, otro paciente al décimo día postoperatorio y el último en el cuarto año post-trasplante), isquemia del injerto intraoperatoria en 3 ocasiones, aneurisma de la arteria ilíaca con compromiso vascular del injerto en un paciente e infección por Poliomavirus BK y posterior nefritis túbulo-intersticial en otro.

De todos los pacientes con pérdida del injerto renal, se han retransplantado 4 pacientes (6,1% de todos los pacientes vivos) (algoritmo 1). Tampoco hubo relación significativa entre el sexo del receptor y el estado de la ERCT con la pérdida del injerto renal ( $P = 0,379$  y  $0,937$ , respectivamente).

La supervivencia del injerto renal, teniendo en cuenta las muertes de los pacientes como causa de pérdida del injerto, al año, a los 3 años y a los 5 años del trasplante fueron del 89,7%, 86,2% y 81,4%, respectivamente (Figura 21).

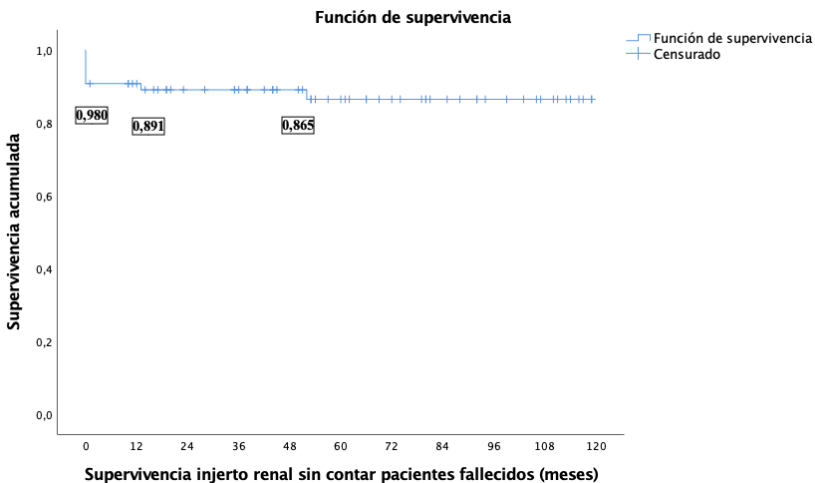
La supervivencia del injerto renal, excluyendo las defunciones, al año, a los tres años y a los cinco años fueron de 90,8 %, 89,1 % y 86,5 %, respectivamente (Figura 22)



Número de injertos en riesgo:

64 56 48 43 36 28

**Figura 21. Supervivencia acumulada del injerto renal.**



Número de injertos en riesgo:

64 54 46 42 36 28

**Figura 22. Supervivencia acumulada del injerto renal (excluyendo los pacientes fallecidos).**

Las pérdidas de ambos injertos, incluyendo y excluyendo la muerte del receptor como causa de pérdida, y el número de retrasplantes se recogen en la tabla 36.

**Tabla 36. Pérdidas del injerto (contabilizando la muerte como causa de pérdida) y número de retrasplantes**

	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Pérdida injerto renal</b>	11	16,17
<b>Retrasplante renal</b>	4	6,15
<b>Pérdida injerto pancreático</b>	7	10,29
<b>Retrasplante pancreático</b>	2	3,07
<b>Pérdida de injerto pancreático excluyendo muertes</b>	4	5,88
<b>Pérdida de renal pancreático excluyendo muertes</b>	8	11,76

El estado del injerto pancreático se ha clasificado según el documento de consenso de la IPITA y EPITA acerca de las definiciones de función y fracaso de las terapias de reemplazo de células beta de 2018 (101). Se han eliminado de dicho análisis los pacientes fallecidos.

De los 67 injertos en los 65 pacientes restantes, 63 (94%) tuvieron éxito terapéutico de acuerdo con la nueva definición. La función óptima del injerto apareció en 61 pacientes (91%). Dos pacientes presentaron buena función del injerto (2,9%): uno presentaba cifras de HbA1c en el último control de 6,8%, con el resto de los parámetros en rango de función óptima. El otro paciente



presentaba una necesidad de aporte exógeno de insulina menor del 50% de sus necesidades basales previas al trasplante, estando el resto de parámetros en rango de función óptima. Las pérdidas del injerto (5,9%) se han explicado anteriormente (Tabla 37).

**Tabla 37. Estado de los injertos pancreáticos según la clasificación IPITA/EPITA 2018.**

Estado funcional del injerto	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
<b>Óptimo</b>	61	91,0
<b>Bueno</b>	2	2,9
<b>Marginal</b>	0	0
<b>Fracaso</b>	4	5,9

## **7. Análisis de parámetros analíticos**

---

Se compararon la variabilidad de diferentes parámetros analíticos a lo largo del tiempo. Se analizaron la variabilidad de la glucemia, de la HbA1c, de la creatinina sérica y del péptico C (Tablas 38, 39, 40 y 41).

**Tabla 38. Variabilidad temporal de los valores de glucemia**

	<b>Glucemia prequirúrgica (mg/dl)</b>	<b>Glucemia 1ª semana post-tx (mg/dl)</b>	<b>Glucemia al año post-tx (mg/dl)</b>
<b>Mediana</b>	170 mg/dl	97 mg/dl	87 mg/dl
<b>(rango)</b>	(727 mg/dl)	(124 mg/dl)	(111 mg/dl)
<b>Media</b>	197,39 mg/dl	101,94 mg/dl	87,03 mg/dl
<b>(DE)</b>	(125,6 mg/dl)	(22,03 mg/dl)	(16,55 mg/dl)

*DE: Desviación estándar, Post-tx: Post-trasplante.*

**Tabla 39. Variabilidad temporal de la HbA1c**

	<b>HbA1c prequirúrgica (%)</b>	<b>HbA1c al año post-tx (%)</b>
<b>Mediana (rango)</b>	7,6% (10,5%)	5,3% (2,3%)
<b>Media (DE)</b>	7,9% (1,57%)	5,39% (0,43%)

*DE: Desviación estándar, Post-tx: Post-trasplante.*

**Tabla 40. Variabilidad temporal del péptido C**

	<b>Péptido C prequirúrgico (ng/ml)</b>	<b>Péptido C 1ª semana post-tx (ng/ml)</b>
<b>Mediana (rango)</b>	0,1 ng/ml (0,6 ng/ml)	4,9 ng/ml (18,75 ng/ml)
<b>Media (DE)</b>	0,9 ng/ml (0,8 ng/ml)	6,14 ng/ml (3,94 ng/ml)

*DE: Desviación estándar, Post-tx: Post-trasplante.*

**Tabla 41. Variabilidad temporal de la creatinina sérica**

	<b>Creatinina sérica prequirúrgica (mg/dl)</b>	<b>Creatinina sérica al alta (mg/dl)</b>	<b>Creatinina sérica al año post-tx (mg/dl)</b>
<b>Mediana</b>	6,42 mg/dl	1,31 mg/dl	1 mg/dl
<b>(rango)</b>	(12,66 mg/dl)	(6,63 mg/dl)	(5,05 mg/dl)
<b>Media</b>	6,48 mg/dl	1,47 mg/dl	1,30 mg/dl
<b>(DE)</b>	(2,55 mg/dl)	(1,31 mg/dl)	(1 mg/dl)

*DE: Desviación estándar, Post-tx: Post-trasplante.*

En relación con la función pancreática, se encontró una disminución significativa ( $P < 0.0001$ ) entre la glucemia prequirúrgica (170 mg/dl) y la glucemia en la primera semana post-trasplante (97 mg/dl). Del mismo modo, hubo una disminución significativa ( $P < 0.0001$ ) entre la glucemia prequirúrgica y la glucemia anual (87 mg/dl).

Los valores medios de HbA1c previos al trasplante fueron de 7,6%, mostrando una disminución significativa ( $P < 0.0001$ ) al año de haber recibido el trasplante (5,3%). También se encontraron diferencias significativas ( $P < 0.0001$ ) entre los valores de péptido C prequirúrgicos (0,1 ng/ml) y los niveles en la primera semana del postoperatorio (4,9 ng/ml).

Del mismo modo comparamos la función renal analizando los valores de creatinina sérica. La media de creatinina sérica prequirúrgica fue de 6,48 mg/dl con una clara disminución en el momento del alta hospitalaria (1,47 mg/dl) y al año del trasplante (1,30 mg/dl). Ambas comparaciones fueron estadísticamente significativas ( $P < 0.0001$ ).

## 8. Características de los donantes

---

A continuación, se presentan las características demográficas de los donantes (Tablas 42-43 y figuras 23-24). La media de edad fue de 33 años (DE: 10 años), perteneciendo la mayoría de los donantes al sexo masculino (61,4%). El IMC medio fue de 23,74 Kg/m<sup>2</sup> (DE: 2,65 Kg/m<sup>2</sup>). Todas las donaciones fueron en muerte encefálica.

En relación con el grupo sanguíneo del donante, el grupo 0 fue el predominante (48,6%), seguido del grupo A (47,1%) y del grupo B (4,3%).

Las causas de muerte de los donantes fueron las siguientes: ACVA en 22 pacientes (31,4%), traumatismo craneoencefálico en 19 pacientes (27,1%), encefalopatía anóxica en 11 pacientes (15,7%), traumatismo craneoencefálico debido a accidente de tráfico en 10 pacientes (14,3%), infección del sistema nervioso central en 3 pacientes (4,3%), tumor del sistema nervioso central en 1 paciente (1,4%), intoxicación en un paciente (1%), y otras causas en 3 pacientes (4,3%).

**Tabla 42. Edad de los donantes**

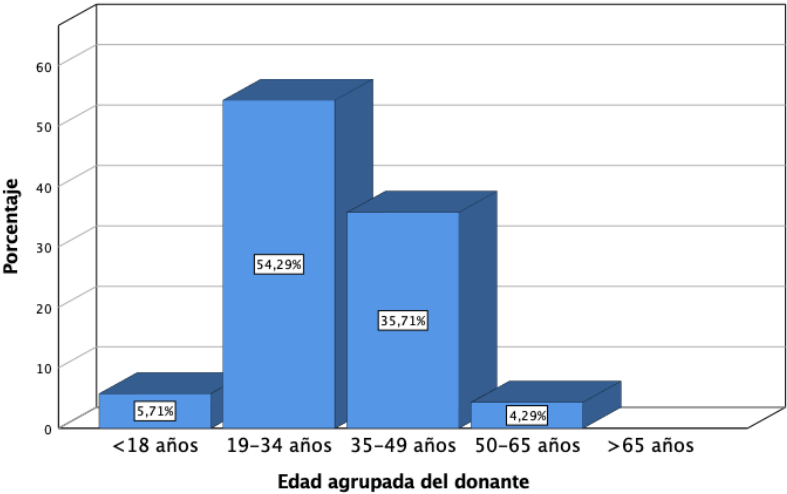
	Media	DE	Mediana	Rango	Mínimo	Máximo
<b>Edad (años)</b>	33,26	10,66	33	37	15	52
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,72	2,65	23,67	12,58	17,28	30,86

*DE: Desviación estándar.*

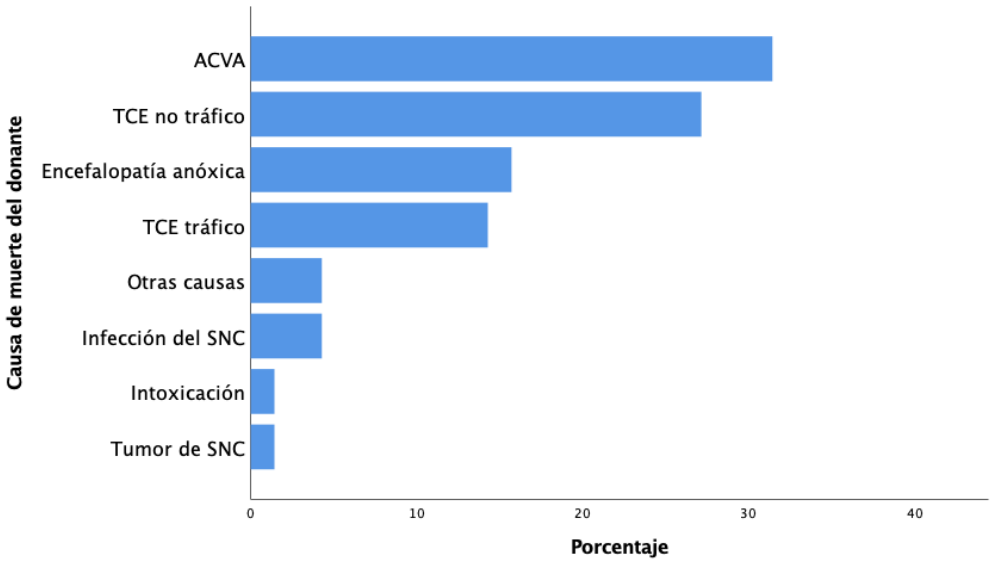
**Tabla 43. Características basales de los donantes**

	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
<b>Sexo</b>		
Varón	43	61,4
Mujer	27	38,6
<b>Tipo de donación</b>		
M.E.	70	100
Asistolia	0	0
<b>Grupo sanguíneo</b>		
A	33	47,1
B	3	4,3
AB	0	0
O	34	48,6

*M.E.: Muerte encefálica.*



**Figura 23. Clasificación de los donantes según los grupos etarios.**



*ACVA: Accidente cerebrovascular agudo, SNC: Sistema nervioso central, TCE: Traumatismo craneoencefálico.*

**Figura 24. Causas de muerte de los donantes.**

## 9. Estudio de calidad de vida

---

A través del *software* PRO CoRE 1.3 Smart Measurement® System se realizó un estudio de la CVRS de nuestra muestra. El índice de respuesta, conocido como el porcentaje de personas que realizaron la misma fue del 98,43%. No se pudo realizar el cuestionario de salud SF-36v2 en un paciente, dada a imposibilidad de contacto con el mismo.

El *software* PRO CoRE 1.3 Smart Measurement® System realiza un análisis de verificaciones cuantitativas para evaluar la calidad de los datos. Los puntos que analiza son los siguientes; integridad de los datos, respuestas dentro del rango, respuestas consistentes, porcentajes estimables de puntuación de escala, consistencia interna del ítem, validez discriminante del ítem y fiabilidad de la escala.

Todos los indicadores de calidad de los datos fueron satisfactorios y se muestran en la tabla 44. En relación con la integridad de los datos, ningún ítem tuvo un porcentaje igual o superior al 5% de valores ausentes. De manera análoga, ningún ítem tuvo un porcentaje igual o superior al 5% de valores fuera de rango. El porcentaje de respuestas consistentes fue superior al 90%. Únicamente un ítem (2,9%) no tuvo una adecuada consistencia interna (el ítem nº 4 de la escala “Salud General”). Los ítems que no pasaron la prueba de validez discriminante fueron 6 (el ítem nº 4 de la escala “Salud general”, el ítem nº2 de la escala “Función social” y los ítems nº 1, nº 2, nº 4 y nº 5 de la escala “Salud mental”. Por último, todas las escalas cumplieron los criterios de fiabilidad.

No se han realizado verificaciones cualitativas de la calidad de los datos debido a la subjetividad inherente del análisis.

Los resultados de las diferentes escalas de medida de la CVRS se observan en la tabla 45. Las medias de puntuación de las diferentes escalas fueron: función física 78,09 puntos (DE: 23,19 puntos), rol físico 68,05 puntos (DE: 30,45 puntos), dolor corporal 70,47 puntos (DE: 31,34 puntos), salud general 59,66 puntos (DE: 25,87 puntos), vitalidad 63,49 puntos (DE: 25,72 puntos), función social 71,62 puntos (DE: 28,14 puntos), rol emocional 80,42 puntos (DE: 27,56 puntos) y salud mental 75,39 puntos (DE: 22,68 puntos).

**Tabla 44. Indicadores de calidad de los resultados del cuestionario SF36v2.**

<b>Indicadores de calidad</b>	<b>Resultados</b>	<b>Satisfacción</b>
Integridad de los datos	100%	SI
Respuestas dentro del rango	100%	SI
Respuestas consistentes	90,5%	SI
Puntuaciones de escala estimadas	100%	SI
Consistencia interna del ítem	97,1%	SI
Validez discriminante del ítem	96,7%	SI
Fiabilidad de la escala	100%	SI

**Tabla 45. Escalas de calidad de vida relacionada con la salud**

<b>Escala de salud</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
<b>FF</b>	78,09	23,19
<b>RF</b>	68,05	30,45
<b>DC</b>	70,47	31,34
<b>SG</b>	59,66	25,87
<b>VT</b>	63,49	25,72
<b>FS</b>	71,62	28,14
<b>RE</b>	80,42	27,56
<b>SM</b>	75,39	22,68

*DC: Dolor corporal, DE: Desviación estándar, FF: Función física, FS: Función social, RE: Rol emocional, RF: Rol físico, SG: Salud general, SM: Salud mental, VT: Vitalidad.*



Los resultados de las escalas de medida de la CVRS según la puntuación basada en la norma se muestran en la tabla 46. Las medias de puntuación basada en la norma fueron: función física 49,15 (DE: 8,88 puntos), rol físico 45,68 (DE: 10,94 puntos), dolor corporal 50,09 (DE: 12,63 puntos), salud general 47,32 (DE: 12,30 puntos), vitalidad 53,06 (DE: 12,22 puntos), función social 45,95 (DE: 11,28 puntos), rol emocional 47,98 (DE: 11,51 puntos) y salud mental 51,07 (DE: 11,87 puntos).

**Tabla 46. Escalas de calidad de vida ajustadas según la puntuación basada en la norma\***

<b>Escala de salud</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
<b>FFN</b>	49,12	8,88
<b>RFN</b>	45,68	10,94
<b>DCN</b>	50,09	12,63
<b>SGN</b>	47,33	12,30
<b>VTN</b>	53,06	12,22
<b>FSN</b>	45,95	11,28
<b>REN</b>	47,98	11,51
<b>SMN</b>	51,07	11,87

*DCN: Dolor corporal basado en la norma, DE: Desviación estándar, FFN: Función física basada en la norma, FSN: Función social basada en la norma, REN: Rol emocional basado en la norma, RFN: Rol físico basado en la norma, SGN: Salud general basado en la norma, SMN: Salud mental basada en la norma, VTN: Vitalidad basada en la norma.*

**\*Puntuación basada en la norma.** Puntuación en relación con la población de EEUU de 2009 (IC del 95%). IC: Intervalo de confianza.

Se calcularon también los resúmenes de componente de la salud física (CSF) y componente de la salud mental (CSM) en relación con las puntuaciones normales. La media de CSF fue de 47,75 puntos (DE: 9,79 puntos) y la media de CSM fue de 50,04 puntos (DE: 12,44 puntos). El 27% de los pacientes de nuestra muestra tuvieron puntuaciones superiores al intervalo de confianza normal, el 38% tuvieron puntuaciones dentro del intervalo de confianza y el 35% tuvieron puntuaciones inferiores mismo. Analizando el CSM, el 49% mostraron porcentajes superiores al intervalo de confianza normal, el 17% tuvieron puntuaciones dentro del intervalo y el 33% inferiores al mismo.

En relación con el ítem de la variabilidad temporal de la salud, los resultados fueron los siguientes: un 41,3% de los pacientes contestaron la respuesta “mi salud es mucho mejor que hace un año”, un 13,4% respondieron “mi salud es algo mejor que hace un año”, un 38,1% respondieron “mi salud es más o menos igual que hace un año”, un 4,8% respondieron “mi salud es algo peor que hace un año” y un 1,6% respondieron “mi salud es mucho peor que hace un año” (Tabla 47).

**Tabla 47. Valoración de la variabilidad temporal del estado de salud**

<b>Estado</b>	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Mucho mejor	26	41,3
Algo mejor	9	14,3
Más o menos igual	24	38,1
Algo peor	3	4,8
Mucho peor	1	1,6

En relación con la modificación del ítem de variabilidad temporal, adaptándolo al trasplante de páncreas, los resultados fueron los siguientes: el índice de respuesta fue del 96,82%. Dos pacientes no contestaron el ítem por imposibilidad de contacto. 54 pacientes (88,5%) contestaron la respuesta “mi salud es mucho mejor que la presentada previo al trasplante”, 4 pacientes (6,6%) respondieron “mi salud es algo mejor que la presentada previo al trasplante, 2 pacientes (3,3%) respondieron “mi salud es más o menos igual a la presentada previo al trasplante” y 1 paciente (1,6%) contestó “mi salud es algo peor que la presentada previo al trasplante” (Tabla 48).

**Tabla 48. Valoración de la variabilidad temporal del estado de salud con respecto al periodo previo al trasplante**

Estado	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Mucho mejor	54	88,5
Algo mejor	4	6,6
Más o menos igual	2	3,3
Algo peor	1	1,6
Mucho peor	0	0

Los dos pacientes que atribuyeron un estado de salud “más o menos igual que previo al trasplante”, lo justificaron por la presencia de una pérdida de injerto renal en un paciente, con reingreso en el programa de diálisis, y una pérdida de injerto pancreático en el otro paciente.

La paciente que presentaba un estado de salud “algo peor que previo al trasplante” presentaba una enfermedad arterial periférica grado IV de la Clasificación de Fontaine y se encontraba en lista de espera para recibir una amputación menor.

Adicionalmente se realizó el análisis de la CVRS estratificando la muestra en función del sexo, de la edad de los pacientes y de los años de evolución de la DM. No hubo diferencias significativas entre el sexo de los pacientes y los resultados de los 8 ítems de medición de la CVRS, del CSF y del CSM (Tabla 49).

**Tabla 49. Relación entre el sexo y puntuación de la CVRS**

<b>Escala de salud</b>	<b>P</b>
<b>FF</b>	NS
<b>RF</b>	NS
<b>DC</b>	NS
<b>SG</b>	NS
<b>VT</b>	NS
<b>FS</b>	NS
<b>RE</b>	NS
<b>SM</b>	NS

*DC: Dolor corporal, FF: Función física, FS: Función social, NS: No significación, P: p-valor, RE: Rol emocional, RF: Rol físico, SG: Salud general, SM: Salud mental, VT: Vitalidad.*

Se encontró una correlación directa ( $R_s=0,244$ ) y estadísticamente significativa ( $P = 0.054$ ) entre la edad de los pacientes y la puntuación del ítem de salud mental. No se encontraron relaciones entre la edad y las demás medidas de la CVRS (Tabla 50).

**Tabla 50. Relación entre la edad de los pacientes y la puntuación de la CVRS**

<b>Escala de salud</b>	<b>Rho Spearman</b>	<b>P</b>
<b>FF</b>	-	NS
<b>RF</b>	-	NS
<b>DC</b>	-	NS
<b>SG</b>	-	NS
<b>VT</b>	-	NS
<b>FS</b>	-	NS
<b>RE</b>	-	NS
<b>SM</b>	<b>0,244</b>	<b>0,54</b>

*DC: Dolor corporal, FF: Función física, FS: Función social, NS: No significación, P: p-valor, RE: Rol emocional, RF: Rol físico, SG: Salud general, SM: Salud mental, VT: Vitalidad.*

Tampoco se encontraron relaciones significativas entre los años de evolución de la DM y la puntuación de la escala de calidad de vida (Tabla 51).

**Tabla 51. Relación entre el tiempo de evolución de la DM (años) y la puntuación de la CVRS**

<b>Escala de salud</b>	<b>Rho Spearman</b>	<b>P</b>
<b>FF</b>	-	NS
<b>RF</b>	-	NS
<b>DC</b>	-	NS
<b>SG</b>	-	NS
<b>VT</b>	-	NS
<b>FS</b>	-	NS
<b>RE</b>	-	NS
<b>SM</b>	-	NS

*DC: Dolor corporal, FF: Función física, FS: Función social, NS: No significación, P: p-valor, RE: Rol emocional, RF: Rol físico, SG: Salud general, SM: Salud mental, VT: Vitalidad.*

# DISCUSIÓN

---

201





Como se ha mencionado anteriormente, el TP es el único método que permite restaurar el estado normoglucémico de los pacientes diabéticos y proporcionar valores de HbA1c dentro de intervalos normales. Actualmente se considera una opción aceptada de tratamiento, y el *Gold Standard* para el manejo de los pacientes diabéticos tipo 1 en casos seleccionados (82,105). El TP restaura la normoglucemia en determinados pacientes sin provocar un riesgo de labilidad grave de sus valores, y puede controlar las graves complicaciones de la enfermedad (106,107).

## **1. Epidemiología**

---

La mayoría de los trasplantes de páncreas se realizan mediante las modalidades SPK, PAK y PTA (108,109). Dentro del TP, el SPK es la modalidad más utilizada en todo el mundo, y la que ha mostrado mejores resultados (82,83). En un estudio que analizó los resultados del trasplante de páncreas y trasplante de páncreas-riñón en EEUU a través de los registros de 2011 del IPTR, concluyó que el SPK fue el tipo de TP más utilizado (75%) por delante del PAK (18%) y PTA (7%) (54). En 2016, el SPK alcanzó el 79% de todos los TP realizados en EEUU (110). Robert et al. (109) calcularon en 2018 que el SPK abarcó el 84% de todos los trasplantes pancreáticos, mientras que el 16% se realizaron en la modalidad de PTA o PAK.

Según el último registro de TP de nuestro país (111), el SPK ha sido la modalidad de trasplante más realizado a lo largo de los años, alcanzando la cifra de 1.562 trasplantes a finales del año 2018. El trasplante de páncreas aislado (agrupando el PTA y PAK) se inició en nuestro país en el año 2000. Desde ese

momento y hasta la actualidad se han realizado 203 trasplantes de esas modalidades, cifra muy inferior al SPK (111).

En nuestra serie, el SPK fue la modalidad de trasplante más realizada, con un 97,1%. Nuestro programa ha realizado únicamente 2 trasplantes tipo PAK y ningún trasplante tipo PTA. Como hemos descrito previamente, los trasplantes tipo PAK fueron realizados a pacientes que sufrieron un fallo del injerto pancreático tras un trasplante tipo SPK. Un paciente presentó un rechazo crónico del injerto y el otro paciente presentó una trombosis arterial del páncreas trasplantado. En estos pacientes se realizó una trasplantectomía pancreática (en un caso urgente y en otro en el momento del retrasplante) y un nuevo injerto heterotópico en la FID, con drenaje venoso sistémico y drenaje exocrino mediante duodeno-yeyunostomía.

Los resultados del trasplante de páncreas han mejorado paulatinamente desde su inicio en 1966 (74). A día de hoy, los pacientes con DM y ERCT que son sometidos a un SPK presentan una supervivencia y una calidad de vida superior a los pacientes sometidos únicamente a trasplante renal, incluso cuando este procede de un donante vivo (55,56).

A pesar de estos datos, el número de TP realizados en EEUU (112) ha ido disminuyendo de manera progresiva desde 2004, donde la cifra alcanzó aproximadamente los 1.500 TP/anales, hasta situarse en cifras inferiores a 1.000 TP/anales entre los años 2014 y 2015. En 2016 se ha visto incrementado nuevamente hasta superar los 1.000 TP (1.013 trasplantes) aproximándose al número de trasplantes realizados en 2013, y en 2017 se ha mantenido estable, con 1.002 TP (113). Dicho aumento ha estado determinado principalmente por

el incremento de los trasplantes de modalidad SPK, mientras que los trasplantes tipo PAK y PTA se han mantenido estables a lo largo de los años (112,113). El creciente desarrollo del TP en individuos con DM tipo 2 también podría explicar el reciente aumento.

Los últimos registros muestran un aumento del número de TP a expensas de países diferentes a los EEUU. Sin embargo, los datos de Eurotransplant (114) muestran una disminución promedio del 1,8% de los TP a nivel de los países integrantes del colectivo, y el Reino Unido presentó una disminución anual del trasplante de páncreas del 0,5% entre los años 2009-2016. Por tanto, se cree que el aumento de los TP fuera de EEUU estaría determinado por el incremento de los programas de trasplante en los países de América del Sur (109).

Nuestro país está reconocido como líder a nivel mundial en donación y trasplantes. En los últimos tres años, la donación en España se ha incrementado un 30% y en 2017, se superaron por primera vez los 5.000 trasplantes de órganos anuales (5.261). En 2018 se han superado incluso los registros del año anterior, alcanzando la cifra de 5.321 trasplantes. Desde la implantación del programa de trasplantes a nivel nacional hasta el inicio del año 2019, se han realizado 114.957 trasplantes de órganos y más de medio millón de españoles han recibido implantes tisulares o celulares.

Por otra parte, la donación en asistolia y la donación en muerte encefálica han aumentado de manera significativa (incremento del 16% y del 5,6%, respectivamente). (86). En los últimos 5 años, la ONT ha registrado el mayor incremento de donación en toda su historia con un aumento del 37% (111).

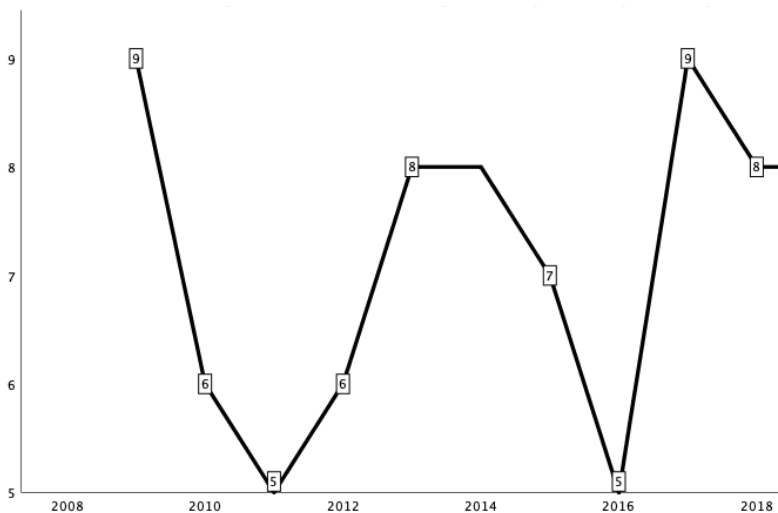
Las tasas de trasplante por millón de personas (pmp) han alcanzado nuevamente cifras récord (48 trasplantes pmp). Esta cifra es muy superior a la media de EEUU (31,7 pmp) y a la del resto de los países de la Unión Europea (22,3 pmp).

En lo que respecta al TP, desde el año 1999 hasta el año 2008 hubo un incremento de los trasplantes realizados. Dicho aumento se detuvo y comenzó una disminución progresiva de los mismos, hasta situarse en una cifra de 70 trasplantes realizados en 2017 (85).

En el último año se han realizado 82 TP, un número ligeramente superior al año anterior pero aún lejano de las cifras de los años de mayor esplendor, donde se superaban los 100 TP anuales (111).

Nuestro programa de trasplante ha mostrado una tendencia más o menos estable desde su inicio, con una mediana de 8 trasplantes anuales (rango de 4 trasplantes). La variabilidad temporal de los TP de nuestro programa de trasplante se muestra en la figura 25.

Pese a ser el único tratamiento que consigue la curación de la diabetes, se trata de una técnica que genera gran reticencia en los pacientes e incluso dentro del ámbito sanitario. El elevado número de complicaciones postoperatorias y el desconocimiento de los resultados actuales y de los beneficios del mismo por los propios profesionales son dos de las principales razones del actual rechazo. A pesar de la mejora de las técnicas quirúrgicas, el progresivo desarrollo tecnológico y la mayor rigurosidad en la selección de donantes y receptores, el TP continúa teniendo una de las tasas más altas de complicaciones quirúrgicas de los trasplantes de órganos sólidos (115).



*\*En el año 2018 se realizaron 9 trasplantes, pero por razones metodológicas no se incluyó en el estudio el último realizado.*

**Figura 25. Número de TP agrupados por año en nuestro centro.**

Desde hace años se sabe que la laparoscopia proporciona una recuperación funcional del paciente más precoz, un menor dolor postoperatorio, disminución de diferentes complicaciones post-quirúrgicas, un mejor resultado estético e incluso una mejor calidad de vida en determinados procedimientos (116,117). Por todo ello, en el ámbito del trasplante se ha comenzado a integrar el abordaje mínimamente invasivo en los últimos años (118).

El trasplante de páncreas laparoscópico asistido por robot fue desarrollado en 2010 y publicado en 2012 por Boggi et al. (119) como alternativa al TP tradicional. Mediante esta técnica se logra una disminución de las complicaciones postoperatorias y buenos resultados en determinados pacientes,

incluso en individuos obesos (120–123). Como inconvenientes a dicha técnica tenemos: la presencia de una mayor complejidad técnica, un mayor tiempo de isquemia caliente, el efecto del neumoperitoneo sobre el injerto y el mayor coste de la cirugía (119).

A pesar de ser una alternativa factible y atractiva, se necesitan estudios con tamaño muestral superior y ensayos clínicos aleatorizados que proporcionen conclusiones de mayor calidad, además de la necesidad de un mayor volumen anual que permita un desarrollo adecuado de la técnica. (124).

Ningún paciente de nuestro programa de trasplante se ha sometido a TP asistido por robot. La adquisición de la tecnología robótica en nuestro hospital y en la comunidad de Castilla y León se considera tardía con respecto a algunos hospitales españoles y extranjeros.

En el año 2018 se adquirió en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca el sistema robótico quirúrgico Da Vinci para proporcionar a los servicios quirúrgicos la posibilidad de mejorar las cirugías mínimamente invasivas. Sin embargo, para el uso de esta tecnología se necesita una gran curva de aprendizaje en cirugía laparoscópica y robótica avanzada, así como la acreditación para el uso de los sistemas robóticos. Estos podrían ser algunos de los principales determinantes de la ausencia de TP asistido por robot en la mayoría de los centros de referencia.

No obstante, con la adquisición del sistema Da Vinci y la continua mejora tecnológica, no se puede descartar que se realicen en nuestro centro este tipo de trasplante en los próximos años.

La donación en asistolia controlada tipo III se ha mantenido ausente durante los primeros años del TP en nuestro país. El primer paciente que recibió un páncreas mediante esta técnica fue en el año 2015 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en Santander (125). A partir de este momento se han realizado ocho TP procedentes de donante en asistolia controlada tipo III; dos en 2016, otros dos en 2017 y cuatro en 2018. Con estos resultados se espera que la donación en asistolia controlada progrese a lo largo de los años. En nuestro programa no se ha realizado aún ningún TP procedente de donante en asistolia controlada.

## **2. Características demográficas**

En relación con las características demográficas de la población receptora de TP, el IPTR (112) recoge que en 2016 la mayoría de los pacientes sometidos a TP fueron individuos varones (58,5%), en contraposición al sexo femenino (41,5%). Diferenciando entre etnias, los individuos blancos fueron los mayoritarios con un 61,4%, seguidos por los individuos negros (22,2%). Sin embargo, en 2016 el número de trasplantes de páncreas realizados en individuos negros consiguió su valor más alto, realizándose más de 200 trasplantes durante ese año.

El rango mayoritario de edad de los pacientes sometidos a trasplante fue entre 35-49 años (51,6%). Los individuos con edades comprendidas entre los 18 y 34 años constituyeron un 23,8% de los TP, mientras que los individuos con edades superiores a 50 años fueron responsables del 24,5% restante.

En lo que respecta al IMC, el 43,9% de los pacientes presentaban en el momento del TP un IMC normal (definido como un IMC entre 18,5 kg/m<sup>2</sup> y 24,9 kg/m<sup>2</sup>), el 26,8% presentó un IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup> pero inferior a 28 kg/m<sup>2</sup> y, el 12,7% presentó valores entre 28 y 30 kg/m<sup>2</sup>. Los pacientes con obesidad tipo I (IMC entre 30 kg/m<sup>2</sup> y 34,9 kg/m<sup>2</sup>) y tipo II (IMC entre 35 y 39,9 kg/m<sup>2</sup>) ocuparon el 12,9% y el 0,8% respectivamente.

Durante los últimos años está desarrollándose un enfoque más agresivo en los programas de TP con el objetivo de aumentar el número de receptores. Esto se ha reflejado de la misma manera en el IPTR. Se ha conseguido un incremento del número receptores con edad superior a 50 años, con un aumento de 55 trasplantes en el año 2015 y con 240 trasplantes en el año 2016. De igual forma se han aumentado los receptores con IMC elevados; los pacientes diabéticos sometidos a TP con IMC entre 28 y 30 kg/m<sup>2</sup> han aumentado en el año 2015 (95 trasplantes) y el año 2016 (124 trasplantes), mientras que los pacientes con IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> supusieron 105 trasplantes en 2015 y 138 trasplantes en 2016.

Los datos del IPTR de 2017 (113) sobre las características demográficas de los pacientes receptores de trasplante de páncreas son similares a los años previos. La mayoría de los pacientes fueron varones (61,2%) con un incremento respecto al año anterior (58,5%), mientras que las mujeres presentaron un descenso del porcentaje anual (41,5% en 2016 frente al 38,8% en 2017). Los individuos de raza blanca mostraron una tendencia negativa con respecto al año anterior (61,4% en 2016 frente al 58,5% en 2017), mientras que los individuos de raza negra sometidos a trasplante de páncreas aumentaron en el año 2017, superando la cifra de 200 trasplantes (24,5%).



El rango de edad mayoritario siguió encontrándose entre 35 y 49 años y continuó con la tendencia creciente de los últimos años (51,6% en 2016 y 54,2% en 2017). Sin embargo, se debe recordar que existe una tendencia progresiva al aumento de los receptores con edades superiores a los 50 años, asociado a una disminución de los receptores menores de 34 años. Ya en el año 2016 hemos mencionado que los pacientes con edad superior a 50 años representaban el segundo rango de edad por orden de frecuencia. Este hecho se vuelve a cumplir en el año 2017, con un incremento del 3% sobre el año anterior, alcanzando la cifra del 27,5%. Los pacientes con edades comprendidas entre 18 y 34 años presentaron una disminución porcentual del 3,9% y contribuyeron al 19,9% de los trasplantes realizados en 2017.

En relación con el IMC, los pacientes con normopeso continuaron siendo los receptores mayoritarios (45,1%), seguidos de los pacientes con IMC entre 25 kg/m<sup>2</sup> y 28 kg/m<sup>2</sup> (27,7%), pacientes con IMC entre 28 kg/m<sup>2</sup> y 30 kg/m<sup>2</sup> (12,9%) y pacientes con IMC entre 30 kg/m<sup>2</sup> y 35 kg/m<sup>2</sup> (12,0%). Los pacientes con pesos extremos contribuyeron de la siguiente forma: pacientes con IMC inferior a 18 kg/m<sup>2</sup> (1,8%) y pacientes con IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup> (0,5%).

Los enfoques más agresivos de los programas de TP quedan demostrados con el aumento del porcentaje de pacientes trasplantados con edades superiores a 50 años. Sin embargo, al estudiar la variabilidad porcentual a lo largo del último año en relación con el IMC, vemos que se ha obtenido una disminución de los pacientes sometidos a TP con IMC superiores a 30 kg/m<sup>2</sup>, con una disminución del 0,9% y del 0,2% en relación con IMC en rango de 30 kg/m<sup>2</sup> - 35 kg/m<sup>2</sup> y superior a 35 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

A pesar de estos enfoques más ambiciosos, actualmente la mayoría de los TP se realizan en individuos con edades comprendidas entre 35 y 49 años e IMC comprendidos entre 18,5 y 25 30 kg/m<sup>2</sup>.

Rogers et al. (126) publicaron en 2014 los resultados del programa de TP en el Hospital Wake Forest de Winston Salem, Carolina del Norte. Durante los años 2001 y 2013 se llevaron a cabo 202 procedimientos: 162 trasplantes tipo SPK, 35 trasplantes de la modalidad PAK y 5 trasplantes tipo PTA. Se dividieron las características demográficas en función de la etnia de los pacientes. Dentro de los pacientes no afroamericanos, la mayoría fueron pacientes varones (57,7%) con una edad media de 43 años. El tiempo medio de evolución de la diabetes fue de 26,9 años. En relación con la ERCT, el 42,9% de los pacientes recibían hemodiálisis, el 29,4% diálisis peritoneal y el 27,8% se encontraba en situación de pre-diálisis.

Ferrairo et al. (60) presentaron los resultados de su programa de TP en 2016. Todos los pacientes fueron DM tipo 1, siendo varones el 56,25%. La edad media de los receptores fue de 38,7 años y el tiempo de evolución de la DM de 23,5 años.

Focalizando las características demográficas en relación con las series publicadas en nuestro país encontramos los siguientes resultados.

Herrero Martínez publicó a través de su tesis doctoral (127) los resultados de los trasplantes pancreáticos entre los años 1995 y 2010 en el Hospital 12 de Octubre de Madrid. Se realizaron 124 trasplantes de páncreas. Todos los pacientes salvo uno presentaron DM tipo 1, con una edad media de 38 años y un IMC medio de 23 Kg/m<sup>2</sup>. La mediana de tiempo de evolución de la diabetes

fue de 22 años. Los tipos de TP realizados fueron: SPK en 109 pacientes y PAK en 7 pacientes. La distribución de la TRS en los pacientes fue la siguiente: 72 pacientes se trataban mediante hemodiálisis, 41 pacientes con diálisis peritoneal, y 3 pacientes no presentaban TRS por estar en una fase de pre-diálisis.

Jiménez-Romero et al. (128) continuaron con el trabajo de Herrero Martínez, al analizar los trasplantes de páncreas entre los años 1995 y 2016 en el Hospital 12 de Octubre. Se demostró que la mayoría de los pacientes trasplantados siguieron siendo varones (58,9%) con una media de edad de 38,8 años y un IMC medio de 23,7 Kg/m<sup>2</sup>. La duración de la DM en su muestra fue de 23 años con un rango entre 21 y 26 años. El estado de la ERCT de los pacientes previos al trasplante tuvo la siguiente distribución: 99 pacientes (56,5%) presentaban ERCT en tratamiento con hemodiálisis, a 68 pacientes (38,9%) se les realizaba diálisis peritoneal y 8 pacientes (4,6%) tenían una ERCT en fase de pre-diálisis.

El grupo de trasplante de Málaga (53) publicó los resultados del TP entre los años 2000 y 2004. Se realizaron 43 trasplantes de páncreas, siendo los receptores masculinos los más frecuentes (80,9%) y la media de edad de los individuos trasplantados de 38 años.

Ferrer et al. (73) publicaron en 2017 una serie de 10 pacientes sometidos a TP con posición retroperitoneal del injerto pancreático (nueve con modalidad SPK y uno con modalidad PAK). Todos los pacientes fueron diabéticos tipo 1, con una media de edad de 41 años, un IMC medio de 22 Kg/m<sup>2</sup> y una duración media de la enfermedad de 29,5 años. Un 60% fueron varones y un 40% mujeres. En relación con la terapia de depuración renal, seis pacientes se

encontraban en programas de hemodiálisis, dos pacientes en diálisis peritoneal y un paciente presentaba una fase de pre-diálisis.

En nuestra muestra, el grueso de la misma se compuso de individuos varones (73,5%) frente al sexo femenino (26,5%), dato ostensiblemente superior a los registros actuales. Todos nuestros pacientes fueron individuos blancos. El hecho de que la población de raza negra no contribuya al porcentaje de nuestra muestra podría estar condicionado por la situación geográfica, dado que el porcentaje de individuos afroamericanos es muy superior en los EEUU con respecto a nuestro país.

La media de edad de los pacientes receptores fue de 40,6 años (DE: 7,5 años), comparable con la literatura publicada. Estudiando los rangos etarios, vemos que el grupo de edad comprendido entre los 35 y los 49 años predomina en nuestros pacientes trasplantados ocupando el 64,3%, datos levemente superiores a los registros estudiados. Los rangos de edad con menor peso en nuestra muestra fueron, por orden decreciente, el grupo entre 18 y 34 años (21,4%) y el grupo entre 50 y 60 años (14,3%). Ningún paciente de nuestra muestra presentaba una edad superior a los 60 años en el momento del trasplante.

En lo que respecta al IMC, la media fue de 22,89 kg/m<sup>2</sup> y la mayoría de nuestros pacientes presentaron un IMC en rango normal (70%). En rango de frecuencia decreciente, encontramos pacientes con IMC entre 25 kg/m<sup>2</sup> y 28 kg/m<sup>2</sup> (17,1%), entre 28 kg/m<sup>2</sup> y 30 kg/m<sup>2</sup> (7,1%), menor de 18,5 kg/m<sup>2</sup> en el 4,3% y en rango de obesidad en el 1,4%.

La media de duración de la DM de nuestros pacientes fue de 27 años aproximadamente, cifra algo superior que en la mayoría de las series revisadas.

El estado de la ERC tuvo similitud porcentual a lo publicado en la literatura, con un 61,8% de pacientes con hemodiálisis, un 29,4% en diálisis peritoneal y un 8,8% en fase de prediálisis.

Nos centramos a continuación en las características demográficas de los pacientes sometidos a SPK y PAK, dado que son las dos modalidades de TP realizadas en nuestro programa (112,113).

Se ha visto que, del mismo modo que en las características generales del IPTR, la mayoría fueron pacientes varones (60,1% en la modalidad SPK y 59,5% en el PAK en el año 2016, y 63,2% en la modalidad SPK y 58,8% en el PAK en el año 2017). Del mismo modo, los individuos blancos fueron los mayoritarios (56,5% en SPK y 73% en PAK en el año 2016, y 53,1% en SPK y 76,2 en el PAK en el año 2017). El rango de edad predominante de los pacientes estuvo entre 35 y 49 años en ambas modalidades en los dos últimos registros. Los pacientes con IMC en rango de normalidad tuvieron un porcentaje del 44,8% en la modalidad de SPK y del 43,2% en la modalidad PAK en el año 2016, y del 45,9% en SPK y 47,5% en PAK en el año 2017. El 27,4% de los pacientes con SPK y el 20,3% de los PAK tuvieron un porcentaje de IMC entre 25 kg/m<sup>2</sup> y 28 kg/m<sup>2</sup> en el registro de 2016, mientras que fue del 28,1% en SPK y del 28,8% en PAK en el año 2017. El 13% de los SPK y el 9,5% de los PAK tuvieron un IMC mayor de 28 kg/m<sup>2</sup> y menor de 30 kg/m<sup>2</sup> en 2016, mientras que el 12,6% de los SPK y el 13,8% de los PAK presentaron ese porcentaje en 2017. Los pacientes con obesidad tipo I ocuparon el 11,9% en los SPK y el 16,2% de los PAK, y los pacientes con obesidad tipo II tuvieron un porcentaje del 0,6% en los SPK y del 2,7% en los PAK. En 2017, los pacientes obesos tipo I fueron representados por el 11,2% en la modalidad SPK y por el 10% en la

modalidad PAK, mientras que los pacientes con obesidad tipo II obtuvieron porcentajes del 0,3% en SPK y no contribuyeron a los TP tipo PAK.

Distinguiendo las modalidades de TP en nuestra muestra, vemos que únicamente se han realizado 2 TP en modalidad de PAK. Como se ha mencionado previamente, dichos trasplantes corresponden con individuos a los cuales se les realizó un SPK y tuvieron una posterior pérdida del injerto pancreático con preservación del injerto renal.

Ambos pacientes fueron individuos varones, un paciente se encontró dentro del rango etario de 35-49 años y el otro en el grupo 50-60 años. En lo relacionado con el IMC, ambos pacientes lo presentaban normal.

En relación con el tipo de diabetes, según el IPTR en 2016 (112) la DM tipo 1 fue la patología con mayor indicación de TP en todos los casos (80,6%), al igual que en las modalidades SPK (81,4%), PAK (94,6%) y PTA (65,4%). La DM tipo 2 fue la indicación de TP en todos los casos en el 10,8%. Obtuvo porcentajes superiores al 10% en el caso del SPK (12,5%), sin embargo, en PAK y PTA los porcentajes fueron inferiores al 10% (5,4% y 1,9% respectivamente).

En el estudio descriptivo de 2017 (113), la DM tipo 1 continuó siendo la principal patología indicadora de todas las modalidades de TP en EEUU, con un 81,5%. También lo fue en cada una de las modalidades, con un 82,3% en los SPK, un 93,9% en los PAK y un 65,4% en los PTA. La DM tipo 2 contribuyó al 10,6% de todos los TP, al 12,6% de los SPK, al 5% de los PAK y no contribuyó en ningún trasplante tipo PTA.

En los últimos años se ha producido un aumento de la proporción de candidatos con DM tipo 2 en la modalidad de SPK, con un incremento del 2,1% entre los años 2015 y 2017. Este incremento se podría justificar en parte por el aumento de los pacientes trasplantados con IMC superiores, dada la relación entre el incremento de IMC y el riesgo de presentar DM tipo 2 como consecuencia de la resistencia periférica a la insulina. Sin embargo, dicho incremento no se ha relacionado en el último año, dado que el porcentaje de pacientes con DM tipo 2 sometidos a SPK se ha incrementado y el porcentaje de pacientes con IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> ha disminuido.

Los criterios necesarios para realizar el TP en DM tipo 2 se centran en pacientes seleccionados con una indicación limitada. El GETP junto con la ONT publicó en el año 2018 los nuevos criterios de selección de donantes y candidatos al TP de nuestro país. Dentro de los mismos se expresan los criterios para el TP en pacientes con DM tipo 2 (56): cinco o más años de tratamiento con insulina, requerimientos de insulina <75 UI/día, IMC menor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>, cumplimiento de las indicaciones para TP en pacientes con DM tipo 1 y niveles de péptido C inferiores a 5 ng/ml.

Como se ha visto en los datos del IPTR, la mayoría de los diagnósticos que precisan TP corresponden a la DM tipo 1, y muy por debajo encontramos la DM tipo 2. Sin embargo, existen otras indicaciones de trasplante como la diabetes tipo MODY o el trasplante de islotes después de una pancreatometomía total por una lesión benigna (105,109).

El autotrasplante de islotes pancreáticos (ATI) tras una pancreatectomía total o extendida por una patología benigna o *borderline*, es una técnica relativamente reciente que intenta suplir la insuficiencia pancreática endocrina tras la exéresis parcial o total de la glándula. Esta técnica surgió para la prevención de la diabetes post-pancreatectomía por pancreatitis crónica (129,130). No obstante, los resultados han sido heterogéneos y actualmente existe controversia en la utilización del ATI (131,132).

Se han publicado resultados esperanzadores: Balzano et al. (133) obtuvo una supervivencia libre de la enfermedad basal y de la diabetes mellitus a los 4 años del 100% y del 96% respectivamente, en 25 pacientes sometidos a pancreatectomía izquierda extensa con ATI. Estos resultados han sido similares en otros estudios (134), sin bien existen publicaciones que no demuestran estos hallazgos (135). Como conclusión, podemos reseñar que el ATI puede ser una técnica segura y efectiva en la prevención de la DM post-pancreatectomía en pacientes seleccionados, con una proyección futura prometedora.

Todos los pacientes de nuestra muestra fueron individuos diabéticos tipo 1 excepto un caso de diabetes tipo MODY (1,4%). Dado el incremento de la población con DM tipo 2 y obesidad en los últimos años, y observando la tendencia actual de la sociedad, la realización de TP en este tipo de pacientes en nuestro centro se podría plantear en un futuro. La combinación de la tecnología robótica podría favorecer los resultados en este tipo de pacientes. Por otra parte, en nuestro país no existe ningún centro autorizado para realizar ATI en la actualidad.



En lo que respecta al grupo sanguíneo de los pacientes receptores de TP en el año 2016 en los EEUU (112), el grupo mayoritario en el cómputo general y en las modalidades de SPK y PAK fue el O (47,6% en general, 49,7% en SPK y 41,9% en PAK). En la modalidad PTA, el grupo sanguíneo A fue el más prevalente (50,5%).

En el año 2017 (113), el grupo sanguíneo O volvió a ser el grupo más prevalente, incluyendo en los trasplantes tipo PTA (47,1% en cómputo general, 47,6% en SPK, 47,5% en PAK y 42,3% en PTA).

El grupo A fue el mayoritario en nuestra muestra, con un porcentaje del 50%, seguido por el grupo O (42,6%), grupo B (5,9%) y grupo AB (1,5%). El grupo de PAK se dividió en dos grupos sanguíneos; un paciente con grupo O y otro paciente con grupo A.

Otras características basales importantes de nuestra muestra son el tipo de comorbilidades asociadas previas al trasplante.

Se ha mencionado anteriormente que la DM predispone al desarrollo de diferentes complicaciones tanto agudas como crónicas. Dentro de las complicaciones crónicas encontramos como pilares fundamentales la macroangiopatía y la microangiopatía diabética. El estado de hiperglucemia crónica favorece el daño endotelial y la aceleración de la ateromatosis, con el consiguiente desarrollo de angiopatías de pequeño y gran vaso. Además, la presencia de otros factores de riesgo como la HTA y la dislipemia, muy comunes en la población diabética, potencian el efecto pro-aterosclerótico.

En relación con la macroangiopatía, se sabe que es la principal causa de morbimortalidad y el principal determinante de los gastos de esta enfermedad (136). Conocemos diferentes enfermedades provocadas por la enfermedad de gran vaso: la enfermedad cerebrovascular aguda, la cardiopatía isquémica y la enfermedad arterial periférica. Las complicaciones de la enfermedad cardiovascular provoca el 84% de las muertes de los pacientes diabéticos (137).

En relación con la enfermedad de pequeño vaso destacamos la nefropatía diabética, la retinopatía diabética y la neuropatía diabética.

La nefropatía diabética aparece entre el 20% y el 40% de los pacientes diabéticos (28,138). La afectación renal provocada por la diabetes abarca cuadros clínicos que varían desde la microalbuminuria hasta la enfermedad renal crónica establecida en su etapa terminal. Se trata de la primera causa de ERCT en EEUU (139). Típicamente se ha sugerido que la nefropatía diabética aparece a partir de la década de diagnóstico de la DM tipo 1, sin embargo, los pacientes con DM tipo 2 pueden presentar algún tipo de afectación renal en el momento del diagnóstico. Adicionalmente, la nefropatía diabética actúa como factor predisponente para la enfermedad cardiovascular (28,140).

La retinopatía diabética constituye la causa más frecuente de ceguera en los países desarrollados, estando relacionada con el tiempo de evolución de la enfermedad y con el control glucémico (28).

Por último, la neuropatía diabética es el tipo de neuropatía más común de los países desarrollados. Presenta un gran impacto en los pacientes y en la sociedad, siendo responsable del 50-75% de todas las amputaciones traumáticas (141).

La gastroparesia diabética es una complicación que aparece tanto en los pacientes diabéticos tipo 1 como en la DM tipo 2. Presenta una prevalencia muy variada, con tasas que oscilan entre el 1 y el 40% (142).

La relación entre la DM y el glaucoma crónico de ángulo abierto ha sido debatida durante muchas décadas. No obstante, estudios recientes muestran que los individuos con DM presentan un incremento del riesgo de glaucoma crónico (143).

La artropatía de Charcot se trata de una destrucción osteoarticular que aparece en los pacientes diabéticos. Su prevalencia estimada varía entre el 0,08% y el 13%, y generalmente está asociada con la neuropatía diabética (144).

La asociación de la DM con otras enfermedades autoinmunes ha sido objeto de estudio en múltiples ocasiones: existen asociaciones entre la diabetes y la psoriasis (145,146), hipotiroidismo y vitiligo (147). La participación de loci de susceptibilidad genética idénticos podrían explicar la relación entre estas enfermedades.

La epidemiología de las enfermedades asociadas a la condición diabética también ha sido recogida en los registros de TP.

El grupo de trasplante del Hospital 12 de Octubre de Madrid (128) recoge en sus registros las siguientes comorbilidades de los pacientes: nefropatía en el 100% de los pacientes, retinopatía en 167 pacientes (95,4%), neuropatía en 129 pacientes (74%), gastropatía en 31 pacientes (18%), HTA en 161 pacientes (93%) y cardiopatía en 53% (30%).

Como en la literatura publicada, nuestros pacientes tuvieron similitud en las comorbilidades asociadas. Presentaron macroangiopatía diabética en los siguientes porcentajes: CI el 13,2% de los pacientes, enfermedad arterial periférica en el 7,3% y enfermedad cerebrovascular aguda en el 2,9%. Estos porcentajes son muy inferiores a los estudiados en la población diabética en general. Sin embargo, sabemos que una de las condiciones necesarias para llevar a cabo un trasplante de páncreas es la ausencia de vasculopatía periférica y cardiopatías severas, por lo que los individuos trasplantados estarían dentro del grupo de pacientes menos afectados por la macroangiopatía.

Por otra parte, se ha de mencionar que los dos pacientes con episodios de enfermedad cerebrovascular aguda tuvieron accidentes hemorrágicos (un hematoma talámico agudo y una hemorragia intraparenquimatosa aguda). La DM se encuentra relacionada en mayor medida con la aparición de ACVA de causa isquémica como consecuencia del estado aterosclerótico, por lo que la presencia de estos dos cuadros podría no estar relacionado con la condición diabética de manera independiente. Ambos pacientes presentaban HTA de larga evolución, pudiendo ser el factor predisponente principal del ictus hemorrágico.

La microangiopatía diabética tuvo la siguiente representación: existía ERCT en el 100% de los pacientes, el 94,1% de los pacientes estaban diagnosticados de retinopatía diabética (proliferativa y no proliferativa) y el 39,7% de neuropatía diabética en sus diferentes formas.

La afectación de la motilidad gástrica se presentó en 4 pacientes (5,8%), concordando con el amplio rango explicado anteriormente.

El glaucoma crónico de ángulo abierto tuvo una representación en un solo paciente (1,5%), al igual que la artropatía de Charcot.

Las enfermedades autoinmunes estuvieron presentes en nuestra muestra en un porcentaje nada desdeñable. Nueve pacientes presentaban hipotiroidismo autoinmune (13,2%), un paciente estaba diagnosticado de vitíligo (1,5%), un paciente presentaba psoriasis (1,5%) y otro paciente un síndrome pluriglandular autoinmune (1,5%).

El resto de las comorbilidades recogidas en la muestra no presentan gran relevancia y se encuentran desarrolladas en el apartado “Resultados”.

### **3. Trasplante de páncreas**

---

En relación con la modalidad del trasplante, hemos explicado que el tipo más utilizado en la actualidad es el SPK, al igual que en nuestra muestra.

Estudiando las listas de espera de TP de nuestro país en los últimos tres años observamos que la mediana de lista de espera ha oscilado en los últimos tres años sin una clara tendencia. En el año 2016 el tiempo en lista de espera fue de 226 días (rango de 99-446 días), en el 2017 fue de 275 días (rango de 128-532 días) y en el año 2018 de 268 días (rango de 109-723 días). En nuestro programa, la mediana de tiempo de lista de espera para recibir un trasplante de páncreas fue de 235 días (rango de 140-323 días) en 2017 y de 188 días (rango de 67-361 días) en 2018, cifras inferiores a las publicadas a nivel nacional (Tabla 52).

**Tabla 52. Mediana de lista de espera quirúrgica de TP a nivel global y en nuestro programa de trasplante**

<b>Año</b>	<b>Global</b>	<b>CAUSA</b>
<b>2018</b>	268 días (109-723 días)	188 días (67-361 días)
<b>2017</b>	275 días (128-532 días)	235 días (140-323 días)
<b>2016</b>	226 días (99-446 días)	ND

*CAUSA: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, ND: no disponible.*

De los 14 pacientes activos en lista de espera pancreática de 2018 en nuestro programa de trasplante, 9 consiguieron recibir el órgano durante ese año (64%) y ningún paciente falleció durante la espera de trasplante en el último año. Se trata del segundo mejor porcentaje de trasplante a nivel nacional, únicamente superado por el grupo de trasplante del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, que consiguió un 77%. Únicamente hubo una exclusión (7%) de la lista de espera de trasplante durante el año 2018. A finales del año 2018, 4 pacientes permanecen como activos en la lista de espera de trasplante.

A continuación, nos centraremos en detalles técnicos y metodológicos del trasplante, tanto de la fase de extracción, como de la fase de cirugía de banco e implante del órgano.

En relación con la fase de la extracción, actualmente la extracción combinada hígado-páncreas es la más utilizada. La técnica de Nakazato, que consistía en la evisceración total abdominal en bloque, se encuentra en desuso

(148), y la extracción pancreática aislada es muy infrecuente en la actualidad (92).

La extracción hepato-pancreática que realizamos en nuestro centro no presenta grandes diferencias con la realizada en la mayoría de los programas de trasplante de órganos, quedando detallada en el apartado “Material y Métodos”. Debemos recordar que la extracción pancreática debe realizarse junto con la extracción esplénica con el objetivo de intentar disminuir el riesgo de lesiones pancreáticas distales y, por ende, el compromiso del injerto.

La heparinización es un proceso muy importante previo a la canulación de los grandes vasos. Se realiza para disminuir el riesgo trombótico durante el proceso. En nuestro protocolo de trasplante se realiza una heparinización mediante la administración de Heparina Sódica (3 mg/Kg) tres minutos antes de introducir las cánulas de perfusión.

La administración de la solución de preservación se puede realizar a través de la vena mesentérica inferior o a través de la vena porta, sin ninguna diferencia en los resultados (92,110). En nuestro grupo, la decisión de canulación a través de la vena porta o de la vena mesentérica superior estuvo determinada por las características anatómicas de cada donante.

El lavado de la luz enteral con soluciones yodadas está actualmente en discusión, dado que podría agravar las lesiones de preservación duodenales (92). Nuestro protocolo no recoge la administración de povidona yodada a través de la sonda nasogástrica. El único uso intraoperatorio de esta sustancia se realiza para su aplicación en el borde de sección intestinal.

El tipo de solución de preservación usada es otro gran debate en el ámbito de los trasplantes de órganos. El objetivo de las soluciones de preservación es el mantenimiento hipotérmico de los órganos donantes para disminuir la degradación celular, la actividad enzimática y el consumo de adenosin trifosfato.

Algunas de las soluciones más utilizadas son el EuroCollins, la solución Histidina-Triptófano-Cetoglutarato (HTC), la solución de Instituto Georges López-1, la solución de UW<sup>®</sup> y la solución de Celsior<sup>®</sup>.

La solución de UW<sup>®</sup> ha sido la más utilizada en la historia de los trasplantes. Se trata de un fluido con una alta viscosidad, una concentración alta de potasio (125 mmol/l) y baja de sodio (30 mmol/l). Dentro de los principales inconvenientes de esta solución encontramos su alta viscosidad, pudiendo provocar un incremento de lesiones de la microcirculación y lesiones isquémicas de la vía biliar. Otro problema es el riesgo de hiperpotasemia y parada cardíaca del donante. Sin embargo, la frecuencia de estas complicaciones es anecdótica, presentando una baja relevancia clínica (149).

La solución HTC presenta una baja concentración de sodio (15 mmol/l) y potasio (9 mmol/l), y una menor viscosidad. Algunos autores la utilizan en la preservación de la glándula pancreática (110).

La solución de Celsior<sup>®</sup> presenta una menor viscosidad que la solución UW<sup>®</sup>, con un contenido alto de sodio (100 mmol/l) y bajo en potasio (15 mmol/l). Otra de las ventajas con respecto a las anteriores es la mayor capacidad de efecto tampón frente a la acidosis.



Diferentes estudios que comparan los resultados con el uso de la solución UW<sup>®</sup> frente a la solución HTC en el trasplante de páncreas muestran resultados similares en cuanto a supervivencia del paciente, supervivencia del injerto y complicaciones post-trasplante (150,151). Si bien, otros autores han demostrado una supervivencia menor del injerto, un aumento del riesgo de pancreatitis del injerto y trombosis vascular del mismo, en aquellos sometidos a isquemia fría prolongada y solución de HTC (152,153).

Los estudios que comparan la solución UW<sup>®</sup> frente a la solución de Celsior<sup>®</sup> no han encontrado diferencias en términos de supervivencia y complicaciones (154–156).

En resumen, parece ser que la seguridad de las soluciones de preservación en el trasplante pancreático es similar, con resultados algo peores en trasplantes con tiempos de isquemia prolongado y uso de solución HTC.

En nuestro grupo se han utilizado a lo largo de los casi diez años de programa las soluciones UW<sup>®</sup> y Celsior<sup>®</sup>. En los primeros 20 TP se utilizó la solución UW<sup>®</sup> y a partir del año 2012 se comenzó a utilizar la solución Celsior<sup>®</sup>. El motivo de cambio de solución fue el desabastecimiento en España y en la mayoría de los países europeos de la solución UW<sup>®</sup> durante ese año.

El abordaje quirúrgico en el receptor para el implante pancreático se puede realizar de diferentes maneras. Lo más habitual y probablemente el preferido por la mayoría de grupos trasplantadores es el abordaje mediante una laparotomía media supra-infraumbilical, puesto que permite el implante de ambos injertos en el caso de SPK y reduce el riesgo de infecciones de la herida quirúrgica (108).

La secreción pancreática exocrina ha sido un verdadero problema desde el primer TP realizado en 1966 (61). El trasplante de un órgano completo cuando únicamente el 2% de la glándula es el responsable del control hormonal endocrino, ha sido cuestionado en numerosas ocasiones.

Se han descrito diferentes métodos quirúrgicos para solucionar dicho problema: ligadura del conducto pancreático principal, drenaje del conducto pancreático mediante una anastomosis ureteral ipsilateral, drenaje abierto hacia la cavidad peritoneal, duodenostomía, inyección de polímeros intraductales (prolamina, neopreno, silicona...), drenaje vesical y drenaje entérico (63). La evolución y el detalle de las diferentes técnicas se encuentra redactado en el apartado “Introducción”.

Merece la pena recordar en este apartado la derivación urinaria y la derivación entérica con sus variantes, puesto que se trata de las dos variaciones predominantes en la actualidad.

La derivación vesical fue desarrollada por Cook et al. (70) y publicada en 1983. Se comenzó realizando una pancreaticocistostomía. Diferentes modificaciones y mejoras fueron propuestas por Sollinger y Nghiem, mediante la duodenocistostomía utilizando el injerto duodeno-pancreático.

Las principales ventajas de la derivación vesical con respecto al drenaje entérico fueron: la disminución de las dehiscencias y fistulas anastomóticas, la posibilidad de detección precoz del rechazo del injerto pancreático mediante el estudio de la amilasa en orina y la toma de biopsias a través de cistoscopia (157). Sin embargo, el drenaje vesical provoca numerosas complicaciones: acidosis metabólica por pérdida de bicarbonato y deshidratación, cistitis, uretritis, hematuria, incremento de las litiasis vesicales, pancreatitis del injerto como

consecuencia del reflujo vésico-pancreático, etc. Por estos motivos, la principal medida de derivación exocrina en la actualidad es el drenaje entérico (63,73).

En relación con el drenaje exocrino entérico, pese a que existen muchas variantes, el drenaje mediante la duodenoyeyunostomía intraperitoneal es el procedimiento más utilizado en la actualidad (73,108). No obstante, se han descrito numerosas técnicas en cuanto al nivel de la anastomosis en el tracto gastrointestinal: duodeno (108,110), yeyuno (76,91), íleon (108), estómago (158), y al tipo de anastomosis realizada: término-lateral, latero-terminal, término-terminal, directa o mediante la derivación con Y de Roux (73,110,159). Existe controversia en la actualidad con el tipo de derivación enteral utilizada.

A pesar de que la tendencia más desarrollada es realizar una anastomosis duodeno-yeyunal con el páncreas en posición intraperitoneal, diferentes grupos de trasplante realizan una anastomosis duodeno-duodenal con el páncreas en posición retroperitoneal.

Varias son las ventajas que proponen los defensores de esta técnica. En primer lugar, la posición retroperitoneal simula una posición anatómicamente más fisiológica, al igual que la derivación exocrina en la parte alta del intestino delgado. Dicha posición podría favorecer la disminución de la torsión de los vasos del injerto, de trombosis vascular, del riesgo de obstrucción intestinal por hernia interna y de íleo paralítico por pancreatitis química. En segundo lugar, aquellos pacientes con antecedentes de retrasplante o cirugía abdominal previa también se beneficiarían debido a la ausencia de apertura de la cavidad peritoneal. Por último, la posibilidad de acceso endoscópico al injerto pancreático podría facilitar el diagnóstico de rechazo del injerto y realizar tratamientos endoscópicos en caso de complicaciones anastomóticas.

Como inconvenientes a la técnica, podemos destacar la mayor complejidad y dificultad técnica en casos de dehiscencia de la anastomosis y necesidad de trasplantectomía.

Ferrer et al. (73) analizaron los resultados del trasplante de páncreas en posición retroperitoneal. Realizaron 10 trasplantes de páncreas con drenaje venoso porto-cava y entérico mediante anastomosis duodeno-duodenal manual. La supervivencia del paciente y del injerto a los 5 meses fue del 100% y del 80%, respectivamente. Las pérdidas del injerto ocurrieron como consecuencia de trombosis vascular (una trombosis venosa y una trombosis arterial).

Walter et al. (160) compararon 126 casos de TP con anastomosis duodeno-duodenal y 116 casos con anastomosis duodeno-yeyunal. El grupo de la duodenoduodenostomía presentó tasas inferiores de trombosis y de obstrucción. Sin embargo, las tasas de sangrado gastrointestinal fueron superiores en dicho brazo.

Por otra parte, diferentes autores han encontrado resultados contradictorios. Gunasekaran et al. (161) también encontraron tasas superiores de sangrado gastrointestinal, sobre todo en aquellas anastomosis realizadas mediante endograpadora, así como un aumento de las trombosis del injerto en los pacientes con duodeno-duodenostomía. Horneland et al. (162) compararon 40 TP realizados con ambas técnicas. La duodeno-duodenostomía se asoció con una mayor tasa de trombosis del injerto (23% frente a 5%), de reintervenciones (48% frente a 30%), y una supervivencia del injerto inferior (80% frente al 88%). El estudio de Lindahl et al. (163) no encontró diferencias significativas a favor de la duodenoduodenostomía y sí un aumento de la tasa de sangrado con necesidad de reintervención quirúrgica.

Con los estudios presentados, queda en duda cuál sería la técnica quirúrgica estándar en relación con el drenaje exocrino enteral. Las características anatómicas del paciente y del injerto, y la experiencia del grupo trasplantador, son claves para la decisión del tipo de técnica. Así mismo, la experiencia acumulada con una técnica es una garantía de resultados frente al cambio, siempre que dichos resultados sean los adecuados.

El siguiente punto de controversia tiene que ver con el tipo de drenaje venoso realizado. Clásicamente se ha mencionado que el drenaje venoso portal es un método más fisiológico en el trasplante pancreático. Los defensores de dicho drenaje apoyan que la secreción de insulina por parte de la glándula al sistema venoso portal simula la fisiología normal, con la presencia de un metabolismo hepático, una menor hiperinsulinemia sistémica y como consecuencia, una disminución de las lesiones ateroscleróticas. No obstante, a día de hoy se conoce que el estado de hiperinsulinemia no aumenta el riesgo de aterosclerosis y que no existen diferencias entre los drenajes venosos en el trasplante de páncreas (75,110). Adicionalmente, el drenaje venoso portal presenta una mayor complejidad técnica y dificultades en la evaluación ecográfica del injerto por la interposición de gas (164).

La mayoría de los grupos de trasplante pancreático realizan drenaje venoso sistémico en la actualidad. En el IPTR de 2011, el 82% de los trasplantes tipo SPK y el 90% de los trasplantes PTA se realizaban con drenaje venoso sistémico (106).

Oliver et al. (165) realizó una revisión sistemática de los estudios comparativos entre ambos drenajes. Concluyó que aunque la insulina en ayunas presentaba valores inferiores en el grupo de pacientes tratado con drenaje venoso portal, no había diferencias en la glucemia en ayunas ni en los valores de HbA1c. Havrdova et al. (166) comparó en 28 pacientes ambos drenajes venosos en la modalidad SPK, sin encontrar diferencias significativas.

En el año 2019 se realizó un análisis de la base de datos UNOS (*United Network for Organ Sharing*) de 29.078 receptores de páncreas y riñón entre los años 1987 y 2016 (167). Se evidenció que no existía diferencia significativa entre el tipo de drenaje venoso y la supervivencia del paciente y del injerto en el cómputo general de TP. Sin embargo, se encontró una disminución de la supervivencia de aquellos pacientes sometidos a trasplante tipo PAK con drenaje venoso sistémico.

La anastomosis arterial también presenta diferentes variantes técnicas. Generalmente el injerto pancreático se extrae junto con la arteria esplénica y la arteria mesentérica superior, ligando previamente el extremo distal de la arteria gastroduodenal. Por lo tanto, el tronco celíaco y la arteria hepática común se asignarían para el injerto hepático. No obstante, se piensa que la arteria gastroduodenal tiene una gran implicación a la hora de suministrar el aporte arterial de la cabeza pancreática a través de las arcadas pancreático-duodenales superiores. La reconstrucción del flujo a través de la arteria gastroduodenal podría disminuir las complicaciones del segmento duodenal. Para la reconstrucción de dicha arteria se han descrito multitud de variantes técnicas (108,168).

Para establecer la continuidad entre la arteria esplénica y la arteria mesentérica superior, se utiliza generalmente un injerto arterial en “Y” procedente de la bifurcación ilíaca del donante, con una reconstrucción en la cirugía de banco (92,108). No obstante, diferentes regiones vasculares que presentan una bifurcación se han utilizado en la reconstrucción arterial, como el tronco braquiocefálico derecho o la bifurcación de la arteria carótida (169,170).

La gran mayoría de los grupos de TP en nuestro país utilizan el injerto arterial en “Y” procedente de la bifurcación ilíaca del donante para realizar anastomosis término-terminal con la arteria esplénica y la arteria mesentérica superior. Sin embargo, el Dr. Fernández Cruz describió una técnica consistente en una anastomosis esplenomesentérica (anastomosis término-terminal entre el extremo distal de la arteria mesentérica superior y el extremo proximal de la arteria esplénica) y posterior anastomosis entre el parche aórtico junto con la arteria mesentérica superior y la arteria del receptor. Dicha técnica es la utilizada por el grupo de trasplante del Hospital Clínic de Barcelona (73,75,92).

La orientación y situación del injerto estará determinada por el tipo de drenaje exocrino y venoso que se quiera realizar (73,171). La mayoría de los grupos de TP colocan el injerto pancreático longitudinal al eje cráneo-caudal. No obstante, se han publicado series de trasplantes con el páncreas en posición transversal. La ventaja de dicha posición se traduciría en un mejor drenaje venoso del injerto, con la consiguiente disminución de la trombosis venosa (171). Cuando se implanta la glándula en la cavidad intraperitoneal, el sitio preferido es el lado derecho a nivel de la fosa ilíaca debido a la disposición de los vasos ilíacos (60,91).

Como se puede observar después de lo reseñado anteriormente, existen numerosas variantes técnicas en cuanto al abordaje del paciente para el implante pancreático, la localización del injerto, el tipo de drenaje venoso, técnica de la anastomosis arterial, tipo de drenaje exocrino y orientación del injerto.

Podemos concluir que, excluyendo el tipo de drenaje exocrino, el resto de variables que aparecen a la hora de realizar un TP no han mostrado grandes diferencias entre sí. Por tanto, la individualización de los pacientes y la experiencia del cirujano con las diferentes técnicas será clave a la hora de decidir cómo realizar el implante pancreático.

Nuestro grupo de trasplante realizó el implante pancreático en todos los casos según la técnica descrita en el apartado “Material y Métodos”. Se utiliza un acceso por laparotomía media con colocación del injerto pancreático en la fosa ilíaca derecha de manera intraperitoneal. Se realiza una anastomosis portocava manual con monofilamento no absorbible de 5/0 (Prolene®). La anastomosis arterial se realiza mediante una plastia de reconstrucción vascular en “Y” a partir de la bifurcación ilíaca del donante. El injerto vascular en “Y” se anastomosa con la arteria esplénica y la arteria mesentérica superior, y posteriormente se implanta en la arteria ilíaca primitiva mediante sutura manual con monofilamento no absorbible (Prolene®).

Posteriormente se realiza un desclampaje de las anastomosis vasculares para reiniciar la perfusión del injerto. El desclampaje venoso se realiza en primer lugar. Durante el desclampaje arterial, se realiza una apertura momentánea de la vena mesentérica inferior que permite el drenaje de la solución de preservación intrapancreática y la disminución de la presión



intravascular del injerto. Dicha maniobra fue aportada por el Prof. Padillo Ruíz y publicada por el Dr. Muñoz Bellvís (76).

El drenaje exocrino se realiza mediante anastomosis duodeno-yeyunal latero-lateral biplano. El asa de yeyuno utilizada se encuentra a 40-50 cm del ángulo de Treitz.

## **4. Trasplante renal**

---

A continuación, se repasará muy brevemente la técnica de trasplante renal, puesto que pese a no ser una de las cuestiones fundamentales de la investigación, el conocimiento quirúrgico de dicha técnica nos ayudará a comprender las posibles complicaciones quirúrgicas urológicas.

Una vez concluida la extracción renal del donante se realizará una cirugía de banco con el objetivo de mantener un estado óptimo del injerto. Se examinará el injerto renal, el pedículo vascular y ureteral para visualizar posibles anomalías. Se realizará una disección de la grasa perirrenal respetando la cápsula renal y la grasa del seno renal. La preservación de la grasa del seno y polo inferior renal es de vital importancia para mantener una correcta vascularización del uréter. Finalmente se preparará el pedículo renal para las consiguientes anastomosis vasculares.

En relación con el implante renal, lo más frecuente en la actualidad es el trasplante heterotópico en la fosa ilíaca del receptor. En el trasplante renal aislado se utiliza la fosa ilíaca derecha, mientras que en los casos de SPK el sitio de trasplante renal es la fosa ilíaca izquierda. Durante la cirugía de implante se necesita una correcta repleción vesical para facilitar la disección y anastomosis

urétero-vesical. Esto lo conseguimos mediante el sondaje y clampaje vesical previo a la intervención.

En el trasplante renal aislado la vía de abordaje preferida es la incisión de Gibson. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, en el SPK la laparotomía media es la incisión de elección.

Mediante la disección del espacio extraperitoneal localizamos el eje vascular ilíaco del lado izquierdo, previa disección del cordón espermático o sección del ligamento redondo del útero. Una vez realizada la disección del eje ilíaco se realizarán las anastomosis vasculares. En primer lugar, se realiza el drenaje venoso mediante una anastomosis término-lateral entre la vena renal y la vena ilíaca externa. Una vez realizado se procede a la confección de la anastomosis arterial. Se puede utilizar un parche de Carrel (172) o la espatulación de la arteria renal para la anastomosis término-lateral con la arteria ilíaca externa. Finalmente se procede a la derivación urinaria.

Existen varias modalidades para el drenaje urinario: la creación de una ureteroneocistostomía (la más utilizada) y la confección de una ureteroureterostomía o ureteropielostomía (menos utilizadas) (173).

En relación con la primera, se han descrito técnicas intravesicales y extravesicales. Actualmente la técnica de ureteroneocistostomía extravesical de Lich-Gregoir (174) es el procedimiento más utilizado (173). Dentro de las ureteroneocistostomías intravesicales o transvesicales destacamos la técnica de Paquin y la técnica de Leadbetter-Politano (175,176).

Teóricamente, la ureteroneocistostomía según la técnica extravesical de Lich-Gregoir presentaría menor tasa de fugas de la anastomosis, debido a que mediante dicha intervención se evita una segunda cistostomía (177). Sin embargo, estudios comparativos entre ambas anastomosis no han encontrado

diferencias estadísticamente significativas con el desarrollo de complicaciones (178–180).

Por último, la ureteroureterostomía y la ureteropielostomía se utilizan en casos de uréteres del injerto con mínima longitud o daño de su vascularización (173).

En los 68 casos de SPK de nuestra serie, el trasplante renal se realizó posterior al injerto pancreático. Con esta metodología conseguimos una disminución del tiempo de isquemia fría y un menor riesgo de daño posterior del injerto pancreático durante las maniobras de implante renal. Los primeros 24 trasplantes renales se realizaron mediante una incisión de Gibson. No obstante, desde ese momento y en la actualidad, la disección del espacio extraperitoneal a través de una incisión en la línea media es el procedimiento estándar en nuestro grupo. Las anastomosis vasculares se realizan de forma término-lateral, entre los vasos renales y el eje ilíaco externo.

En relación con la derivación urinaria, en los primeros 22 pacientes se realizó una ureteroneocistostomía según la técnica de Politano-Leadbetter. La técnica extravesical de Lich-Gregoir fue la realizada en los trasplantes renales restantes.

## **5. Régimen inmunosupresor**

Todo trasplante de órgano sólido necesita un tratamiento inmunosupresor, que tiene como objetivo la creación de inmunotolerancia y la disminución del rechazo del injerto. En el trasplante de páncreas, el tratamiento inmunosupresor tiene los mismos objetivos que en el resto de trasplantes.

No obstante, se sabe que el TP presenta tasas más elevadas de rechazo del injerto que los pacientes sometidos a trasplante hepático o trasplante renal aislado (54). Adicionalmente, se sabe que el rechazo del injerto pancreático es más difícil de diagnosticar. Por estos motivos, la mayoría de los grupos de trasplante utilizan una terapia inmunosupresora de inducción (110,181).

## **5.1. Terapia de inducción**

---

El tratamiento de inducción se hizo popular en 1970 y persigue los siguientes objetivos: disminución del riesgo de rechazo agudo, favorecer la función del injerto renal y provocar efectos tolerogénicos sobre el injerto pancreático (80). Estos efectos podrían tener un mayor beneficio en los pacientes con alto riesgo de rechazo (aquellos previamente sensibilizados, con pruebas cruzadas positivas, afroamericanos, sometidos a trasplante tipo PTA o a trasplantes previos) (181).

Burke et al. (182) publicaron un ensayo clínico aleatorizado de 174 pacientes sometidos a trasplante tipo SPK. Dividieron dos brazos de 87 pacientes: un grupo fue sometido a tratamiento de inducción con fármacos frente a células T o anticuerpos anti interleucina 2. Los pacientes sometidos a terapia de inducción presentaron una supervivencia renal a los tres años del 92%, frente al 81,4% en los pacientes sin inducción. La incidencia de rechazo renal agudo, confirmado de manera histológica, fue superior en el grupo de no inducción (27,5% vs 19,5%).

Los agentes inmunosupresores antiguos como el muronomab-CD3 o el daclizumab (que dejó de comercializarse en 2009) han sido relevados por los fármacos actuales. La ATG de origen equino (aprobada por la FDA en 1981 para el trasplante renal aislado) se trata de una globulina policlonal con efecto sobre las células linfoides T. La ATG de conejo fue aprobada por la FDA en 1998 y presenta similares efectos como consecuencia de la depleción de linfocitos T. Estos tratamientos provocan una linfopenia severa desde el primer día hasta después del tratamiento. Uno de los efectos más importantes es el aumento de las infecciones por CMV. Otros efectos son debidos a la citolisis, con incremento de la temperatura corporal, escalofríos, náuseas, vómitos, disnea... que precisan de pre-medicación con diferentes fármacos (antihistamínicos, corticosteroides y antipiréticos). Otro efecto derivado de su mecanismo de acción es la trombopenia.

El alemtuzumab (aprobado por la FDA en 2001) es un anticuerpo monoclonal IgG frente al antígeno de superficie CD52. Dicho antígeno se encuentra localizado en los linfocitos B y T, células NK (*Natural Killer*), macrófagos, monocitos y plaquetas. La unión y apoptosis celular mediada por el Alemtuzumab provoca depleción linfocítica intensa y, derivado de ello, incremento de las infecciones oportunistas.

El basiliximab es un anticuerpo que presenta afinidad para fijarse a la cadena alfa de la interleucina 2 (CD25) y presenta una buena tolerancia (80,181)

Parece seguro afirmar que el trasplante de páncreas necesita una terapia inmunosupresora de inducción en la mayoría de los casos, más aún en aquellos pacientes con alto riesgo de rechazo del injerto. Sin embargo, a día de hoy no está nada claro cuál es la mejor combinación de fármacos para iniciar la

inducción. Persiste una evidencia sólida limitada provocada por la ausencia de grandes ensayos clínicos aleatorizados en este campo.

Bazerbachi (183) comparó el tratamiento de inducción mediante basiliximab frente a ATG en 128 trasplantes de páncreas tipo SPK. El tratamiento con ATG consiguió menores tasas de rechazo dentro de los 3 primeros meses y dentro del primer año, así como menores tasas de rechazos resistentes a tratamiento esteroideo. La terapia de inducción con basiliximab se consideró como factor de riesgo de rechazo del injerto. No obstante, las tasas de supervivencia de los pacientes y de ambos injertos al año, tres y cinco años fueron similares. Fernández Burgos et al. (184) comparó de manera retrospectiva la ATG y el basiliximab en 97 TP tipo SPK, con similares resultados.

La terapia con ATG parece mostrar mejores resultados en cuanto a la prevención del rechazo agudo del injerto. Si bien, provoca un incremento de las tasas de viremia e infecciones por CMV como consecuencia de la intensa depleción linfocítica (182).

Stratta (185) publicó un ensayo clínico aleatorizado comparando el alemtuzumab frente a la ATG en TP tipo SPK. No se encontraron diferencias en las tasas de supervivencia de los pacientes, del injerto renal y del injerto pancreático. Sin embargo, las tasas de rechazo agudo fueron ligeramente inferiores en los pacientes sometidos a inducción con alemtuzumab, pero con un aumento de las tasas de infección a largo plazo.

A día de hoy no existe un acuerdo unánime sobre la terapia de inducción ideal en el trasplante de páncreas. No obstante, se observan pocas diferencias en los protocolos de los diferentes grupos de trasplante. Se puede resumir que las terapias que provocan una depleción de los linfocitos T están asociadas con tasas bajas de rechazo agudo del injerto con respecto a los otros fármacos. No obstante, presentan tasas más altas de leucopenia precoz y, por ende, mayor riesgo de infección por CMV.

Según el último informe de la IPTR de 2019 (113), la mayoría de los receptores sometidos a trasplante de páncreas fueron sometidos a terapia inmunosupresora de inducción basada en agentes depletivos de células T. Esta tendencia ha ido aumentando en los últimos 10 años hasta llegar a su punto culmen en el último registro (apareciendo en casi el 87% de los pacientes). Los agentes antagonistas de la interleucina 2 se han mantenido prácticamente estables en porcentajes inferiores al 20% de uso. La ausencia de tratamiento de inducción durante la última década ha aparecido aproximadamente en el 10% de los grupos de trasplante.

En nuestro grupo de trasplante, todos los pacientes fueron sometidos a tratamiento de inducción con agentes depletivos de linfocitos T. La ATG fue el fármaco utilizado en todos los pacientes en un primer momento. Debido a la aparición de una trombopenia grave refractaria, un paciente necesitó el cambio de fármaco por un antagonista de la interleucina 2 (basiliximab).

## **5.2. Terapia de mantenimiento**

---

En relación con el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento, el pilar farmacológico fundamental está determinado por un fármaco inhibidor de la calcineurina y un fármaco antimetabolito, asociado a tratamiento esteroideo.

La azatioprina y el MMF son dos de los fármacos antimetabolitos disponibles en el trasplante de páncreas. Actualmente el MMF es el más utilizado, dado que consigue una reducción del 50% en la incidencia y severidad del rechazo agudo, combinado con un incremento de la supervivencia del injerto (80,110).

En un ensayo clínico aleatorizado que comparaba el uso de MMF versus azatioprina en el trasplante de páncreas, se evidenciaron tasas más altas de rechazo celular agudo y fracaso del tratamiento con el uso de azatioprina (186).

El tratamiento con MMF se ha usado en torno al 90% de los TP en la última década, mientras que el uso de azatioprina actualmente es anecdótico (112).

Dentro de los fármacos inhibidores de la calcineurina, se han utilizado la ciclosporina y el tacrólimus.

El descubrimiento de la ciclosporina en 1972 y su aprobación en el año 1983 revolucionó el panorama de los trasplantes de órganos sólidos, disminuyendo las tasas de rechazo y mejorando las cifras de supervivencia (67,187,188). Sin embargo, uno de los principales problemas del fármaco es la larga lista de efectos secundarios que presenta, entre los cuales destacan la nefrotoxicidad, hepatotoxicidad e hiperglucemia (189). El descubrimiento del tacrólimus data del año 1984 (190), si bien, su aprobación por la FDA para el tratamiento



inmunosupresor de los trasplantes de órganos sólidos no tiene lugar hasta una década después (189).

A día de hoy, el tacrólimus es el fármaco inhibidor de la calcineurina más utilizado, presentando ventajas en la supervivencia del injerto con respecto a la ciclosporina (110).

Saudek et al. (191) presentaron los resultados de un estudio aleatorizado, multicéntrico, que comparaba la eficacia y seguridad del tacrólimus versus ciclosporina, en los pacientes sometidos a TP tipo SPK. El tacrólimus presentó menos episodios de rechazos moderados-graves (3% vs 28%), mayor supervivencia del injerto de páncreas (89,2% vs 72,4%) y menores episodios de trombosis del injerto (2 vs 10).

El tacrólimus de liberación prolongada presenta ventajas sobre el tacrólimus de liberación inmediata en el trasplante renal aislado y trasplante hepático (192,193). La mejor absorción, mayor biodisponibilidad y la disminución de las concentraciones sanguíneas máximas, provocan una disminución de los efectos neurotóxicos (194). Adicionalmente, la mejora posológica que se obtiene al administrarse una vez el día, así como el mayor intervalo temporal de administración, podrían facilitar la adherencia de los pacientes al tratamiento. Pese a que la evidencia de tacrólimus de liberación prolongada en el trasplante de páncreas es limitada, existen grupos que utilizan dicho fármaco (195).

Según el informe de 2018 de ITPR (112), en la última década más del 90% de los pacientes trasplantados presentaron una terapia de inducción con tacrólimus, mientras que menos del 10% se inducían con ciclosporina.

Otra de las grandes controversias en el tratamiento de mantenimiento se basa en el uso de esteroides exógenos. Los efectos secundarios de los corticoides

son plenamente conocidos y debido al potencial diabetogénico que presentan, la tendencia que está apareciendo es limitar o suprimir su uso en el trasplante de páncreas (80).

Sin embargo, en una revisión de la *Cochrane Database of Systematic Reviews* publicada por Montero et al. (196) no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad, pérdidas del injerto pancreático o renal y rechazo renal agudo en los ensayos clínicos y estudios observacionales que comparaban el tratamiento con glucocorticoides. Por lo tanto, no se pudieron establecer conclusiones firmes debido a la ausencia de pruebas definitivas.

En la última década, entre el 50-70% de los pacientes se manejaron con una triple terapia de mantenimiento basada en MMF, Tacrólimus y esteroides. Los pacientes con terapia libre de esteroides han supuesto menos del 30% del global hasta el año 2016. No obstante, existe una tendencia hacia el tratamiento de mantenimiento libre de corticoides que tendrá que valorarse en los próximos años (113).

Los fármacos inhibidores de la m-TOR también se utilizan en el tratamiento de mantenimiento postrasplante. Sin embargo, los efectos secundarios: nefrotóxicos (más problemáticos cuando se asocia con inhibidores de la calcineurina), diabetógenos, la disminución de la cicatrización de heridas, aparición de proteinuria... limitan el uso de dichos fármacos. En la actualidad quedan relegados a tratamientos de segunda línea, como en los casos de toxicidad digestiva por MMF, donde han demostrado una mejor tolerancia gastrointestinal (80,110).

Según datos del IPTR de 2018 (112), el uso de fármacos inhibidores de la molécula m-TOR ha ido disminuyendo desde el año 2005 hasta situarse en menos del 10% en la actualidad, tanto como tratamiento en el momento del trasplante como un año posterior al mismo.

Según los datos disponibles, parece acertado concluir que el tratamiento de mantenimiento más adecuado en la actualidad es la triple terapia con tacrólimus, MMF y esteroides.

En nuestro programa de trasplante, todos los pacientes recibieron al inicio del TP la triple terapia basada en tacrólimus, MMF y esteroides. En el momento de finalización del estudio, 44 pacientes presentaban un régimen con corticoides (62,85%).

Los inhibidores de m-TOR únicamente se utilizaron en un paciente, debido a la persistencia de clínica gastrointestinal asociada al uso de MMF.

Los efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores provocaron la modificación del principio activo en 15 pacientes tal como se detallaron en el apartado “Resultados”.

## **6. Complicaciones**

---

Se ha mencionado en varias ocasiones a lo largo del documento que el trasplante pancreático presenta numerosas complicaciones, motivo por el cual existe cierta reticencia por parte de diferentes profesionales sanitarios. Dentro de las complicaciones post-trasplante podemos diferenciar tres amplios grupos:

complicaciones médicas, complicaciones quirúrgicas en relación con el TP y complicaciones quirúrgicas urológicas o relacionadas con el trasplante renal.

## **6.1. Complicaciones médicas**

Las complicaciones médicas se encuentran provocadas en la mayoría de las ocasiones por el empleo de fármacos inmunosupresores. Los efectos secundarios de los tratamientos inmunosupresores son perfectamente conocidos y dentro de los mismos destacamos: citopenias, infecciones, toxicidad farmacológica y aparición de neoplasias. En la mayoría de los casos dichas complicaciones aparecen tras la recuperación quirúrgica. Otras complicaciones menos frecuentes se detallan en el apartado “Resultados”.

### **6.1.1. Citopenias**

Las citopenias relacionadas con el tratamiento inmunosupresor son frecuentes, sin embargo, la mayoría no provocan modificaciones del principio activo.

En relación con el tratamiento de inducción, la ATG puede provocar cuadros de trombopenia en el 15,7% de los casos y de neutropenia hasta en el 24,5%. Por este motivo, se recomienda la disminución de la dosis en casos de recuento de plaquetas inferior a  $80 \times 10^9/l$  o recuento de leucocitos inferior a 2.500 U/ml. La suspensión del tratamiento estaría indicada en casos de plaquetopenia inferior a  $50 \times 10^9/l$  y leucopenia  $<1.500$  U/ml.

Dentro de los fármacos inhibidores de la calcineurina, el tacrólimus incrementa el riesgo de citopenias. Se han descrito cuadros de anemia, trombopenia, leucopenia, aplasia medular y coagulopatía relacionada con la administración del fármaco.

El MMF presenta riesgo de depleción celular de las tres series, aunque también se han descrito casos de leucocitosis en relación con su administración. Dado el alto riesgo de citopenias, se deben realizar controles analíticos mediante hemogramas con una frecuencia semanal durante el primer mes, bimensual hasta el tercer mes, y mensual hasta completar el año. Se recomienda la suspensión del tratamiento cuando el recuento de neutrófilos es inferior a 1.300 U/ml, el de leucocitos inferior a 3.000 U/ml, plaquetas inferiores a  $100 \times 10^9/l$  o anemia con cifras de hemoglobina inferiores a 8 g/dl (91).

En nuestra serie, tres pacientes presentaron anemia (4,3%), en once aparecieron cuadros de leucopenia (15,7%) y siete trombopenia (10%). La mayoría de las citopenias se manejaron mediante el ajuste posológico del tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, dos pacientes necesitaron el cambio de principio activo: un paciente precisó la sustitución de ATG por basiliximab por una trombopenia refractaria, y otro paciente precisó el cambio de MMF por everólimus debido a una leucopenia y trombopenia refractarias.

### **6.1.2. Infecciones**

---

Las complicaciones infecciosas en el TP cobran una gran importancia, puesto que pueden afectar hasta el 80% de los pacientes trasplantados. En nuestra serie, las infecciones aparecieron en el 30% de los individuos. El TP presenta un mayor riesgo de infección en el receptor con relación a los demás trasplantes de órganos sólidos, motivado en parte por el incremento de las complicaciones post-procedimiento (pancreatitis del injerto, trombosis vasculares, fistulas pancreáticas, etc.) y por el mayor nivel de inmunosupresión necesario (127,197–199).

Las infecciones post-trasplante son responsables de una gran morbimortalidad, presentándose como una de las principales causas de pérdida del injerto pancreático y como la primera causa de muerte del receptor dentro del primer año post-trasplante (127,200).

El desarrollo de infecciones en el receptor puede realizarse de diferentes maneras: infección de novo, transmisión a través del injerto, reactivación de una infección latente y reactivación o reinfección de un injerto sano (201).

Dentro de los factores predisponentes de infección, se han clasificado en: factores de riesgo del donante, del receptor, del acto quirúrgico y factores predisponentes post-trasplante (197).

En relación con los factores de riesgo del donante, la donación en asistolia se considera un factor predisponente para el desarrollo de infecciones. La donación en asistolia controlada presenta riesgo de lesión renal por isquemia, con desarrollo de afectación y necrosis tubular aguda que provoca en ocasiones la necesidad de realizar TRS una vez realizado el implante. La diálisis aumenta

el riesgo de infección relacionada con los accesos vasculares inherentes a la propia técnica.

Se ha descrito que los donantes con edades superiores a 45 años y aquellos con IMC en rango de obesidad son factores predisponentes individuales de complicaciones post-quirúrgicas (pancreatitis, trombosis vasculares, fístula duodenal). Dichas complicaciones pueden favorecer el desarrollo de infecciones intraabdominales e ISQ (197). No obstante, con el desarrollo del tacrólimus, parece ser que la edad del donante no estaría tan relacionada con la aparición de complicaciones post-quirúrgicas (56). El estudio multicéntrico EXPAND (202) mostró tasas similares de morbilidad y de rechazo del injerto en los pacientes trasplantados de donantes con edades superiores a 50 años con respecto a aquellos con edades inferiores. Por tanto, se necesitan más estudios que aclaren este debate.

En relación con el IMC, hemos explicado que la obesidad aumenta el riesgo de infección post-trasplante. Sin embargo, valores de IMC por debajo del rango de la normalidad incrementan el riesgo de trombosis vascular por diferencia de flujo sanguíneo entre la circulación sistémica del receptor y los vasos de pequeño calibre del injerto (56,203).

Otros de los factores predisponentes relacionados con los donantes es el riesgo de transmisión directa de enfermedades infecciosas a través del injerto. La transmisión de infecciones virales es la más frecuente, aunque también se han descrito transmisiones bacterianas o parasitarias (127).

Actualmente se desconoce el riesgo de transmisión de infecciones a través del órgano trasplantado y, debido a la variabilidad de los cribados microbiológicos en los diferentes países y al gran espectro de microorganismos

que pueden provocar la infección, la prevención absoluta no es posible en la actualidad (204,205).

A pesar del desconocimiento real de la incidencia de transmisión infecciosa donante-receptor, se pone de manifiesto la necesidad de realizar pruebas diagnósticas microbiológicas tanto en el órgano donado como en el receptor, para evaluar el estado de ambos (127,197).

En relación con el estado de los receptores, se ha demostrado que los años de evolución de la DM están relacionados con el riesgo de aparición de infecciones. El estado de hiperglucemia crónica provoca a largo plazo una afectación multivisceral, con desarrollo de angiopatía y enfermedad arterial periférica, un estado de inmunosupresión, desnutrición y mala cicatrización. Todos estos factores incrementan el riesgo de infección post-trasplante.

La inmunosupresión incrementa el riesgo de infección de novo y la reactivación de infecciones latentes. Esto hace necesaria la evaluación del estado de inmunidad pre-trasplante frente a diferentes microorganismos.

La necesidad de TRS y, especialmente la diálisis peritoneal, incrementa el riesgo de infección. La manipulación de la cavidad peritoneal con la ruptura de la barrera protectora proporciona la posibilidad de infección intraabdominal y desarrollo de peritonitis secundaria (204).

Otros factores de riesgo del receptor son los antecedentes de trasplantes previos (197) y las colonizaciones previas por microorganismos multirresistentes (127).



El conocimiento de los factores de riesgo relacionados con el acto quirúrgico es fundamental para realizar la mayor prevención posible de las infecciones. El tiempo quirúrgico prolongado incrementa el riesgo de sangrado y de transfusión sanguínea, las alteraciones de los bordes de la laparotomía y la posibilidad de ruptura de las medidas de esterilidad. El tiempo de isquemia fría y caliente prolongadas aumentan el riesgo de pancreatitis, fugas entéricas y trombosis, con el consiguiente incremento de la incidencia de infecciones (56,197).

El tipo de trasplante también presenta variabilidad en la probabilidad de infección. El trasplante tipo SPK incrementa el riesgo de infección, debido en parte al mayor tiempo quirúrgico, mayor necesidad de disección y la colocación de dos órganos en el mismo acto, con el incremento del riesgo de complicaciones (127,197).

La apertura visceral de órganos colonizados para realizar las anastomosis digestivas también son factores de riesgo a tener en cuenta.

Finalmente, es necesario también el conocimiento de los factores de riesgo post-quirúrgicos. Cualquier complicación postoperatoria que requiera una nueva cirugía nos incrementa el riesgo de infección. Adicionalmente, las complicaciones que no requieran cirugía también pueden incrementarnos el riesgo, por ejemplo, los casos de pancreatitis, trombosis o fístulas pancreáticas de bajo débito que desarrollen colecciones peripancreáticas con posibilidad de infección secundaria.

El incremento de niveles de inmunosupresión con respecto a otros trasplantes (ya comentado con anterioridad), asociado a los tratamientos depletivos de los linfocitos T y a la necesidad de administración de bolos de

esteroides para prevenir el rechazo agudo, incrementan el riesgo de complicaciones infecciosas (127,197,206).

El estudio publicado por Herrero Martínez (127) realiza un análisis de las infecciones en el trasplante combinado páncreas riñón, y determina los factores de riesgo. En su muestra, la necesidad de una reintervención quirúrgica, el empleo de bolos de esteroides, la enfermedad arterial periférica presente en el estudio pretrasplante, el TIF prolongado, la necesidad de transfusión, la serodiscordancia injerto-receptor, el sexo femenino y la derivación exocrina vesical, fueron factores de riesgo de infecciones post-trasplante.

Las infecciones en el paciente trasplantado se pueden clasificar atendiendo a su etiología, cronología o terapéutica. El método de agrupación ideal no se ha diseñado aún y se admiten varios tipos de clasificaciones.

La clasificación etiológica probablemente sea una clasificación muy didáctica, sin embargo, su utilidad clínica está cuestionada. Según esta, dividimos las infecciones en bacterianas, víricas, fúngicas y parasitarias.

Las infecciones bacterianas son las más frecuentes en el paciente trasplantado, con una incidencia estimada según las series entre 27-85% (199,207). Los gérmenes aislados se corresponden en la mayoría a cocos gram positivos y bacilos gram negativos. Los gérmenes multirresistentes pueden provocar infección en pacientes trasplantados hasta en el 39%, ocasionando un alto fracaso terapéutico y una morbimortalidad nada desdeñable (197). Dentro de las infecciones bacterianas, destacamos por su frecuencia la ITU, la ISQ, la

infección intraabdominal, la neumonía, las bacteriemias asociadas a catéter y la infección por *C. Difficile*.

Las ITU son las más habituales en el ámbito del trasplante de páncreas. Presentan una prevalencia estimada entre el 5 y el 43% (127,199). Según los datos de la Red Española de Investigación sobre Infecciones en Trasplantes (RESITRA), las ITU supusieron una tasa de 0,23 episodios por cada 1.000 días de trasplante pancreático (208). Dentro de los factores de riesgo, el principal sigue siendo la necesidad de sondaje vesical prolongado. También se ha observado que el sexo femenino, la edad avanzada y la necesidad de TRS inmediatamente post-trasplante son factores de riesgo independientes de desarrollo de ITU. Cronológicamente aparecen dentro de los primeros 6 meses post-trasplante, aunque se han descrito casos de apariciones posteriores. En el estudio publicado por Vidal et al. (208) se observó una mayor frecuencia de ITU no complicada versus ITU complicada, sin un incremento de la mortalidad de los pacientes.

En nuestro grupo, la ITU tuvo representación en 9 pacientes (12,85%). La ITU la hemos dividido en infección asociada a catéter de sondaje vesical e infección no asociada a catéter. La ITU asociada a catéter apareció en 5 pacientes (7,1%). En 4 de ellos apareció dentro del primer mes post-trasplante y se trató mediante la retirada de la sonda vesical y tratamiento con quinolonas. En un paciente, la ITU asociada a catéter apareció un año post-trasplante en el contexto de una cirugía urológica posterior que requirió sondaje vesical.

La ITU no asociada a catéter apareció en 4 pacientes (5,7%) y el 50% tuvo lugar dentro de los 2 meses post-trasplante.

La ISQ presenta una incidencia entre el 9 y el 51% dentro de los trasplantes pancreáticos (127,209), siendo la mayoría de las mismas infecciones superficiales. Aparece generalmente dentro de los primeros 30 días, aunque puede presentarse en los tres siguientes meses al trasplante. La ISQ puede aparecer de manera aislada, afectando únicamente a la zona de la incisión quirúrgica, sin embargo, la asociación de ISQ con infección intraabdominal profunda es frecuente (197).

En nuestra muestra, la incidencia de ISQ fue ligeramente inferior a las series publicadas (8,6%). Todos los cuadros fueron tratados con apertura cutánea, drenaje, lavado profuso y curas diarias controladas por los facultativos. Se añadió cobertura antibiótica empírica en todos los casos. La asociación de ISQ con infección intraabdominal ocurrió en 3 pacientes (50%).

La infección intraabdominal representa una de las patologías más serias en el trasplante de páncreas, debido a que se asocia con tasas elevadas de pérdida del injerto y tasas de mortalidad entre el 6 y el 20% (210). La mayoría de las infecciones intraabdominales aparecen en los 30 primeros días, observándose casos de infección dentro de los 3 primeros meses. Como factores de riesgo conocemos el TRS tipo diálisis peritoneal, tiempos quirúrgicos prolongados, fistulas entéricas, pancreatitis del injerto y necrosis pancreática. El tratamiento se basa en el control del foco de infección, bien de manera conservadora o mediante intervención quirúrgica, en función de cada individuo. Hasta el 80% se resuelven con procedimientos percutáneos de radiología intervencionista (197,211).

En nuestra serie hemos dividido los abscesos intraabdominales en aquellos situados en las proximidades de la glándula pancreática (colecciones peripancreáticas), y aquellos abscesos situados distalmente al injerto (abscesos intraabdominales). En relación con los últimos, tuvieron una incidencia del 4,3% (apareciendo en 3 pacientes). Todos los abscesos intraabdominales se resolvieron con medidas conservadoras mediante el drenaje percutáneo y el tratamiento antibiótico de amplio espectro. Las colecciones peripancreáticas se detallarán más adelante.

La neumonía bacteriana representa otra gran complicación infecciosa de los trasplantes de órgano sólido. En el TP existe una mayor incidencia de neumonía nosocomial, como resultado del ingreso en la unidad de vigilancia intensiva y el mayor tiempo de intubación orotraqueal. El diagnóstico mediante pruebas de imagen y el tratamiento con antibioterapia de amplio espectro asociada a fármacos antivirales y antifúngicos, sería el manejo estándar para prevenir las infecciones oportunistas (197).

La neumonía apareció en un paciente (1,4%). Del mismo modo que lo publicado en la literatura, se realizó un tratamiento suponiendo una neumonía nosocomial.

La bacteriemia asociada a catéter representa un alto porcentaje de los casos de bacteriemia, pudiendo llegar incluso al 90%. A los factores de riesgo tradicionales de la bacteriemia por catéter en pacientes no trasplantados, hay que sumarle el riesgo inherente del trasplante, como la estancia prolongada en unidades de vigilancia intensiva, el estado de inmunosupresión o la presencia de retrasplante. Las tasas de morbilidad de la bacteriemia en pacientes con TP

oscilan entre 4,5% y 65%, mientras que las de mortalidad se encuentran entre el 6% y el 44,4%. Se han aislado tanto gérmenes gram positivos como gram negativos (127,197,212–214).

En nuestro grupo, la bacteriemia asociada a la interposición de catéter y corroborada por hemocultivos apareció en 3 pacientes (4,3%). *P. Aeruginosa* fue el patógeno más frecuentemente aislado.

Las infecciones por *C. Difficile* son más frecuentes en los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido. Presentan una incidencia estimada de hasta el 7% en las series publicadas. Dentro de los factores de riesgo encontramos el tratamiento antibiótico, estancia en unidades de cuidados intensivos, estado inmunodeprimido de los pacientes trasplantados, etc. Existe un mayor riesgo de infección por este patógeno en los 3 primeros meses post-trasplante (127,215–217). Uno de los principales problemas de esta infección es su diagnóstico diferencial, puesto que la sintomatología gastrointestinal característica puede desarrollarse como consecuencia del tratamiento inmunosupresor o por otros patógenos (91,127).

La infección por *C. Difficile* apareció en el 2,9% de nuestros pacientes. La cronología de las infecciones por la bacteria fue la siguiente: un paciente presentó el cuadro clínico en el primer mes del trasplante y otro paciente al año del trasplante. El diagnóstico se realizó mediante el aislamiento de la toxina del microorganismo en los coprocultivos.

Las infecciones por micobacterias no presentan una gran incidencia en el ámbito del trasplante pancreático. El desarrollo de tuberculosis generalmente

tiene lugar a partir de la reactivación de la infección latente. Otras micobacterias atípicas se han reportado mediante casos aislados (197,218,219). En nuestro grupo no se han evidenciado infecciones por micobacterias.

En relación con las infecciones virales, destacamos por frecuencia e importancia la infección por CMV. Otras infecciones virales que pueden aparecer con más frecuencia en los pacientes trasplantados son aquellas relacionadas con el resto de herpesvirus, poliomavirus y por virus respiratorios. Las infecciones víricas tienen un doble efecto: un efecto directo en relación con la invasión viral, y un efecto indirecto relacionado con la inmunomodulación del sistema inmune por parte del microorganismo. Esta acción inmunomoduladora es responsable del incremento de neoplasias hematológicas, infecciones oportunistas y rechazo agudo y crónico del injerto (197).

La infección por CMV presenta una incidencia frecuente, entre el 10% y el 42% en los TP, y conlleva una elevada gravedad. Los pacientes sometidos a TP presentan un riesgo mayor que los sometidos a otros trasplantes de órganos sólidos. Los protocolos de inmunosupresión más exigentes, las terapias depletoras de linfocitos T y el incremento de inmunosupresión por los episodios de rechazo agudo del injerto son los principales responsables del aumento de riesgo de desarrollo de enfermedad por CMV. La situación serológica sería otro factor de riesgo, siendo la de mayor riesgo la presencia de serología positiva en el injerto y negativa en el donante. Sin embargo, con el desarrollo de la profilaxis antiviral (ganciclovir y valganciclovir), la incidencia ha disminuido hasta en un 40%. El periodo de máximo riesgo aparece entre los primeros 6 meses, con un pico de máxima incidencia entre el segundo y tercer mes. El CMV puede afectar mediante dos presentaciones clínicas: la enfermedad no invasiva

y la enfermedad invasiva. La enfermedad no invasiva puede provocar un cuadro general de viremia similar a un síndrome gripal. La enfermedad invasiva afecta fundamentalmente al tracto gastrointestinal, hígado y pulmón, ocasionando una mortalidad de hasta el 10% (127,197,220).

La infección invasiva por CMV apareció en 4 pacientes de nuestra muestra (5,7%), cifra inferior a la literatura revisada. Los cuadros clínicos que aparecieron fueron: hepatitis, colitis, neumonía y encefalitis. Todos los casos de infección invasiva por CMV ocurrieron posteriormente al 3 mes post-trasplante, por lo que en nuestra muestra no se cumplió el pico de máxima incidencia.

Las infecciones por *herpesvirus* humanos ocurren en un porcentaje muy inferior al resto. Generalmente son reactivaciones de virus que permanecen latentes en el huésped inmunocompetente. La afectación de la mucosa oral o genital de los tipos 1 y 2, la aparición de lesiones herpéticas distribuidas metaméricamente, característico del virus varicela zóster, o infecciones diseminadas multiorgánicas, son algunas de las presentaciones típicas.

Un caso especial es el *herpesvirus* tipo 4 o virus de Epstein-Barr, por la asociación que presenta con el desarrollo de síndromes linfoproliferativos (127,197).

Las infecciones respiratorias de origen viral pueden ser causadas por múltiples microorganismos (virus respiratorio sincitial, virus *influenza* y *parainfluenza*, *rhinovirus*, etc.). La afectación de la vía aérea superior es la más frecuente, siendo rara la afectación pulmonar. Parece lógico pensar que cuanto más precoz se desarrolle el cuadro con respecto al trasplante, mayor gravedad presentará el paciente (127).



Un paciente desarrolló un SDRA con aislamiento de la cepa H1N1 del virus *influenza*. Hasta donde conocemos, es el primer caso publicado de virus de la gripe con SDRA en un paciente trasplantado de páncreas-riñón (103).

Otros virus de gran importancia son los *poliomavirus*, en especial el *poliomavirus* BK. Se asocia generalmente al trasplante renal, provocando una nefropatía del injerto y una pérdida del mismo. La nefropatía por virus BK relacionada con el TP se ha estimado entre un 1,1% y un 10,4%, con una pérdida de más mitad de los injertos infectados (127,197,221–223).

La infección por *poliomavirus* BK tuvo un porcentaje del 1,4%, afectando a un paciente. Dicha infección apareció un año post-trasplante y provocó el desarrollo de una nefropatía por virus BK y una pérdida del injerto renal.

Las infecciones por VPH pueden activar la carcinogénesis y provocar la aparición de diferentes neoplasias. En pacientes inmunodeprimidos este riesgo se incrementa. Se ha visto que los pacientes con ERCT tienen 4,54 más veces de riesgo de desarrollo de carcinoma anal y un 5,81 más veces de riesgo de desarrollo de carcinoma vulvovaginal. Adicionalmente, los pacientes receptores de trasplante renal pueden tener 1,5 más de riesgo de cáncer relacionado con VPH que aquellos individuos no trasplantados (224).

En nuestra serie, la infección por VPH apareció con un cuadro clínico de condilomatosis vulvovaginal extensa en una paciente, y un cuadro de condilomas endoutretrales en otro paciente. Ambos pacientes precisaron exéresis quirúrgica.

Otro gran grupo de infecciones son las infecciones fúngicas, siendo más frecuentes en el TP que en el resto de trasplantes de órgano sólido. Las infecciones fúngicas provocan tasas de pérdida del injerto y de mortalidad muy elevadas. Adicionalmente pueden provocar el desarrollo de aneurismas micóticos en las anastomosis vasculares del injerto. Existen diversos factores de riesgo para el desarrollo de infección fúngica: evolución de la DM, TRS prolongado, pancreatitis, antecedentes de infección por CMV, derivación entérica de la secreción exocrina, etc.

La profilaxis antifúngica permite la prevención de un gran porcentaje de las infecciones fúngicas. La terapia más aceptada es la profilaxis universal con Fluconazol entre 1 y 4 semanas post-trasplantes (127,225).

La infección por *Candida* es un problema frecuente de los trasplantes. Aparece con porcentajes en torno al 10% de los pacientes sometidos a TP. El foco de infección primario puede deberse a infección intraabdominal o infección secundaria a la interposición de catéteres. La presencia de *C. Glabrata* es más frecuente en pacientes sometidos a TP, con afectación peritoneal y con baja tasa de candidiasis invasiva (127,197,225).

La criptococosis es una grave infección producida por *C. Neoformans* que se asocia a los estados de inmunosupresión. Presenta una mortalidad superior al 10% en los receptores de trasplante de órgano sólido (197). La aspergilosis invasiva aparece entre un 0,9% de los pacientes trasplantados de páncreas (226).

La infección por *Pneumocystis jirovecii* presenta una baja incidencia, en parte por la profilaxis universal con Trimetoprim-Sulfametoxazol.

Generalmente aparecen de manera tardía en pacientes con rechazo del injerto, una vez que ha concluido la profilaxis anti-infecciosa (227,228).

En nuestra serie, durante el periodo de seguimiento, no se han encontrado episodios de infección secundaria a invasión fúngica.

Las infecciones parasitarias están incrementándose en los receptores de órganos sólidos (229). Sin embargo, la toxoplasmosis o leishmaniasis son muy infrecuentes en el trasplante pancreático (197). Se han descrito casos aislados de infección por *G. Lamblia* (230).

En nuestro caso, las infecciones parasitarias afectaron únicamente a un paciente, con el aislamiento en cultivos de heces del parásito *G. Lamblia*.

La clasificación cronológica propuesta por Robert Rubin, publicada en 1981 (231) y revisada posteriormente en 1998 (232) divide las infecciones en relación con el momento de máximo riesgo de aparición. Existen tres grandes periodos diferenciados en los cuales aparecen riesgos diferentes de infecciones por diversos patógenos. El primer periodo corresponde al primer mes post-trasplante. En este espacio temporal aparecen las infecciones nosocomiales relacionadas con el acto quirúrgico y las medidas diagnóstico-terapéuticas que este conlleva. El segundo periodo corresponde al espacio temporal entre el primer y el sexto mes post-trasplante. Aquí aparecen infecciones por patógenos oportunistas debido al grado máximo de inmunosupresión. El tercer periodo tiene lugar a partir del sexto mes post-trasplante. Las infecciones comunitarias son las predominantes a partir del sexto mes, no obstante, también pueden aparecer reactivaciones de infecciones latentes (generalmente virales). Adicionalmente se han descrito casos de infecciones por microorganismos

oportunistas dentro del tercer periodo de riesgo, debido al aumento de la edad de los receptores, el incremento de la inmunodepresión, las profilaxis prolongadas, etc. (233,234)

### **6.1.3. Toxicidad por fármacos inmunosupresores**

---

Los fármacos inmunosupresores cuentan con numerosos efectos secundarios que pueden afectar al estado de salud, función del injerto y calidad de vida de los pacientes trasplantados. Los diferentes grupos farmacológicos presentan un espectro variable de efectos adversos. Los inhibidores de la calcineurina presentan efectos graves como nefrotoxicidad (25-37%), HTA (50%), síntomas gastrointestinales, hepatotoxicidad, síntomas neurológicos (más frecuente en el caso del tacrólimus) y disminución de los niveles de insulina con desarrollo de hiperglucemia (235).

Los fármacos antimetabolitos presentan entre sus efectos secundarios la mielotoxicidad y, en el caso del MMF, son características las alteraciones gastrointestinales. El tratamiento con MMF es la causa más frecuente de diarrea en pacientes trasplantados (236). El desarrollo de la formulación sódica del MMF intentó buscar la disminución de los efectos gastrointestinales, sin embargo, se ha demostrado que las alteraciones digestivas fueron similares entre el MMF y su forma sódica (237).

Los inhibidores de la m-TOR presentan efectos adversos en un porcentaje superior al 35% de los pacientes. Los más característicos son la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la mielosupresión, el retraso de cicatrización de las heridas y el efecto diabetógeno (80,235).

En nuestra serie, la diarrea por MMF fue la toxicidad más frecuente, afectando a 14 pacientes (20%). La nefrotoxicidad apareció en 4 pacientes (5,7%), y estuvo relacionada con el uso del tacrólimus.

Se ha suprimido de este apartado la mielosupresión por fármacos inmunosupresores, puesto que se ha desarrollado previamente (véase “Complicaciones médicas. Citopenias”).

#### **6.1.4. Neoplasias**

---

Los receptores de trasplantes de órganos sólidos presentan un mayor riesgo de desarrollo de neoplasias malignas, en gran parte determinado por el estado de inmunosupresión (238,239). El TP, como se ha mencionado en múltiples ocasiones, necesita niveles de inmunosupresión por encima de otros trasplantes de órganos sólidos, por lo tanto, podría aumentar la aparición de neoplasias. En la actualidad muy pocos estudios han evaluado la incidencia y tipo de neoplasias asociadas a TP. La tasa de incidencia de tumores malignos en los receptores de trasplante de páncreas varían entre el 3,8% y el 9,6%, siendo los más frecuentes las neoplasias hematológicas (240).

En nuestra serie, dos pacientes desarrollaron tumores (2,9%). Una paciente presentó un carcinoma de cérvix in situ y otro paciente presentó un papiloma urotelial vesical. Ambos pacientes fueron diagnosticados en estadios no metastásicos.

### **6.1.5. Complicaciones cardiovasculares**

---

Las complicaciones cardiovasculares relacionadas con el TP se han analizado en algunas series. Kim et al. (241) publicó un estudio sobre las complicaciones cardiovasculares en más de 13.000 trasplantes de páncreas, apareciendo en el 4,9% de la muestra. Dividiéndolas por grupos, el ACV tuvo una incidencia del 0,3%, la CI tipo infarto agudo de miocardio apareció en el 1,8% y la insuficiencia cardiaca congestiva en el 1,4%. El número de muertes relacionadas con complicaciones cardiovasculares tuvo una representación porcentual del 1,4%.

En nuestra serie, dichas complicaciones aparecieron en un paciente (1,4%) en forma de arritmia supraventricular (fibrilación auricular).

### **6.1.6. Enfermedad tromboembólica**

---

La trombosis venosa profunda (TVP) es un serio problema en los pacientes sometidos a cirugía. La agresión quirúrgica incrementa el riesgo de TVP y tromboembolismo pulmonar, con un aumento de la morbilidad y mortalidad. Sin embargo, el desarrollo de la trombopprofilaxis ha permitido una disminución de la incidencia de enfermedad tromboembólica (242).

En un estudio realizado en más de millón y medio de pacientes sometidos a cirugía, se estimó una incidencia de enfermedad tromboembólica del 0,8% y una progresión a embolismo pulmonar en más de un tercio de los pacientes. Algunos de los factores predictivos para desarrollo de TVP y embolismo pulmonar fueron la edad avanzada, la neoplasia maligna, cirugías traumatológicas y cirugía vascular mayor (243). Otros factores de riesgo de TVP

son las comorbilidades de los pacientes (ERCT, cardiopatías, hepatopatías, trombofilias, etc.) antecedentes de TVP, diferentes fármacos, inmovilización prolongada, tiempos quirúrgicos prolongados, etc. (244).

El trasplante simultáneo de páncreas-riñón presenta un riesgo elevado de desarrollo de TVP debido a múltiples factores: comorbilidades de los pacientes, estado pro-aterosclerótico de la hiperglucemia, presencia de diferentes factores de riesgo cardiovascular, enfermedad renal crónica, tiempos quirúrgicos prolongados, cirugía con manipulación vascular, etc. Por estos motivos, la mayor parte de los grupos de TP realizan una prevención mediante la profilaxis de la enfermedad tromboembólica.

En nuestro grupo se realiza la profilaxis tromboembólica con heparina de bajo peso molecular a todos los pacientes sometidos a TP. A pesar de esto, un paciente presentó un episodio de TVP sin desarrollo de embolismo pulmonar.

### **6.1.7. Rechazo renal agudo**

El rechazo renal agudo es una complicación grave que aparece en cualquier trasplante renal, incluido el reno-pancreático. Presenta una incidencia entre el 5 y el 10%, aunque se han publicado series con incidencias superiores al 30% (245). Algunos estudios descriptivos de trasplante simultáneo de páncreas y riñón obtienen unas tasas de rechazo renal agudo superiores al 15% (246,247). Sollinger et al. (248) analizaron 1.000 trasplantes consecutivos tipo SPK y evidenciaron una tasa de rechazo del injerto renal del 7,4% en los casos de derivación vesical y del 3,1% en los casos de derivación entérica. El rechazo renal continúa siendo un desafío diagnóstico, debido a las múltiples causas de fracaso renal en pacientes trasplantados. La sospecha diagnóstica junto con la

biopsia renal es fundamental para establecer la confirmación. Los criterios diagnósticos de Banff son los utilizados en la actualidad (249). El tratamiento dependerá del tipo de rechazo, siendo los glucocorticoides los idóneos para el rechazo celular agudo y la ATG en casos de corticorresistencia o rechazo severo. El rechazo humoral agudo se trata con combinaciones de esteroides, recambio plasmático e inmunoglobulinas (245).

El rechazo agudo incrementa el riesgo de rechazo crónico y de pérdida del injerto renal. Adicionalmente, la necesidad de aumentar los niveles de inmunosupresión acrecienta las posibles complicaciones derivadas de la misma (250,251).

El rechazo renal agudo apareció en dos pacientes de nuestra muestra (2,9%), obteniendo ambos una respuesta satisfactoria al tratamiento médico.

### **6.1.8. Rechazo pancreático**

El rechazo del injerto pancreático continúa siendo un problema en la actualidad. El rechazo agudo es 1,5-2 veces más frecuente en los pacientes con TP tipo SPK que en el trasplante renal aislado. Pese a que la aparición es más tardía y presenta tasas más elevadas de corticorresistencia, la pérdida del injerto pancreático es menos frecuente (252,253).

Las tasas de rechazo agudo son poco frecuentes en los primeros 45 días (1-2%), siendo la incidencia más elevada entre los 45 días y el primer año (15-20%), disminuyendo posteriormente a valores entre 5-10%.

Sollinger et al. (248) evidenciaron una tasa de rechazo del injerto pancreático del 12,1% en los casos de derivación vesical, y del 5,4% en los casos de derivación entérica. Niederhaus et al. (254) tuvo una tasa de rechazo del



injerto del 21% y Dong et al. (255) del 14,7%. En nuestro país, el grupo del Hospital 12 de Octubre (128) tuvo una incidencia de rechazo agudo y crónico del 10,9%.

En nuestra muestra, no tuvimos ningún rechazo agudo del injerto pancreático y el rechazo crónico apareció en dos pacientes (2,8%) a los 4 años del trasplante (ambos perdieron el injerto).

El rechazo pancreático en ocasiones se asocia con el rechazo renal, pudiendo ser suficiente la confirmación mediante biopsia renal. Sin embargo, hasta en un 15% aparece rechazo pancreático sin rechazo renal, por lo que en los últimos años se ha demostrado que la monitorización renal no es fiable y no debe ser el método de diagnóstico de rechazo pancreático (253,256).

La ausencia de sintomatología específica (debido a la insensibilidad de la glándula pancreática trasplantada), junto con la afectación tardía de los valores glucémicos (por la afectación inicial de las células acinares), pueden provocar un retraso diagnóstico del rechazo con el consiguiente riesgo de pérdida del injerto. Se ha descrito que hasta el 40% de los casos de rechazo agudo puede ocurrir sin alteraciones analíticas (257).

En los casos de derivación vesical, el control de la amilaturia permite el diagnóstico temprano de rechazo. No obstante, sabemos que en la actualidad el drenaje exocrino entérico es la técnica más utilizada. El incremento de las cifras de amilaseemia y lipasa sérica son los hallazgos más frecuentes. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad no son del 100% y necesitamos realizar un buen diagnóstico diferencial. Otras causas de elevación de las enzimas pancreáticas son las complicaciones postquirúrgicas (obstrucción intestinal, pancreatitis del injerto, fistulas pancreáticas o entéricas, íleo postoperatorio), las lesiones por

reperfusión, la aparición de neoplasias pancreáticas, úlceras pépticas, etc. En los casos de rechazo crónico, es frecuente la ausencia de elevación de las enzimas pancreáticas.

El método diagnóstico fundamental una vez sospechado el rechazo es la biopsia con estudio histopatológico. Dicha prueba nos permite diferenciar el tipo de rechazo y la gravedad del mismo. Se han publicado múltiples métodos de biopsia, siendo la percutánea guiada por ecografía la más utilizada y el *Gold Standart* en la actualidad (258,259). Otros métodos son la biopsia percutánea guiada por TC, biopsia endoscópica, biopsia cistoscópica, laparoscópica y abierta (253,257).

La clasificación de Banff (260) es la utilizada para diagnosticar y diferenciar los tipos de rechazos. Estos se dividen en rechazo celular agudo, rechazo mediado por anticuerpos y rechazo crónico/fibrosis del injerto.

Para orientar el correcto tratamiento del rechazo se ha de considerar la reserva funcional del injerto. El estado de hiperglucemia, las dosis elevadas de insulina exógena, los niveles elevados de HbA1c o disminuidos de péptico C en ayunas, la predominancia de cambios fibróticos, la escasez de islotes y la visualización de un injerto de pequeño tamaño, son factores predictivos de rechazo crónico y mala respuesta a tratamiento anti-rechazo.

Por el contrario, cuando estas características no estén presentes, el tratamiento irá encaminado a evitar el rechazo del injerto. El tipo de tratamiento está determinado por el tipo de rechazo: en el rechazo celular agudo, la terapia se basa en esteroides y ATG, mientras que, en el rechazo agudo mediado por anticuerpos, la plasmaféresis y las inmunoglobulinas intravenosas son de

elección. Otros tratamientos como el rituximab, eculizumab o bortezomib se pueden usar de segunda línea en el rechazo mediado por anticuerpos. Hasta en un 7% encontramos rechazo agudo mixto, en estos casos tenemos que realizar un tratamiento dirigido al rechazo celular.

La disminución de los niveles de enzimas pancreáticas presupondrá una buena evolución del tratamiento. En los casos que las enzimas no sigan disminuyendo o aumenten sus niveles, se tendrá que realizar una nueva biopsia (253).

## **6.2. Complicaciones quirúrgicas del trasplante de páncreas**

Pese a ser el único tratamiento definitivo para pacientes diabéticos con ERCT en fase de diálisis o prediálisis, el trasplante de páncreas presenta numerosas complicaciones quirúrgicas. Algunos de los determinantes de las mismas son: la fragilidad de la glándula, la compleja irrigación pancreática, los problemas relacionados con la secreción exocrina, etc.

A pesar de la mejora de la técnica quirúrgica, la profilaxis infecciosa y el tratamiento inmunosupresor (que han provocado un incremento de la supervivencia del injerto y del paciente) las complicaciones quirúrgicas siguen presentando un gran problema. El fallo técnico es responsable de la mayoría de las complicaciones en los órganos trasplantados dentro del primer año post-trasplante (52), asociándose frecuentemente con la pérdida del injerto (261). La mejora del conocimiento de las complicaciones debidas al fallo técnico ha permitido disminuir las tasas de las pérdida precoces del injerto a porcentajes entre el 7% y el 9% (262).

El grupo de trasplante del Hospital Universitario de Varsovia publicó en 2002 las complicaciones quirúrgicas de 30 trasplantes tipo SPK, dividiendo dos periodos temporales. En el primer periodo el 87% de los pacientes presentaron complicaciones quirúrgicas, mientras que hubo un descenso de las complicaciones en el segundo periodo (57%). Por tanto, parece ser que pese al gran número de complicaciones quirúrgicas descritas, estas podrían disminuir al incrementarse la experiencia de los centros (263). Otras series han reportado tasas inferiores de complicaciones quirúrgicas (128,261).

En nuestra serie, un 45,7% de los pacientes presentaron complicaciones quirúrgicas en relación con el trasplante pancreático.

En relación con la gravedad de las complicaciones quirúrgicas, el GETP las clasifica siguiendo el modelo de Clavien-Dindo (52), así en la serie publicada por dicho grupo el grupo IIIb fue el más frecuente (32,51%), seguido del grupo II (30,67%), del grupo IVa (21,47%) y I (11,65%). El resto los grupos de gravedad tuvieron un porcentaje inferior al 2%. En nuestro grupo el mayor porcentaje lo tuvieron las complicaciones Clavien-Dindo I (35,48%) seguido del grupo IIIb (30,65%) y del grupo II (27,41%). Por tanto, en nuestra muestra tuvimos un porcentaje llamativamente superior de complicaciones Clavien-Dindo I e inferior de complicaciones Clavien-Dindo IVa. Esto supone una morbilidad postoperatoria de menor gravedad respecto a otras series. La tabla 53 compara nuestro grupo con el estudio del GETP.

**Tabla 53. Complicaciones quirúrgicas en relación con el TP agrupadas según la clasificación de Clavien-Dindo y comparación con los resultados del GETP.**

<b>Grado</b>	<b>GETP*</b>	<b>CAUSA*</b>
<b>I</b>	11,65%	35,48%
<b>II</b>	30,67%	27,41%
<b>IIIa</b>	1,8%	4,8%
<b>IIIb</b>	32,51%	30,65%
<b>IVa</b>	21,47%	1,6%
<b>IVb</b>	0,61%	0%
<b>V</b>	1,2%	0%

*CAUSA: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, GETP: Grupo Español de Trasplante de Páncreas.*

\*Se han calculado el porcentaje de complicaciones en relación al número de complicaciones totales.

### **6.2.1. Obstrucción intestinal**

---

La obstrucción intestinal en el paciente con cirugías abdominales previas continúa siendo un cuadro clínico muy frecuente en los Servicios de Cirugía General de todo el mundo. El síndrome adherencial es el principal responsable de los cuadros de obstrucción intestinal en pacientes previamente intervenidos. Las tasas de incidencia varían entre el 93% y el 100% en los casos de cirugía supra-mesocólica y del 67-93% en los casos de cirugía del compartimento infra-mesocólico. La agresión del peritoneo provoca la activación de las cascadas de la inflamación y coagulación, con el desarrollo de niveles elevados de fibrina.

La disminución de la fibrinólisis provocada por la cirugía, provoca la aparición de adherencias fibrosas responsables de los cuadros adherenciales (264,265).

Otra etiología de la obstrucción intestinal es la causada por una hernia interna. Las hernias internas presentan una baja incidencia, entre el 2-4% de las obstrucciones intestinales. Se diferencian hernias internas congénitas que son aquellas que, provocadas por la protrusión de las asas intestinales a través de defectos congénitos del mesenterio o peritoneo, como consecuencia de la fijación anómala de las estructuras intraperitoneales. Las hernias adquiridas o post-quirúrgicas son aquellas protrusiones a través de defectos del mesenterio y peritoneo provocados quirúrgicamente, y a través de las anastomosis (266,267).

Dentro del TP, se han descrito casos de obstrucción intestinal por cuadros adherenciales y por hernias internas (211).

El grupo GETP realizó un estudio multicéntrico retrospectivo en nuestro país entre los años 2008 y 2013. Se evaluaron las diferentes complicaciones quirúrgicas relacionadas con el trasplante pancreático. De los 302 pacientes analizados, la obstrucción intestinal apareció en 12 (3,9%), de las cuales, el 50% precisaron reintervención quirúrgica (52).

El grupo de TP del Hospital 12 de Octubre presentó una tasa de reintervención por obstrucción intestinal del 4% (128). Martins et al. (268) analizaron los resultados de 93 trasplantes tipo SPK. La obstrucción intestinal subsidiaria de reintervención quirúrgica apareció en dos pacientes.

En nuestro grupo de trasplante, la obstrucción intestinal estuvo presente en 9 pacientes (12,9%). Tres pacientes fueron tratados de manera satisfactoria con medidas conservadores, mientras que 6 pacientes (66,6%) precisaron intervención quirúrgica.

### **6.2.2. Íleo paralítico**

---

El íleo paralítico se define como un cuadro clínico consistente en ausencia de tránsito intestinal, asociado a la intolerancia a la vía oral que aparece tras la cirugía. Se trata de un cuadro generalmente autolimitado y leve, con una etiopatogenia compleja en la que aparecen numerosos factores determinantes (269).

Las estimaciones acerca de la incidencia del íleo postoperatorio varían según las series entre un 3% y un 17%, siendo mayor en aquellas cirugías del espacio infra-mesocólico y asociadas a manipulación intestinal extensa (270–272).

En nuestra serie, el íleo paralítico prolongado apareció en 10 pacientes (14,3%), cifra acorde con la literatura.

### **6.2.3. Fístula pancreática**

---

La definición de fístula pancreática se estandarizó en el año 2005 tras el consenso del Grupo Internacional de estudio de la fístula pancreática (con sus siglas en inglés, ISGPF) (273). Posteriormente, tras la reunión de 2016 del ISGPF con el Grupo Internacional de estudio de Cirugía Pancreática (con sus siglas en inglés, ISGPS), se redefinió la fístula pancreática postoperatoria y reclasificaron los tipos de fístula (104).

Actualmente, se define fístula pancreática postoperatoria como aquella salida a través del drenaje pancreático, de cualquier volumen de líquido con concentraciones de amilasa 3 veces superiores al límite superior de la normalidad, a partir del tercer día postoperatorio, y estando asociado con el

desarrollo o afectación clínicamente relevante relacionada con la fístula. Por tanto, con la nueva clasificación se eliminan las fístulas grado A, para denominarse fugas o fístulas bioquímicas. Las fístulas grado B son aquellas que, junto con la definición aceptada en 2005, precisan una permanencia de los drenajes superior a 3 semanas o nueva colocación por procedimientos endoscópicos/percutáneos. Las fístulas grado C con aquellas que precisan reintervención quirúrgica o provocan fallo de uno o varios órganos y/o mortalidad atribuible a la fístula pancreática.

La fístula pancreática postoperatoria en el TP es una complicación rara, con una incidencia inferior al 5% (261,262). En el estudio cooperativo del GETP acerca de las complicaciones quirúrgicas (52), encontró un porcentaje de fístula pancreática postoperatoria del 1,7% (una fístula grado A, 3 fístulas grado B y 3 fístulas grado C).

Es más frecuente en los TP segmentarios, como consecuencia de la pérdida de continuidad del parénquima pancreático.

Clínicamente se sospecha por dolor abdominal, fiebre, elevación de los reactantes de fase aguda, incremento de la amilasa en los drenajes e hiperamilasemia. Se pueden realizar estudios de imagen complementarios para descartar complicaciones asociadas. El tratamiento se basa en medidas conservadoras, dieta absoluta y nutrición parenteral, drenaje de colecciones o tutorización de fístulas de manera endoscópica o percutánea, hasta procedimientos quirúrgicos que incluyen la revisión, derivaciones intestinales y, como última opción, la trasplanteomía (76,262).



En nuestro grupo, apareció una fístula pancreática en 7 pacientes (10%). En 5 casos fueron fístulas grado B, que se manejaron de manera conservadora. En 2 casos, las fístulas fueron grado C y precisaron cirugía urgente. Ninguna fístula pancreática fue factor predisponente de pérdida de injerto pancreático. Las características de las fístulas pancreáticas postoperatorias de nuestra muestra se recogen en la tabla 9.

#### **6.2.4. Colecciones peripancreáticas**

---

Las colecciones peripancreáticas son otra de las complicaciones que pueden aparecer tras el trasplante. Se ha estimado una incidencia en torno al 20%. Dentro de los posibles factores predisponentes encontramos la manipulación del injerto, las lesiones provocadas por los líquidos de preservación, los fenómenos de reperfusión, la infección, etc. (211).

Singh et al. (274) obtuvieron una tasa de colecciones peripancreáticas del 16% analizando 223 TP tipo SPLK. Todas las colecciones aparecieron dentro de los 3 primeros meses post-trasplante. Los factores predisponentes fueron la edad superior a 30 años, el IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> y el TIF superior a 12 horas. El tratamiento fue mediante drenaje percutáneo en una minoría de los pacientes (6%), necesitando drenaje mediante laparotomía la mayoría de los receptores.

Knox et al. (275) demostraron la seguridad y efectividad del drenaje percutáneo de las colecciones peripancreáticas post-trasplante. Sin embargo, tuvieron una tasa de fracaso del 16% con necesidad de laparotomía y trasplantectomía.

En nuestra serie, las colecciones peripancreáticas aparecieron en el 8,6% de los pacientes, cifra inferior a lo publicado. El tratamiento mediante cirugía abierta tuvo lugar únicamente en un paciente (16%), dato similar a lo revisado en la literatura.

### **6.2.5. Pancreatitis del injerto**

---

La pancreatitis del injerto es otra complicación que aparece en los receptores de trasplante pancreático. Actualmente, la falta de una definición estandarizada (a diferencia de los casos de pancreatitis nativa), impide estimar la incidencia real. La pancreatitis aguda podría aparecer en torno al 10-20% de los trasplantes de páncreas (262,276).

Distinguimos dos entidades: las pancreatitis agudas precoces y las pancreatitis agudas tardías. Generalmente son cuadros leves y autolimitados que evolucionan favorablemente con tratamiento conservador. El mecanismo fisiopatológico más frecuente es el daño por lesiones de isquemia-reperusión que sufre el parénquima del injerto. Otras causas son los fallos técnicos con obturaciones totales o parciales del conducto pancreático y el rechazo pancreático agudo. Debemos diferenciar la pancreatitis del injerto de la hiperamilasemia postquirúrgica prolongada que aparece hasta en el 35% de los TP, presentando datos radiológicos de pancreatitis en la mayoría de las ocasiones (115,276). Dicha entidad carece de significación clínica y, por tanto, no debería confundirse.

Se han descrito diferentes factores de riesgo para desarrollar pancreatitis precoz: factores del donante (edad avanzada, IMC elevado, inestabilidad hemodinámica), factores de la técnica (tiempo de preservación prolongado,

reflujo vesical en casos de derivación vesical, etc.). Otros factores de riesgo podrían ser la presencia de infecciones intraabdominales o biopsias del injerto. No se han encontrado factores de riesgo específicos de la pancreatitis aguda tardía (56,211,262).

La sospecha clínica aparece ante dolor abdominal, fiebre elevada, náuseas y/o vómitos junto al incremento de los niveles de amilasa sérica. La capacidad de secreción endocrina se ve poco afectada, incluso en pancreatitis graves, por lo que la hiperglucemia no suele ser característica.

El diagnóstico se basa en los resultados analíticos y pruebas de imagen, siendo el TC con contraste la prueba que permite valorar mejor la viabilidad de la glándula y enfocar el tratamiento (76,276).

Las pancreatitis graves pueden provocar multitud de complicaciones (abscesos, necrosis, fistulas, pseudoquistes, etc.). van Dellen et al. confirmaron en una serie de 44 injertos pancreáticos con rechazo, la presencia de alteraciones histológicas de pancreatitis del injerto en el 61% (277). Sin embargo, otros estudios han estimado la pérdida del injerto secundaria a pancreatitis entre 0,5% y 1,3% (110,248,276). En nuestro caso, la pancreatitis no fue responsable directa de las pérdidas de los injertos.

El tratamiento puede realizarse con medidas conservadoras en aquellos cuadros leves, drenaje percutáneo en infecciones secundarias, siendo necesaria la cirugía en pacientes con necrosis pancreática y necesidad de desbridamiento, o en aquellos con inestabilidad hemodinámica. Mención especial para las pancreatitis por reflujo vesical, que se deben tratar con sondaje tipo Foley o conversión a drenaje entérico en cuadros de repetición (262).

En el estudio del GETP (52) se evidenció un porcentaje de pancreatitis del 6%, de los cuales, más de la mitad (3,4%) precisaron cirugía urgente. Jiménez-

Romero et al. (128) tuvieron una tasa de pancreatitis del 26,3%, de las cuales el 4,6% precisaron cirugía y el 4% tuvo una pérdida del injerto.

En nuestro programa, tuvimos pancreatitis del injerto en tres pacientes (4,3%), cifra inferior a la publicada en la literatura. No se tuvieron en cuenta las hiperamilasemias postquirúrgicas prolongadas que no tuvieron repercusión sobre el paciente. Todas las pancreatitis del injerto precisaron cirugía urgente, sin embargo, no hubo pérdidas del injerto secundarias a la pancreatitis.

#### **6.2.6. Trombosis**

---

El trasplante pancreático presenta una incidencia elevada de complicaciones vasculares, que provocan un incremento de la morbimortalidad del paciente y pérdida de los injertos. Probablemente el páncreas sea el órgano más susceptible a las lesiones por isquemia-reperusión, con el desarrollo de edema pancreático y compresión de los vasos de pequeño calibre. Esta compresión provocaría trombosis de la glándula. Por otra parte, la compleja y numerosa irrigación pancreática favorece el desarrollo de complicaciones hemorrágicas en un porcentaje nada desdeñable (278).

La trombosis vascular es una de las complicaciones más graves, la complicación quirúrgica más frecuente y la principal causa de pérdida del injerto no inmunológica (276,279,280). Presenta una incidencia amplia, entre el 1% y el 40% según las series (281). La trombosis del injerto provoca la necesidad de laparotomía iterativa y pérdida del injerto en más del 50% de las

ocasiones, contribuyendo al 29% de las pérdidas de los injertos en los seis primeros meses (276,282,283).

En el estudio cooperativo de las complicaciones del TP en España (52), la trombosis del injerto apareció en el 7% de los pacientes, siendo la mayoría venosas (62%), y necesitando intervención en el 86,2%. En el grupo de TP del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, el porcentaje de pérdidas relacionado con la trombosis del injerto fue del 4,6% (53). Jiménez-Romero et al. (128) tuvieron un 12,6% de trombosis del injerto, siendo mayoritariamente venosas (72%). La mayoría de los episodios fueron subsidiarios de laparotomía urgente y pérdida del injerto (95%).

En nuestra muestra, los episodios de trombosis aparecieron en dos pacientes (2,9%), con un porcentaje similar entre trombosis arterial y venosa. La cirugía urgente fue necesaria en un paciente, precisando trasplantectomía. Dicho paciente fue retrasplantado posteriormente y presenta buena función del injerto en la actualidad.

Se han descrito dos tipos de trombosis vasculares, una trombosis precoz y una trombosis tardía. La primera está determinada por fallos técnicos o factores del donante, mientras que las trombosis tardías responden a mecanismos inmunológicos (278).

Dentro de los factores de riesgo de desarrollo de trombosis, se han diferenciado factores del donante (edad superior a 50 años, IMC elevado, ACV como causa de muerte, hipotensión o parada cardiorrespiratoria prolongada, ateromatosis del tronco celiaco, etc.), factores del receptor (aterosclerosis de los vasos ilíacos, edad superior a 55 años, trasplante tipo PTA y PAK, estados protrombóticos) y de la técnica (lesiones o anomalías anatómicas, tiempos de

isquemia superiores a 12 horas, colocación del injerto en la fosa ilíaca izquierda, torsión de pedículo vascular, etc.) (56,110,276,278,282). El tipo de inmunosupresión y las soluciones de preservación también pueden incrementar el riesgo de trombosis del injerto, como se ha mencionado en apartados anteriores.

La clínica característica se basa en la presencia de dolor o molestias en la zona del injerto, elevación de la glucemia con necesidades de tratamiento insulínico e incremento de la amilasa sérica (76,278). Otros hallazgos como la hematuria o la disminución de la amilasuria pueden aparecer en los TP con derivación vesical (276).

La corroboración de la sospecha clínica se realiza mediante métodos de imagen (ultrasonografía tipo *doppler* o con contraste, angio-TC, angio-RMN, escintigrafía, etc.) (281,284,285). Si las pruebas de imagen no son concluyentes y persiste la sintomatología, la laparotomía exploradora está justificada (276,278). En nuestra muestra, los dos pacientes presentaron clínica sugerente de trombosis del injerto, realizándose en ambos, pruebas radiológicas que confirmaron los hallazgos.

Actualmente existe controversia en el tratamiento de la trombosis. Como normal general, ante una sospecha clara se realiza una laparotomía exploradora y una actuación sobre el injerto: trasplantectomía si hay evidencia de trombosis completa o vigilancia expectante y anticoagulación si la trombosis es parcial (115,278). Se han descrito diferentes técnicas con el objetivo de disminuir las tasas de trasplantectomía: técnicas percutáneas, trombectomías quirúrgicas, trombolisis dirigida o sistémica, resecciones parciales, etc. (115,286,287).

Algunos grupos recomiendan la trasplantectomía con retrasplante simultáneo en pacientes con trombosis del injerto estables hemodinámicamente y sin datos de infección (288).

Se ha sugerido que el tratamiento de la trombosis del injerto sin anticoagulación, en casos seleccionados, no presenta efectos adversos (281,289). Recientemente, Hakeem et al. han diseñado una clasificación de la trombosis del injerto pancreático, denominada Clasificación de Trombosis de Cambridge (281). Se trata de un sistema de gradación radiológica mediante el diagnóstico con TC trifásico. Definen 4 grados: se denomina grado 0 a la ausencia de trombosis, grado 1 a la presencia de trombosis periférica, grado 2 a la trombosis intermedia oclusiva y grado 3 a la trombosis oclusiva total. En el estudio publicado por este grupo, aparecieron un 17% de pérdidas del injerto por trombosis, siendo todas las pérdidas en los grados 2 y 3. Se demostró que la trombosis grado 1 no presentó repercusión en la supervivencia del injerto ni del paciente. Por lo tanto, con este sistema de clasificación podría evitarse la anticoagulación en algunos tipos de trombosis del injerto.

La prevención de la trombosis del injerto mediante la selección cuidadosa de los donantes y receptores, la meticulosidad técnica y la profilaxis mediante anticoagulación perioperatoria, parece ser una medida adecuada. Con respecto a esta última medida, la mayoría de los grupos utilizan profilaxis perioperatoria con heparina de bajo peso molecular y tratamiento anticoagulante sistémico en el momento del implante. Sin embargo, el tratamiento anticoagulante sistémico intraoperatorio no ha mostrado superioridad en la prevención de trombosis y podría incrementar el riesgo de hemorragia postoperatoria. El grupo de TP de la

Universidad de Wisconsin evita la anticoagulación sistémica de los pacientes y presentan bajas tasas de trombosis. Nuestro grupo, siguiendo el ejemplo de Sollinger et al. no realiza heparinización sistémica tras la reperfusión (76,290). Con esta técnica mantenemos una tasa baja de trombosis y de sangrado postoperatorio. La profilaxis mediante el uso de heparinas de bajo peso molecular se realiza en nuestro protocolo a todos los pacientes, ajustado según su función renal.

### **6.2.7. Episodios hemorrágicos**

La hemorragia es una de las causas más frecuentes de reintervención quirúrgica en el periodo postoperatorio inmediato. La incidencia de esta complicación ha disminuido, situándose entre el 5% y el 11%. Pese a ser una complicación potencialmente grave, no tiene un gran efecto negativo sobre el injerto, siendo la incidencia de pérdida del mismo por esta causa inferior al 0,3%. Se distinguen hemorragias intraabdominales y hemorragias digestivas (76,262,276,278). El GETP publicó una incidencia de hemorragias postquirúrgicas del 12,7%, siendo la mayoría intraabdominales y precoces. Hasta en un 25% no se determinó el origen del sangrado. Otros autores han publicado tasas superiores de hemorragia (52,110,128).

Clasificamos cronológicamente las hemorragias intraabdominales en, precoces (dentro de la primera semana post-trasplante) y tardías. Dentro de las primeras, la mayoría se originan por fallos técnicos, como consecuencia de sangrado a partir de vasos peripancreáticos o por las anastomosis vasculares, y potenciado por los fármacos anticoagulantes. La cirugía de banco cobra una



gran importancia en la prevención del sangrado precoz, mediante una técnica quirúrgica minuciosa. Las hemorragias tardías se asocian típicamente a roturas de pseudoaneurismas (262,278).

En nuestro grupo, tres pacientes (4,3%) presentaron una hemorragia postoperatoria intraabdominal. Dos de ellas ocurrieron en la primera semana postoperatoria y fueron secundarias a fallos técnicos. El otro paciente presentó una rotura de un pseudoaneurisma del injerto que precisó trasplantectomía urgente.

Las hemorragias digestivas están provocadas por sangrados a partir de la anastomosis digestiva o los extremos de sección duodenal (en los cuadros precoces), o por úlceras digestivas, infección por CMV, rechazo del injerto y duodenitis erosivas (en los cuadros tardíos) (211).

En nuestra muestra, un paciente presentó un episodio de hemorragia digestiva baja un año tras el trasplante, debida a infección invasiva por CMV. Otro paciente presentó una hemorragia digestiva en probable relación con la anastomosis enteral, sin filiación definitiva del origen y de evolución autolimitada.

El tratamiento dependerá del tipo de hemorragia, cronología de la aparición y, fundamentalmente, del estado hemodinámico y hematómico del paciente.

En nuestra muestra, los tres pacientes con hemorragia intraabdominal precisaron de cirugía urgente, resultando en la pérdida del injerto en un solo paciente. Los sangrados intraluminales se manejaron con medidas conservadoras. (No he encontrado información sobre esto).

### **6.2.8. Pancreatitis del injerto**

---

Las fugas anastomóticas enterales siguen siendo una complicación significativa. Presentan una incidencia, según series, entre el 4% y el 9% en el caso de derivaciones enterales, siendo más elevada en derivaciones vesicales (262). Representan porcentajes inferiores al 1% como causa de pérdidas de los injertos (276).

En el estudio nacional de complicaciones postoperatorias (52), la dehiscencia de la anastomosis enteral apareció en el 2%, siendo más frecuente en los extremos de sección duodenal. Otros autores han descrito incidencias de fistulas en torno al 8,6%, con una tasa de reintervenciones en más de la mitad de los pacientes y porcentajes superiores al 10% de pérdida de injerto (128).

Clínicamente, se presentan de manera diferente en función del tipo de derivación realizada. En la derivación vesical aparece una sintomatología más insidiosa que en el caso de la derivación entérica. En esta última, el desarrollo de un cuadro de abdomen agudo es mucho más frecuente. Con respecto al tratamiento, lo marca la estabilidad del paciente: en aquellos pacientes estables se prefiere el tratamiento conservador con dieta absoluta, nutrición parenteral y análogos de la somatostatina. Aquellos pacientes inestables precisarán medidas quirúrgicas como la reparación de la dehiscencia, la derivación entérica o la trasplantectomía (211).

En nuestra muestra, únicamente un paciente fue diagnosticado de fistula anastomótica (1,4%). Fue tratada con medidas conservadoras dada la estabilidad hemodinámica y la ausencia de repercusión sobre el paciente. En otro paciente

tuvimos sospecha de fístula anastomótica sin poder confirmarlo intraoperatoriamente, pese a ello, se realizó una exclusión de la anastomosis entérica.

### **6.3. Complicaciones quirúrgicas del trasplante renal**

Las complicaciones quirúrgicas posteriores al trasplante renal aparecen en un porcentaje amplio (1-30%), llegando en algunos estudios al 38% (291–294). Estas provocan una elevada tasa de reintervención (31%), de morbimortalidad y pérdida de los injertos (213). En nuestra serie, las complicaciones quirúrgicas del acto del trasplante renal aparecieron en un 34,3% de los pacientes, cifra algo superior a la literatura publicada. A continuación, detallaremos brevemente cada una de ellas.

#### **6.3.1. Complicaciones vasculares**

Las complicaciones vasculares abarcan entre el 5 y el 30% de todas las complicaciones post-trasplante renal. Dentro de las mismas, las arteriales son más frecuentes que las venosas (291,295). Destacamos entre ellas la hemorragia, la trombosis de la arteria y de la vena renal, la estenosis de la arteria renal y los aneurismas.

La hemorragia puede ser precoz, como consecuencia de fallos técnicos en cualquiera de las fases del trasplante, o tardía, que estaría relacionada con la ruptura renal espontánea a consecuencia de rechazo del injerto o trombosis venosa. Esta complicación puede aparecer hasta en un 12% de los casos. El diagnóstico se establece mediante pruebas de imagen y el tratamiento se elige

en función de la estabilidad hemodinámica, siendo preferibles técnicas de embolización si la situación lo permite. No se evidenciaron hemorragias en nuestra serie, sin embargo, los hematomas perirrenales sintomáticos aparecieron en 3 pacientes (4,4%).

La trombosis de la arteria renal es una complicación infrecuente, con una incidencia menor del 4% (297). Sin embargo, cuando aparece provoca la pérdida renal en la mayoría de las ocasiones. Dentro de los factores predisponentes tenemos fallos técnicos, estados de hipercoagulabilidad, TIF prolongados, etc. Puede presentarse como una disfunción primaria del injerto o un cuadro de oligoanuria de rápida aparición. El tratamiento quirúrgico con retirada del injerto es necesario a gran parte de los casos (295).

En relación con la trombosis venosa, aparece en un 4-6%, generalmente en los primeros días post-trasplante (291). Suele aparecer debido a fallos técnicos, aunque las trombosis iliofemorales y la compresión extrínseca del injerto pueden favorecer igualmente su aparición. El deterioro de la función renal junto con los hallazgos de las pruebas de imagen, pondrían de manifiesto esta complicación. En la mayor parte de las ocasiones es necesaria la trasplantectomía.

La trombosis arterial del injerto apareció en 5 pacientes de nuestro programa (7,3%), siendo necesaria la trasplantectomía en 3 de ellos (60%). Las trombosis agudas del eje iliofemoral aparecieron en 2 pacientes (2,9%), sin progresión a trombosis del injerto.

La estenosis de la arteria renal es la complicación vascular más común, afectando hasta al 23% de los receptores (291,298). Cuando se vuelve

sintomática provoca un cuadro de HTA refractaria. El diagnóstico idóneo se realiza mediante angiografía. El tratamiento se realiza de manera percutánea mediante angioplastia transluminal, quedando reservado el tratamiento quirúrgico para los casos refractarios (295).

En nuestra serie, un paciente presentó una estenosis de la arteria renal que se manejó en un primer momento de manera quirúrgica, con una posterior dilatación percutánea.

### **6.3.2. Complicaciones urológicas**

Las complicaciones urológicas aparecen entre el 2,5 y el 14% de los trasplantes renales, la mayoría en los 30 primeros días postoperatorios. Dentro de las mismas, aparecen complicaciones precoces como la hematuria, las fistulas urinarias y la estenosis ureteral. En relación con las complicaciones tardías destacamos la litiasis, el reflujo vésico-ureteral y el linfocele.

La hematuria aparece como consecuencia del trauma ureteral o la reconstrucción durante la cirugía. Suelen ser leves y autolimitadas, manejándose de manera conservadora en la mayoría de los casos (295). Las hematurias tardías nos hacen sospechar infecciones o tumores. En nuestro programa, la hematuria macroscópica apareció en un paciente (1,5%), siendo autolimitada con tratamiento conservador.

Las fistulas urinarias aparecen en un porcentaje pequeño (1-5%) (291,299). Pueden ser debidas a fallo técnico (apareciendo en los primeros dos días) o por isquemia del uréter distal (cuando aparecen dentro de los 5-7 primeros días). El

sitio más susceptible a sufrir fístulas es la anastomosis vésico-ureteral (85%) (291). Clínicamente pueden ser irrelevantes si son tutorizadas con un drenaje en el lecho quirúrgico. Sin embargo, se puede desarrollar un urinoma con el riesgo de compresión del injerto. En la mayoría de las ocasiones se maneja de manera conservadora mediante sondaje, drenaje endoureteral con catéter doble J, y drenaje de la fístula. Cuando estas medidas fracasan, se pueden realizar reparaciones quirúrgicas (295). La fístula ureteral apareció en un paciente (1,5%) siendo manejada de manera conservadora.

La estenosis ureteral se considera la principal complicación urológica a largo plazo, con una tasa entre el 3% y el 8%. Hasta en el 9% de los pacientes puede aparecer 10 años después (294). Son múltiples las etiologías que las pueden producir (fallos técnicos, defectos de vascularización, infecciones, etc.). Dentro del arsenal terapéutico, podemos utilizar terapias endourológicas y quirúrgicas (295).

En relación con las complicaciones tardías destacamos el linfocele. Se trata de la colección más frecuente en el lecho quirúrgico, con una presencia según series del 0,5-20% (291,300). Está relacionado con una disección extensa del territorio linfático peri-ilíaco durante el implante, o perirrenal durante la cirugía de banco. Los linfocelos pequeños generalmente son asintomáticos y pueden no precisar tratamiento. Aquellos con gran tamaño pueden provocar compresión del injerto o del sistema iliofemoral con desarrollo de sintomatología. En estos casos se deberán corregir mediante medidas percutáneas o quirúrgicas (295).

En nuestra serie, las colecciones perirrenales aparecieron en 16 pacientes (23,5%), manejándose sin necesidad de tratamiento quirúrgico, mediante vigilancia expectante o drenaje percutáneo dirigido.

### **6.3.3. Otras complicaciones**

---

Otras complicaciones que pueden aparecer son las hernias incisionales. En el trasplante renal, el riesgo de eventración es menor que en la cirugía digestiva. Presenta una incidencia entre el 3 y el 5%. La reparación de la eventración post-trasplante renal no difiere de la cirugía del resto de los defectos de la pared abdominal, prefiriéndose la reparación libre de tensión con interposición de mallas (291,295).

La eventración postoperatoria fue tratada mediante una eventroplastia con malla de polipropileno por el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo.

## **7. Análisis de supervivencia**

---

El TP presenta una gran dificultad técnica que, asociada con las numerosas complicaciones postquirúrgicas y el elevado riesgo de inmunogenicidad, establecen barreras a la hora de implantar un programa de trasplante. Sin embargo, el desarrollo durante las últimas décadas de los avances técnicos, mejora de los tratamientos inmunosupresores, terapias antimicrobianas con mayor espectro, métodos diagnósticos más sensibles y específicos... han

provocado una disminución de las complicaciones y una mejora en las tasas de supervivencia de los pacientes y de los injertos (301).

Algunos autores sugieren que el volumen anual de trasplantes del centro determina el éxito del mismo. Kopp et al. (114) analizaron 1.276 TP entre los años 2008 y 2013, dividiendo los centros en aquellos con bajo volumen (<5 trasplantes anuales), volumen medio (5-13 trasplantes anuales) y alto volumen (>13 trasplantes anuales). En este estudio encontraron algunas contradicciones que llevaron a sugerir que posiblemente la explicación para que algunos centros de mediano tamaño obtuvieran buenos resultados es por la existencia de algunos factores diferentes al volumen. Los resultados de los centros con alto volumen de trasplante de páncreas fueron significativamente superiores. Mandal et al. (302) no encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia de los pacientes ajustada por el tipo de centro trasplantador, no obstante, aquellos centros con bajo volumen (<10 trasplantes anuales) tuvieron un riesgo superior de pérdida del injerto. Otros autores han confirmado esta relación (303). Sin embargo, nuestro grupo de trasplante publicó recientemente un estudio donde el número de procedimientos anuales no pareció presentar relación con los resultados del trasplante (76).

Nosotros pensamos que existen otros determinantes asociados que se relacionan con el éxito del trasplante, como la estandarización de la técnica, la correcta formación de todos los integrantes del programa y la presencia del cirujano senior en los procedimientos, como ya mencionó el grupo de trasplante liderado por Sollinger (248).



## **7.1. Supervivencia de los pacientes**

La supervivencia de los pacientes sometidos al TP es superior al 90% al año del trasplante y al 85% a los 5 años del trasplante en las últimas décadas. Esta supervivencia se ha incrementado a lo largo de los años, objetivándose tasas de supervivencia entre el 92-96% al año y del 85-88% a los 5 años entre los años 80 y 90, y superiores al 95% al año y al 90% a los 5 años a partir del nuevo milenio (76,113,301).

El último registro de IPTR (113) muestra una disminución de la mortalidad de los pacientes sometidos a TP en cualquiera de sus categorías. En relación con el TP tipo SPK, presenta una mortalidad al año que ha ido disminuyendo desde 1995 (casi del 6%) hasta situarse en torno al 2,5% en los últimos registros. La mortalidad a los 5 años del TP tipo SPK también ha disminuido desde la década de los 90 (en torno al 15%) hasta la actualidad (inferior al 10%). A los 10 años del trasplante visualizamos tasas de mortalidad del 30% en la década de los 90s, y en torno al 25% al inicio de los años 2.000.

Con respecto al TP tipo PAK, la mortalidad al año del trasplante ha mostrado una intensa variación a lo largo de las décadas, con ascensos y descensos de las tasas anuales hasta situarse en los últimos registros con valores en torno al 2%. La mortalidad a los 5 años ha presentado una tendencia más uniforme, con una disminución porcentual entre los años 90 (superior al 20%) y la actualidad (inferior al 10%), al igual que la mortalidad a los 10 años (del 40% en los años 1995-1997 e inferior al 30% en la actualidad). La causa más común de muerte de los pacientes sometidos a TP es la cardiovascular (110).

Las tasas de supervivencia para los pacientes sometidos a TP fueron superiores al 96%, al 94% y al 90% al año, a 3 y 5 años. Las tasas de supervivencia del TP tipo SPK fueron similares. En relación con el trasplante tipo PAK se observaron unas tasas de supervivencia superiores. Las grandes series de TP han mostrado supervivencias de los pacientes similares (248,304,305).

En nuestra muestra, la tasa de supervivencia de los pacientes en el primer, tercer y quinto año del trasplante fue del 98,6%, 96,7% y 94,3%. Estas cifras se encuentran en la franja más alta de las series publicadas.

## **7.2. Supervivencia del injerto pancreático**

El análisis de la supervivencia del injerto pancreático es controvertido, debido a que hasta no muy recientemente no se han realizado esfuerzos para instaurar una definición homogénea y consensuada de fallo del injerto de páncreas. Esto ha provocado una heterogeneidad a la hora de diagnosticar el fracaso de la glándula trasplantada. Por todo esto, el análisis de las tasas de supervivencia se tienen que realizar con precaución, conociendo estas premisas (113,301).

Motivo de esta controversia, en 2014 se definieron los criterios de pérdida del injerto pancreático a través del Comité de Trasplante de Páncreas OPTN/UNOS (100). Recientemente en el año 2018, la Asociación Internacional de Trasplante de Páncreas (IPITA) y la Asociación Europea de Trasplante de Páncreas e Islotes (EPITA) han proporcionado unos criterios más extensos para la definición de función y fracaso de cualquier terapia de reemplazo de células

beta (101). Con estos nuevos criterios se pretende homogeneizar y mejorar el análisis de los resultados en los próximos años.

En los años 80 y 90 se reportaron tasas de supervivencia al año entre el 60 y el 87% (306–308). Con el desarrollo posterior de las técnicas quirúrgicas y tratamientos inmunosupresores se ha mejorado sustancialmente las cifras de supervivencia de los injertos (301). Decker et al. (309) ya mostraron el incremento de la supervivencia del injerto, con unas tasas de supervivencia del 90% y del 73% al año y a los 5 años. Las grandes series de TP también han presenciado dicha mejora: Kasiske et al. (310) analizaron 4.408 TP entre los años 2003 y 2007, obteniendo una supervivencia del injerto del 86% al año y del 79% a los 3 años, cifras muy similares a las publicadas por Gruessner et al. (304) al analizar 4.200 trasplantes. Kopp et al. (305) analizaron 1.276 TP y obtuvieron una supervivencia del injerto a 1 y 3 años del 83% y del 78%, respectivamente. El registro de TP referente a 2015 y publicado en 2017 muestra unas cifras de supervivencia de los injertos del 86% al año y del 74% a los 5 años (311).

La supervivencia del injerto se puede estimar en función del tipo de TP, siendo del 86% al año del trasplante y en torno al 54% a los 10 años del trasplante en el TP tipo SPK. La menor supervivencia de los injertos en el TP tipo PAK y PTA podría relacionarse con el retraso diagnóstico de rechazo del injerto en estos pacientes (110).

La supervivencia del injerto pancreático de nuestra muestra fue del 95,6%, 93,7% y 86,6% al año, a los tres y a los cinco años, respectivamente. Estas cifras son alentadoras, puesto que se encuentran entre las más altas de lo publicado hasta la fecha. Teniendo en cuenta que tal como mostramos previamente, hemos considerado supervivencia del injerto a los pacientes con función completa sin precisar nada de insulina para mantener un control glucémico correcto. Además, hemos incluido la muerte del receptor como causa de fallo de la glándula. Sin embargo, podríamos considerar la muerte como una causa inevitable de pérdida del injerto sin estar relacionado con fenómenos intrínsecos al fallo del páncreas trasplantado. Por tanto, debemos analizar la supervivencia del injerto pancreático censurando las muertes. De esta forma, las tasas de supervivencia del injerto se incrementan hasta el 96,3%, al año y a los tres años del trasplante, y superando el 91% a los cinco años del trasplante.

En relación con la pérdida de los injertos, la mayoría sucede en el postoperatorio inmediato y dentro de los 3 primeros meses post-trasplante, provocado en gran parte por fallos técnicos y rechazos inmunológicos (76). Según el último registro internacional (113), el fracaso del injerto dentro de los primeros 90 días ha disminuido desde el año 2006 (12%) hasta la actualidad, manteniéndose estable en los tres últimos años (en torno al 7%). Las mejoras técnicas y los avances en el conocimiento del sistema inmunológico han sido claves para la mejora de estas cifras.

En nuestra muestra, se han perdido 4 injertos excluyendo la muerte del receptor como pérdida del mismo. La pérdida dentro de los primeros tres meses supuso un solo injerto, debido a una trombosis arterial. El resto de los injertos fracasaron al año (1 paciente) y a los 4 años (dos pacientes).

### **7.3. Supervivencia del injerto renal**

---

La supervivencia del injerto renal tras un trasplante reno-pancreático se ha estudiado menos que la supervivencia de la glándula pancreática. Ya en la década de los años 90, Rayhill et al. (312) mostraban supervivencias del injerto renal al año, a los tres y cinco años del 87%, 85% y 78%, respectivamente. Sollinger et al. (248) en el análisis de 1.000 TP consecutivos entre los años 1985 y 2007 encontraron una tasa de supervivencia del injerto renal al año del 90%, una tasa inferior al 90% a los 3 años, del 80% a los 5 años, del 63% a los 10 años e inferior al 40% a los 20 años. Del mismo modo, Bunnapradist et al. (313), en un análisis de 3.642 TP tipo SPK a partir de la base de datos de UNOS encontraban supervivencias similares. Posteriormente, Young et al. (314) mostraron una supervivencia del injerto pancreático al año, a los tres y cinco años del 93%, 84% y 76%, respectivamente, y una supervivencia censurando las muertes del 95%, superior al 90% y aproximadamente del 84% al año, a los tres y cinco años. Barlow et al.(315) realizaron un análisis entre los años 2001-2014 de 1.739 TP tipo SPK de la base de datos del Reino Unido, encontrando una supervivencia del injerto renal al año, a los tres y cinco años del 96%, 89% y 80%, respectivamente.

El último análisis del registro internacional (113) muestra unas tasas de fracaso del injerto renal tras TP tipo SPK del 4,9%, 16,6% y 34,9% al año, a los cinco y a los diez años. Excluyendo del análisis los receptores muertos con injerto funcionante, las tasas de fracaso disminuirían hasta el 2,5%, 10% y 20%, respectivamente.

El fracaso precoz del injerto (dentro de los primeros 90 días) es menos llamativo que en el caso del trasplante pancreático, con un porcentaje del 4% a principios del último siglo y suponiendo un 2% a partir del año 2010. Esto podría estar justificado por el menor riesgo de rechazo y de fallo técnico.

En nuestra muestra, las tasas de supervivencia del injerto renal fueron del 89,7%, 86,2% y 81,4% al año, a los tres y a los 5 años, respectivamente. Censurando los pacientes muertos con injerto funcionante, tuvimos una supervivencia del injerto del 90,8%, 89,1% y 86,5%, respectivamente. Estas cifras son ligeramente inferiores al año que en las series publicadas. Una de las posibles explicaciones de este resultado es el incremento de las pérdidas del injerto renal dentro de los primeros 90 días (75%). Las pérdidas de dichos injertos fueron provocadas por complicaciones perioperatorias. A partir del primer año, el análisis de supervivencia muestra similitudes con respecto a los demás estudios.

## **8. Características de los donantes**

---

Se ha mencionado en varias ocasiones que las características de los donantes de páncreas influyen en las complicaciones postquirúrgicas, supervivencia del injerto y del paciente. Por tanto, una cuidadosa selección de los donantes es fundamental para obtener unos buenos resultados. La edad del donante influye en el TP. Los límites de edad, tanto inferior como superior, incrementan la probabilidad de fallo técnico y complicaciones. En el caso de donantes de menor edad, es debido a la menor cantidad de células beta junto con el menor calibre de los vasos pancreáticos. En el caso de donantes de mayor edad, se ha

demostrado que edades superiores a 45-50 años presentan un mayor riesgo de complicaciones vasculares, infecciosas, de las anastomosis... provocando una disminución de la supervivencia del injerto y del receptor (56,82). Algunos autores ponen en cuestión la edad como factor de riesgo, obteniendo resultados similares en ambos rangos etarios (202).

Según los datos recogidos en el IPTR publicado en 2019 (113), el rango de edad de los donantes de páncreas entre 18 y 34 años se ha mantenido estable desde hace más de una década, siendo el grupo mayoritario con porcentajes superiores al 60%. En relación con los demás grupos, los donantes menores de 18 años han obtenido porcentajes en torno al 20% y aquellos entre 35 y 49 años han ido disminuyendo desde hace 10 años hasta situarse en torno al 10%. Muy por debajo encontramos los donantes con edades superiores a 50 y 65 años, con porcentajes en torno al 1%.

En nuestro país, durante la última década, el grupo de edad mayoritario de los donantes ha sido el comprendido entre 30 y 44 años, superando el 50% en la mayoría de los registros. Con un porcentaje inferior observamos los donantes con edades comprendidas entre 15 y 29 años (en torno al 40%), los donantes con edades superiores a 45 años ocuparían la tercera posición y, aquellos con edades inferiores a 14 años serían responsables aproximadamente el 10% de todas las donaciones de páncreas. En el año 2018, el 50% correspondían a donantes entre 30 y 44 años, el 41% a donantes superiores a 45 años, el 36% a donantes entre 15 y 29 años y el 7% a donantes inferiores a 14 años (125).

En nuestra serie los resultados son acordes con lo publicado. El grupo etario predominante fue el correspondiente a los donantes con edades entre 19 y 34 años, con un 54,3%. Los individuos entre 35 y 49 años obtuvieron un porcentaje

del 35,7% y aquellos con edades superiores a 50 años, un 4,3%. Tuvimos un donante con una edad inferior a 18 años (5,7%). No tuvimos donantes con edades superiores a 65 años.

Tanto los donantes con bajo peso como aquellos con un IMC elevado presentan mayor riesgo de complicaciones. En el primer caso, se incrementa el riesgo de trombosis vascular. En el segundo caso, la infiltración grasa del órgano aumenta la incidencia de trombosis, pancreatitis e infección. Por todo esto, se recomiendan individuos con un peso mínimo de 30 Kg y un IMC máximo de  $30 \text{ Kg/m}^2$  (56). El IMC medio de nuestros pacientes fue de  $23,72 \text{ Kg/m}^2$  (DE:  $2,65 \text{ Kg/m}^2$ ), con un mínimo de  $17,28 \text{ Kg/m}^2$  y un máximo de  $30,86 \text{ Kg/m}^2$ .

En nuestro país, la mayoría de donantes se ha correspondido con individuos masculinos, al igual que en nuestra muestra. En relación con el grupo sanguíneo, los grupos O y A han sido los mayoritarios en los últimos 10 años. Muy por debajo tenemos el grupo B y el grupo AB. En nuestra muestra se cumplen estas estadísticas, siendo más del 90% donantes con grupo A y O.

A continuación, analizamos las causas de muerte específicas de los donantes de páncreas. En los Estados Unidos de América, la causa principal a lo largo de más de una década ha sido el traumatismo craneoencefálico, sin embargo, ha presentado un descenso porcentual gradual. En el IPTR no distinguen traumatismo asociado a accidente de tráfico del traumatismo craneal sin antecedentes de accidente automovilístico. La encefalopatía anóxica se ha incrementado como causa de muerte hasta alcanzar la segunda posición, con un



porcentaje superior al 30% en los últimos dos años. La enfermedad cerebrovascular aguda ocupa actualmente la tercera posición, con porcentajes inferiores al 10% en el último registro. La muerte por tumores del sistema nervioso central presenta un porcentaje muy bajo (113).

Llama la atención la diferencia entre los Estados Unidos y nuestro país. Según los datos del último registro de la ONT (125), la causa más frecuente de muerte de los donantes pancreáticos ha sido la enfermedad cerebrovascular aguda, con porcentajes que han llegado hasta el 50% del total. En segundo lugar, aparecen los traumatismos craneales, presentando escasa variabilidad si distinguimos entre accidentes de tráfico y otro tipo de trauma. En tercer lugar, encontramos la encefalopatía anóxica y con un porcentaje del 10% aparecen otras causas no diferenciadas.

En nuestra muestra mostramos similitud con los resultados de España, siendo la muerte por accidente cerebrovascular agudo la causa más frecuente. Después tendríamos los traumatismos craneales sin accidente de tráfico, encefalopatía anóxica y traumatismos craneoencefálicos debidos a accidentes automovilísticos.

## **9. Calidad de vida de los pacientes trasplantados**

El estado de salud ha sido una preocupación constante desde el inicio de la civilización. Ya a mediados del siglo pasado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el término salud como el completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de enfermedad (316). El modelo biopsicosocial define la calidad de vida como el bienestar del paciente no solo

desde el punto de vista de la salud objetiva, sino que integra aspectos como las relaciones interpersonales, sociales y de comportamiento. En la década de 1980 apareció un gran interés acerca de la calidad de vida. Analizando el número de artículos de la Base Nacional de Medicina de los Estados Unidos de América, en el año 1973 únicamente aparecieron 5 artículos relacionados con la calidad de vida. A partir de ese momento, la literatura científica se ha sometido a un incremento exponencial de los artículos que tratan sobre este término (317). Actualmente, existen más de 300.000 artículos en la base de Medline sobre calidad de vida.

La calidad de vida es una cuestión personal y subjetiva. Se trata de un sentimiento propio de bienestar que está influido de manera directa con el estado de salud. Sin embargo, existen numerosos determinantes que van a variar la calidad de vida entre personas que presentan un estado “óptimo” de salud. La percepción de bienestar va a depender de factores económicos, sociales, culturales y temporales.

Por todas estas cuestiones, la medición de la calidad de vida es muy compleja, puesto que es necesaria la integración de un gran número de determinantes. A lo largo de los años se han ideado herramientas con el objetivo de conseguir la evaluación de la calidad de vida, como el índice de Karnofsky o el índice de las actividades de la vida diaria publicado por Katz et al. (317).

Otra de las grandes cuestiones ha sido estudiar la influencia que tiene la enfermedad o las acciones terapéuticas que se realizan sobre el paciente en su calidad de vida. Antiguamente el objetivo fundamental de los tratamientos era la curación de la enfermedad cuando era posible, o el incremento de la supervivencia de los pacientes en el caso de las enfermedades crónicas o

incurables. Sin embargo, esta percepción focalizada únicamente en el éxito terapéutico ha ido sustituyéndose durante los últimos años por una visión más integral, teniendo en cuenta el principio de autonomía del paciente y la calidad de vida del mismo. Se sabe que las variables médicas clásicas que se utilizan para evaluar la respuesta a un tratamiento son insuficientes a la hora de estudiar el efecto integral que tiene el mismo sobre el paciente. Por tanto, se hace necesaria la evaluación multidimensional de la enfermedad y de las acciones terapéuticas.

El término de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), también denominado salud percibida, fue acuñado en los años 90. La CVRS tiene como objetivo el estudio de la percepción del paciente sobre la afectación de la enfermedad o de los tratamientos en su calidad de vida. Con el estudio integral se puede determinar de manera más precisa, objetiva y estandarizada, los efectos de la atención médica y del impacto de la enfermedad sobre la vida del paciente, e intentar mejorar la calidad asistencial (93,318,319). A pesar de las definiciones sucesivas acerca de la CVRS (320,321), en muchos casos se usan indistintamente los conceptos de salud, calidad de vida y calidad de vida relacionada con la salud (93).

Para la medición de la CVRS tenemos en la actualidad múltiples cuestionarios. Estos se pueden clasificar atendiendo a su dimensión: los cuestionarios multidimensionales entienden la CVRS como un enfoque tridimensional (físico, mental y social), mientras que los cuestionarios unidimensionales centralizan la CVRS en un único indicador.

Otra clasificación de los cuestionarios atiende a su especificidad. Distinguimos cuestionarios genéricos, aplicables a toda la población, y específicos de una condición concreta. Los cuestionarios genéricos tienen una sensibilidad menor a los cambios, debido a la ausencia de inclusión de aspectos específicos de cada situación estudiada. Sin embargo, permiten establecer comparaciones del estado de salud entre los individuos. Los cuestionarios específicos tienen mayor sensibilidad a los cambios de calidad de vida de los problemas que evalúan, pero no permiten realizar comparaciones entre enfermedades (93,317).

El cuestionario de salud SF-36 apareció a finales del siglo pasado, siendo publicado por Ware et al. (322,323) como un cuestionario genérico de medida de la CVRS. Ha demostrado ser un cuestionario útil en la medición de CVRS en la población general y en determinados grupos poblacionales más específicos (94). Numerosas publicaciones han estudiado este cuestionario con resultados muy satisfactorios (317). Es por todo esto por lo que este cuestionario es uno de los más utilizados para el estudio de la CVRS. En España se desarrolló el cuestionario adaptado al castellano en 1995 (324). En 1996 se publicó la versión 2 del cuestionario original, con el objetivo de mejorar las características métricas del anterior, y posteriormente se desarrolló la versión en castellano del mismo (94).

En nuestro estudio decidimos evaluar la CVRS de los pacientes sometidos a trasplante renopancreático mediante el cuestionario de salud SF-36v2 (SF-36v2<sup>®</sup> Health Survey © 1993, 2003, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated). Utilizamos un cuestionario genérico para evaluar

de manera objetiva el impacto que supone un trasplante de estas características en la calidad de vida de los pacientes, que ya presentan una disminución de la misma a consecuencia de su enfermedad. El cuestionario genérico permitirá realizar comparaciones futuras entre diferentes poblaciones, como por ejemplo el estudio de la CVRS con la de los pacientes diabéticos con ERCT que han sido sometidos a un trasplante renal aislado, con los pacientes que se encuentran en la lista de espera para recibir un trasplante renopancreático, o aquellos que no cumplen criterios de trasplante y continuarán con el TRS.

El cuestionario genérico SF-36v2 ofrece ventajas sobre la versión anterior. Realiza mejoras sustanciales en los enunciados e instrucciones, en la presentación de los ítems y respuestas, introduce adaptaciones culturales, mejora las traducciones, modifica opciones de respuestas de diferentes escalas e introduce algoritmos de puntuación basados en poblaciones de referencia en todos los ítems. Por estos motivos, la versión 2 del cuestionario de salud SF-36 nos parece más apropiada a la hora de realizar estudios de CVRS.

Una de las controversias que existen en la actualidad en relación con los pacientes diabéticos con ERCT es la decisión de realizar un TP tipo SPK o un trasplante renal aislado. En una revisión realizada por Venkatanarasimhamoorthy et al. (325), concluyeron que el TP tipo SPK presenta mejores tasas de supervivencia pero un incremento de la morbimortalidad comparándolo con el trasplante renal aislado de donante vivo. Sin embargo, la elección no se debería realizar únicamente por parámetros objetivos. Como hemos dicho anteriormente, deberíamos basarnos en una conjunción de resultados objetivos y preferencias del paciente, estudiando la CVRS de las distintas terapias. Actualmente, existen resultados discordantes al

comparar la CVRS de ambos procedimientos (97,98,326,327). Sería interesante ampliar los estudios de calidad de vida, comparando ambas terapias en nuestra población.

Centrándonos en el ámbito de los trasplantes de órganos sólidos, se sabe que la sustitución del órgano enfermo por uno sano (bien sea de un donante vivo o cadáver), permite reestablecer la función orgánica o reemplazar la realizada por dispositivos de asistencia. Los trasplantes de órganos han permitido prolongar la supervivencia de los pacientes con fallo orgánico terminal. Diferentes estudios han demostrado que los trasplantes, además de mejorar la función, son costo-eficaces. Pero, remontándonos a lo mencionado anteriormente, en la actualidad no tenemos que observar únicamente la mejora de la supervivencia, el restablecimiento de la función o la costo-efectividad. Se deben estudiar parámetros subjetivos acerca de la calidad de vida de los pacientes. Pues bien, parece ser que la mayoría de los estudios demuestran una mejora significativa de la calidad de vida en la mayoría de los trasplantes (328,329).

La diabetes provoca un deterioro de la calidad y expectativa de vida en los pacientes. Varias son las causas relacionadas: en primer lugar, el riguroso control metabólico mediante determinaciones glucémicas seriadas puede llegar a provocar un estado de ansiedad continua en los pacientes. La necesidad de inyecciones diarias de insulina exógena también dificulta la calidad de vida. Por otra parte, el desarrollo de complicaciones a largo plazo que incrementan la morbimortalidad de la patología influye en la pérdida de bienestar. Se sabe que la hipoglucemia relacionada con la DM también disminuye la calidad de vida.

En una revisión bibliográfica publicada por Wild et al. (330) se concluyó que los síntomas y consecuencias de la hipoglucemia asociada a la diabetes provoca un estado de angustia y ansiedad, con una disminución del bienestar personal. Adicionalmente, cuando se desarrolla una ERCT, la TRS (bien sea hemodiálisis o diálisis peritoneal) va a provocar una disminución del bienestar, aumento de las complicaciones, dependencia de los complejos hospitalarios... todo ello traduciéndose en una disminución de la calidad de vida (97,331,332).

Por lo tanto, el TP, siendo la única terapia que reestablece el estado normoglucémico de los pacientes a largo plazo, debería solucionar estos problemas.

La mejora de la salud física que proporciona el trasplante combinado de páncreas riñón está reportada en múltiples estudios. El perfil glucémico de los pacientes sometidos a trasplante de páncreas mejora de manera significativa y se mantiene a lo largo de los años (333), como se comprobó en nuestra serie.

En relación con la microangiopatía diabética, diferentes estudios demuestran una mejora de la nefropatía diabética (334), de la retinopatía diabética (335,336) y de la neuropatía diabética (337).

Por otra parte, también se encuentran beneficios sobre la macroangiopatía diabética. Choi et al. (338) demostraron mayor número de muertes asociadas a lesiones ateroscleróticas (enfermedad cardiovascular y enfermedad cerebrovascular) en aquellos pacientes diabéticos en espera para recibir un trasplante de páncreas con respecto a los pacientes sometidos al mismo.

Morath et al.(339) demostraron una mejoría de las lesiones ateroscleróticas en los pacientes sometidos a trasplante de páncreas, con una disminución de la mortalidad cardiovascular con respecto a los pacientes sometidos a trasplante renal aislado. Sin embargo, un estudio reciente de Lindahl et al. (340) que

compara la regresión de las lesiones ateroscleróticas en pacientes sometidos a trasplante tipo SPK versus trasplante renal aislado, no encontró diferencias en los resultados.

El trasplante de páncreas puede afectar también al bienestar de los pacientes diabéticos. En primer lugar, van a necesitar de manera indefinida diferentes tratamientos inmunosupresores, con el riesgo de desarrollo de complicaciones que suponen los mismos. En segundo lugar, el hecho intrínseco del trasplante está relacionado con una morbimortalidad nada desdeñable. Estas premisas también podrían disminuir la calidad de vida de los pacientes.

Por tanto, se hacen necesarios estudios que evalúen y valoren los riesgos y beneficios de todas las terapias posibles en estos pacientes.

Los estudios que valoran la calidad de vida en los pacientes con TP se remontan al siglo pasado. Zehrer et al. (341) en 1991, realizaron un estudio sobre la calidad de vida en 131 receptores de TP. Los pacientes con función completa del injerto presentaron mejor calidad de vida que aquellos en los que apareció una pérdida del páncreas trasplantado. Sin embargo, la mayoría de los pacientes se sentían cómodos con la decisión del trasplante y volverían a aceptarlo en caso de pérdida del injerto. Esmatjes et al. del Hospital Clinic de Barcelona (342) evaluaron la calidad de vida de los diferentes tratamientos disponibles para la ERCT. El trasplante tipo SPK mostró puntuaciones más altas de percepción general de salud, de índice de Karnofsky y de actividad sexual que el trasplante renal aislado y la TRS con hemodiálisis. No obstante, otros estudios de la misma época no encontraron diferencias en la calidad de vida en relación con el tipo de trasplante realizado (343).



En 1996 se publicó un estudio multicéntrico y prospectivo que comparaba la calidad de vida antes y después del TP (344). Los pacientes sometidos a trasplante presentaron una mejoría significativa de su calidad de vida, incluso aquellos con un fallo precoz del injerto. Entre las causas de la mejoría destacaron la disminución de la ansiedad y la ausencia de restricciones dietéticas.

A finales del siglo pasado se publicó una revisión de la evidencia acerca de la calidad de vida en el trasplante páncreas (345). Se evaluaron todos los estudios comparativos publicados hasta la fecha. Los autores concluyeron que los pacientes sometidos a TP presentan percepciones de salud más positivas, mejoraron sus relaciones sociales y presentaron una mayor vitalidad. Además, los pacientes con función completa del injerto presentaron una clara superioridad en la calidad de vida con respecto a aquellos pacientes con pérdida del mismo.

Se han publicado estudios que evalúan la CVRS mediante el cuestionario SF-36 en los pacientes sometidos a TP. En 1998, Matas et al. (346) realizaron un estudio comparando la calidad de vida de los pacientes sometidos a trasplante tipo SPK versus trasplante renal aislado en 1.138 receptores con injerto funcionante. Las conclusiones del estudio fueron que los pacientes sometidos a ambos trasplantes presentan puntuaciones menores en relación con la población sana, pero similares a las puntuaciones de referencia de los pacientes con enfermedades crónicas. Parece lógico pensar que la calidad de vida de los pacientes sometidos a TP, a pesar de un trasplante exitoso y una función completa del injerto, sea menor que la de un paciente sano, debido a lo expuesto anteriormente. Gross et al. (347) realizaron un estudio observacional prospectivo comparando los mismos tratamientos. Tras analizar los resultados,

se llegó a la conclusión de que los pacientes trasplantados (independientemente del tipo de trasplante), presentaban puntuaciones de calidad de vida superiores a los pacientes no trasplantados. Además, los receptores de trasplante tipo SPK presentaban mayor satisfacción en las dimensiones función física, dolor corporal, salud general y resumen del componente físico. También presentaban mayor bienestar en áreas específicas de la diabetes. Drognitz et al. (348) encontró incluso que los pacientes con TP tipo SPK presentaban puntuaciones de CVRS comparables con las puntuaciones normales en la población alemana de referencia.

Sureshkumar et al. (98) publicó en 2006 un estudio comparando diversas opciones de tratamiento de la ERCT secundaria a la condición diabética y su implicación en la calidad de vida. Se evaluaron únicamente los pacientes con injerto en función completa, mediante tres cuestionarios (entre ellos la versión reducida del SF-36). Los pacientes sometidos a trasplante presentaron puntuaciones superiores de CVRS frente a aquellos que seguían en la lista de espera. Se demostró que el TP tipo SPK mejoraba la CVRS relacionada con la DM, pero no se pudo demostrar una superioridad en la calidad de vida global. Los pacientes con TP tipo SPK presentaron una mayor satisfacción en relación con la mejora de las restricciones dietéticas y un alivio con la disminución de los controles glucémicos estrictos y la monitorización continuada. Un trabajo español publicado por Isla et al.(97) en 2009 estudió mediante el cuestionario SF-36 la calidad de vida de los pacientes con trasplante renopancreático simultáneo, y comparó las puntuaciones con los pacientes sometidos a TRS. Los pacientes trasplantados presentaron puntuaciones superiores de CVRS en todas las dimensiones del cuestionario. También estudiaron factores predictores individuales, encontrando que las mujeres presentaban menor CVRS, que los

pacientes con edad avanzada tuvieron puntuaciones superiores en la dimensión de salud mental y que la duración de la DM se asoció negativamente con las puntuaciones de salud mental y dolor corporal. Comparando las puntuaciones con la población de referencia se encontraron puntuaciones inferiores a la misma en la mayoría de las dimensiones.

Smith et al. (326) evaluaron la CVRS mediante el cuestionario SF-36 en 37 pacientes con TP tipo SPK. Se demostró una mejora de las puntuaciones del cuestionario posterior al trasplante, con incremento de los resúmenes de componente físico y mental hasta valores similares a la población sana.

Nyumura et al. en 2017(349), diseñaron un estudio transversal donde comparaban la calidad de vida de los pacientes sometidos a SPK con los pacientes diabéticos sometidos a TRS, a trasplante renal aislado y aquellos pacientes con DM sin nefropatía diabética. Los pacientes sometidos a trasplante combinado de páncreas riñón presentaron puntuaciones superiores en las diferentes escalas del cuestionario SF-36v2. Otros estudios japoneses que evalúan la calidad de vida han obtenido resultados similares (350,351).

Las puntuaciones posteriores al trasplante de páncreas de diferentes series comparándolas con nuestros resultados se muestran en la tabla 54.

**Tabla 54. CVRS de diferentes series publicadas con respecto a nuestra muestra**

	FF (DE)	RF (DE)	DC (DE)	SG (DE)	VT (DE)	FS (DE)	RE (DE)	SM (DE)	CSF (DE)	CSM (DE)
<b>Surehkumar et al.</b> (352) <sup>a,c</sup>	68 (24)	48 (39)	75 (23)	58 (20)	62 (19)	78 (26)	80 (34)	75 (20)	64 (20) <sup>e</sup>	73 (20) <sup>e</sup>
<b>Isla et al.</b> (97) <sup>a,c</sup>	82,9 (19,2)	79,7 (33,6)	77,9 (23,7)	56,2 (19,7)	69,1 (22,7)	82,4 (23,7)	77,8 (38,6)	72,5 (21,7)	ND	ND
<b>Smith et al.</b> <sup>b, c</sup>	74,5 (30,3)	78,4 (38,8)	75,5 (28,1)	65,2 (29,7)	56,8 (31,2)	87 (18,6)	91 (23,4)	76,2 (18,3)	50,8 (14)	46,8 (9,1)
<b>CAUSA</b> <sup>d</sup>	78,1 (23,2)	68,1 (30,5)	70,5 (31,3)	59,7 (25,9)	63,5 (25,7)	71,6 (28,1)	80,4 (27,6)	75,3 (22,7)	47,8 (9,8)	50 (12,4)

- CAUSA: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, CSF: Componente de salud física, CSM: Componente de salud mental, DC: Dolor corporal, DE: Desviación estándar, FF: Función física, FS: Función social, RE: Rol emocional, RF: Rol físico, SG: Salud general, SM: Salud mental, VT: Vitalidad.*
- Valores de calidad de vida en trasplantes tipo SPK exitosos.
  - Valores de calidad de vida a los 3 años del trasplante.
  - Puntuaciones basadas en el cuestionario de salud SF36 versión 1 (versión corta).

En nuestra muestra la función física obtuvo valores cercanos a 80 puntos, similares a las series publicadas. El trasplante de páncreas mejoró las actividades físicas en la mayor parte de nuestros pacientes, lo que se tradujo en una mayor independencia en las actividades de la vida diaria. El rol físico tuvo puntuaciones inferiores a las series publicadas por Smith et al. y por Isla et al. (97,326). Sin embargo, en relación con esta última serie, se obtuvieron las puntuaciones a partir de los pacientes con trasplantes exitosos, pudiendo no ser comparables con las nuestras. En relación con el ítem de dolor corporal obtuvimos puntuaciones ligeramente inferiores. Esto se puede justificar por la realización de encuestas a pacientes recientemente trasplantados (hasta 6 meses después de la cirugía). El dolor postoperatorio habitual y el relacionado con las complicaciones postoperatorias podrían influenciar nuestros resultados. La salud general de nuestros pacientes obtuvo puntuaciones similares a lo publicado en la literatura, al igual que la dimensión vitalidad, salud mental y rol emocional. La función social mostró puntuaciones inferiores con respecto a otros estudios, aunque estas fueron superiores a 70 puntos. Desconocemos la interpretación y significación de dicho resultado.

Las puntuaciones de CVRS también se han ajustado en función de las puntuaciones basadas en la norma. Otros estudios han estudiado las puntuaciones basadas en la media de las poblaciones de referencia. Isla et al. (97) demostraron que los hombres sometidos a TP tipo SPK tenían puntuaciones de CVRS inferiores a la población de referencia en las dimensiones de salud general, rol emocional y rol físico, sin embargo, presentaron puntuaciones superiores en la dimensión vitalidad. Las mujeres presentaron puntuaciones inferiores en el ítem salud general. Smith et al. (326) mostraron puntuaciones

del componente de salud mental en los pacientes antes del trasplante significativamente inferiores a la población de referencia. Dichas puntuaciones se incrementaron hasta hacerse similares a la población de referencia posterior al trasplante. El componente de salud física mejoró con respecto a la situación previa, aunque no alcanzó similitud con la población de referencia. Estos resultados fueron confirmados previamente por otros autores (348).

En nuestra muestra, alcanzamos cifras comparables con la media de la población de referencia en prácticamente todas las dimensiones de la CVRS. Únicamente obtuvimos porcentajes inferiores en la dimensión rol físico (45,68 puntos) y función social (45,95 puntos). Se ha de mencionar que el *software* informático PRO CoRE 1.3 Smart Measurement<sup>®</sup> System (OPTUM<sup>®</sup>, Inc, Johnston, R.I., U.S.A.) realiza comparaciones en relación con la población general de los EEUU del año 2009. Esto podría condicionar la interpretación de los resultados debido a la diferencia poblacional. No obstante, estudios previos sugieren grandes similitudes entre las poblaciones de referencia de ambos países (353). Una mejora de la versión 2 del cuestionario SF-36, que no muestran otras publicaciones, es el cálculo de las puntuaciones de CVRS según la población de referencia en todas las dimensiones y no únicamente en los componentes de salud física y componentes de salud mental. Creemos que esto proporciona mayor fiabilidad a la hora de comparar distintas poblaciones.

Otra característica del cuestionario es la posibilidad de valoración de un ítem de variabilidad temporal. Se compara el estado de salud actual con el presentado un año antes de la realización del cuestionario. En nuestro estudio, un 54,7% de los pacientes presentaron una mejor salud que la del año anterior

y un 38,1% presentaron percepciones subjetivas de igualdad con respecto al año anterior. Otros autores han presentado resultados muy similares (97).

Sin embargo, desde nuestro punto de vista, la valoración del estado de salud actual con respecto al año anterior nos aporta una información poco relevante. Sería más interesante valorar el estado de salud actual con respecto a la salud percibida previa al trasplante. Esta característica no la recoge el cuestionario SF-36. En este estudio se ha modificado la evaluación temporal de la calidad de vida adaptando la pregunta al estado de salud previo al trasplante. Los resultados de dicha encuesta fueron significativamente superiores a la previa. Un 95,1% de los pacientes percibían su estado de salud actual mejor que la percibida antes del trasplante y únicamente una paciente (1,6%) pensaba que su salud actual era peor a la previa. Pensamos que el motivo de la percepción negativa de su salud se debe al empeoramiento de la enfermedad arterial periférica con necesidad de una amputación menor.

Otro aspecto interesante es evaluar o investigar aquellos factores predictivos de una peor CVRS tras el TP. Smith et al. (326) visualizaron que los pacientes varones presentaron mejores puntuaciones de calidad de vida en las dimensiones componente de salud física y componentes de salud mental. Isla et al. (354) encontró asociación negativa entre el sexo femenino y las puntuaciones en las dimensiones salud mental, dolor corporal, vitalidad, rol emocional y función física, mientras que los pacientes más longevos tuvieron puntuaciones de salud mental más elevadas. La duración de la DM se asoció negativamente con los ítems salud mental y dolor corporal.

En nuestra muestra, únicamente encontramos asociación positiva y estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes y la salud mental, acorde a lo publicado por otros autores (97,355,356).

Puede sorprender la asociación entre la edad de los pacientes y su CVRS, debido a que es conocido que la calidad de vida decrece con el paso de los años en los pacientes con enfermedades crónicas (357). Las complicaciones acumuladas y el deterioro funcional progresivo inherente a la edad y agravado por la patología de base, serían argumentos suficientes para concluir que los pacientes con mayor edad tienen más probabilidades de presentar menor calidad de vida. No obstante, el enfrentamiento hacia la realidad de padecer una enfermedad crónica sujeta a numerosas complicaciones y tratamientos de por vida, puede provocar alteraciones y trastornos adaptativos. Estas alteraciones psicológicas son más frecuentes en los pacientes jóvenes, lo que traduce una peor adaptación en las situaciones de estrés. Por tanto, los pacientes jóvenes con diagnósticos de enfermedades crónicas pueden presentar valores inferiores de calidad de vida, como ya mencionaron Horina et al. en 1992 (358).

Como limitaciones del trabajo podemos mencionar el carácter retrospectivo del estudio, con la disminución de la potencia estadística y el riesgo incrementado de sesgos. Otra limitación sería el pequeño grupo muestral, como consecuencia de la baja incidencia de trasplante de páncreas en la actualidad en todo el territorio nacional. No obstante, los resultados en términos de complicaciones y supervivencia que mostramos son alentadores.

En relación con la CVRS podemos mencionar limitaciones a la hora de la elección del cuestionario. Los cuestionarios genéricos muestran una menor



sensibilidad para detectar cambios de CVRS específica de la condición estudiada, sin embargo, mejoran la capacidad de comparación entre poblaciones. Actualmente no existe un cuestionario específico para trasplante de páncreas, por lo que estudios futuros podrían ir encaminados al desarrollo del mismo. Otra limitación estaría relacionada con la comparación de la CVRS previa al trasplante, que el carácter retrospectivo del estudio nos impidió su medición. Para intentar paliar este problema, creamos una escala de valoración temporal del estado de salud modificando la proporcionada por el cuestionario. El cuestionario SF-36v2 no estudia dimensiones de la salud como los trastornos del sueño y los trastornos sexuales, por lo que son esferas de calidad de vida no valoradas en el trabajo.

A pesar de las limitaciones del estudio de calidad de vida, nuestros resultados sugieren que los pacientes sometidos a TP en nuestro programa presentan una buena calidad de vida, superior a la que presentaban previa al trasplante.



# CONCLUSIONES

---



1. En nuestra serie, la calidad de vida de los pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica terminal mejoró significativamente con el trasplante combinado de páncreas-riñón. El 95,1% percibieron su estado de salud actual mejor que el previo y, así mismo, cabe destacar que el 88,5% mostró una valoración del estado de salud “mucho mejor” que el anterior al trasplante.
2. Las complicaciones médicas y las relacionadas con el trasplante renal son equiparables a las series publicadas.
3. Las complicaciones relacionadas con el acto quirúrgico del trasplante de páncreas presentan similitud con las series más extensas publicadas. En algunos casos, como las pancreatitis o las trombosis del injerto, la incidencia en nuestro estudio fue inferior.
4. El trasplante combinado de páncreas-riñón mejoró el perfil metabólico a largo plazo, con un restablecimiento duradero de la función pancreática y renal.
5. La supervivencia del injerto renal de nuestra muestra presenta una tasa ligeramente inferior a lo publicado en la actualidad.
6. La supervivencia de nuestros pacientes a 1, 3 y 5 años presenta similitud con los datos publicados en las mejores series.
7. En el presente estudio, la supervivencia del injerto pancreático a 1, 3 y 5 años fue del 95,6%, 93,7% y 86,6%, respectivamente. Datos que se encuentran en el rango más alto de las mejores series publicadas.



# BIBLIOGRAFÍA

---

321





1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4–14.
2. Marcuello C, Calle-Pascual AL, Fuentes M, Runkle I, Soriguer F, Goday A, et al. Evaluation of health-related Quality of life according to Carbohydrate Metabolism Status: A Spanish Population-Based Study (Di@bet.es Study). *Int J Endocrinol.* 2012;2012:1–7.
3. WHO. World Health Organization [Internet]. [cited 2018 Dec 2] Available from: <https://www.who.int>
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):2011–30.
5. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55(1):88–93.
6. Jensen EH, Borja-Cacho D, Al-Refaie WB, Vickers SM. Páncreas exocrino. En: Townsend CM, editor. *Sabiston Tratado de Cirugía. Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna.* 19th ed. Barcelona: Elsevier; 2013. 1516–9.
7. Scünke M, Shulte E, Schumacher U. Prometheus, texto y atlas de anatomía. 2nd ed. Stuttgart: Panamericana; 2010. 248–258. Vol. nº2.
8. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes.* 2017;66(2):241–55.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37(1):81–90.

10. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(7):2034–54.
11. Conde S, Rodríguez M, Bueno G, López JP, González B, Rodrigo MP, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatría*. 2014;81(3):189.e1-189.e12.
12. Forga L, Goñi MJ. Luces y sombras en la epidemiología de la diabetes de tipo 1. *Av en Diabetol*. 2014;30(2):27–33.
13. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 8th ed. Brussels; [cited 2018 Dec 11] Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
14. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012;55(8):2142–7.
15. Abellana R, Ascaso C, Carrasco JL, Castell C, Tresserras R. Geographical variability of the incidence of Type 1 diabetes in subjects younger than 30 years in Catalonia, Spain. *Med Clin (Barc)*. 2009;132(12):454–8.
16. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Liese AD, D’Agostino RB, Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, et al. The Burden of Diabetes Mellitus Among US Youth: Prevalence Estimates From the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2006;118(4):1510–8.
17. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Children and Adolescents. *JAMA*. 2014;311(17):1778–86.

18. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ, Davis B. Chapter 1: Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):481–97.
19. Rubio Cabezas Ó, Argente J. Diabetes mellitus: formas de presentación clínica y diagnóstico diferencial de la hiperglucemia en la infancia y adolescencia. *An Pediatría*. 2012;77(5):344.e1-344.e16.
20. National Diabetes Statistics Report. Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States Background. *Natl Diabetes Stat Rep*. 2017;1–20.
21. Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2011;40(3):804–18.
22. Oram RA, Patel K, Hill A, Shields B, McDonald TJ, Jones A, et al. A Type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between Type 1 and Type 2 diabetes in young adults. *Diabetes Care*. 2016;39(3):337–44.
23. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segrè A V, Steinthorsdottir V, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2012;44(9):981–90.
24. Brooks-Worrell BM, Boyko EJ, Palmer JP. Impact of Islet Autoimmunity on the Progressive b-Cell Functional Decline in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:3286–93.

25. Levitsky L, Misra M. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. UpToDate. 2018. [cited 2018 Dec 16] Available from: <https://www.uptodate.com>
26. Kasper D, Hauser S, Jameson J, Fauci A, Longo D, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. United States. McGraw-Hill; 2018.
27. Botas Velasco M, Cervell Rodríguez D, Rodríguez Montalbán AI, Vicente Jiménez S, Fernández de Valderrama Martínez I. Actualización en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neuropatía diabética periférica. *Angiología*. 2017;69(3):174–81.
28. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):105–18.
29. Avedaño GD, Hernández GG, Jácome A. Conceptos actuales sobre nefropatía diabética. *Medicina (B Aires)*. 2015;37(1):50–64.
30. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):13–27.
31. Houssay BA. El descubrimiento de la diabetes pancreática. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2015;52(2):1–7.
32. von Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. *Arch für Exp Pathol und Pharmakologie*. 1890;26:371–87.
33. Opie EL. The relation of Diabetes Mellitus to lesions of the pancreas. Hyaline degeneration of the islands of langerhans. *J Exp Med*. 1901;5(5):527–40.

34. Rennie J, Fraser T. The islets of Langerhans in relation to diabetes. *Biochem.* 1907;2:7–19.
35. Zuelzer G. Ueber Versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes. *Zeitschrift für Exp Pathol und Ther.* 1908;5:307–18.
36. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med.* 1922;7(5):251–66.
37. De Leiva A, Brugués E, de Leiva-Pérez A. El descubrimiento de la insulina: Continúan las controversias después de noventa años. *Endocrinol y Nutr.* 2011;58(9):449–56.
38. De Leiva-Hidalgo A, De Leiva-Pérez A, Brugués-Brugués E. From pancreatic extracts to artificial pancreas: History, science and controversies about the discovery of the pancreatic antidiabetic hormone VII: Early clinical use of pancreatic extracts (1921-1923). *Av Diabetol.* 2011;27(1):15–26.
39. Hausen B. Paul Langerhans. *Diabetología.* [Internet] 2007. [cited 2018 Dec 18] Available from: [www.diabetologia-journal.org](http://www.diabetologia-journal.org)
40. Rosenfeld L. Insulin: Discovery and Controversy. *Clin Chem.* 2002;48(12):2270–88.
41. American Diabetes Association. Glycemic targets: Standards of medical care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;41(1):55–64.
42. American Diabetes Association. Lifestyle Management: Standards of medical care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;41(1):38–50.
43. Haas L, Maryniuk M, Beck J, Cox CE, Duker P, Edwards L, et al. National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Care.* 2014;37:S144–53.

44. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-Management Education for Adults With Type 2 Diabetes. A meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1159–71.
45. Frosch DL, Uy V, Ochoa S, Mangione CM. Evaluation of a Behavior Support Intervention for Patients With Poorly Controlled Diabetes. *Arch Intern Med*. 2011;171(22):2011–7.
46. He X, Li J, Wang B, Yao Q, Li L, Song R, et al. Diabetes self-management education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(3):712–31.
47. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(41):51–4.
48. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):73–85.
49. Organización Nacional de Trasplantes. Documento de consenso sobre trasplante de páncreas e islotes. [Internet]. 2005. [cited 2018 Dec 19] Available from: <http://www.ont.es>
50. Sabogal A, Casal LA, Arango LG, Feriz K, Guzmán G, Gutiérrez Ó, et al. Presente y futuro del trasplante de islotes pancreáticos en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes y Metab*. 2015;2(1):20–32.

51. Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, Hering BJ, Wease S, Naziruddin B, et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1436–45.
52. Moya-Herraiz A, Munoz-Bellvís L, Ferrer-Fábrega J, Manrique Muncio A, Pérez-Daga JA, Muñoz-Casares C et al. Estudio cooperativo del Grupo Español de Trasplante de Páncreas (GETP): complicaciones quirúrgicas. *Cir Esp*. 2015;93(5):300–6.
53. Navarro-Piñero A, Castro-Santiago MJ, Aranda-Narváez JM, Cabello-Díaz M, Sola-Moyano E, Rueda BL, et al. Trasplante de páncreas: Resultados del grupo Málaga. *Cir Esp*. 2006;79(2):101–7.
54. Gruessner AC. 2011 Update on Pancreas Transplantation: Comprehensive Trend Analysis of 25,000 Cases Followed Up Over the Course of Twenty-Four Years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud*. 2011;8(1):6–16.
55. White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. *Lancet*. 2009;373(9677):1808–17.
56. Grupo Español de Trasplante de Páncreas y Organización Nacional de Trasplantes. Documento de consenso sobre criterios de selección de donante y receptor en trasplante de páncreas. [Internet] 2018. [cited 2018 Dec 19]. Available from: <http://www.ont.es/>
57. Ojo AO, Meier-Kriesche H-U, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, et al. The Impact of Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation on Long-Term Patient Survival. *Transplantation*. 2001;71(1):82–9.
58. Casanova D. Trasplante de páncreas en España, más vale tarde que... *Cir Esp*. 2010;87(1):4–8.

59. Trasplante de páncreas [Internet]. [cited 2018 Dec 28] Available from: <http://www.ont.es>
60. Ferrario M, Buckel G. E, Puelma C. F, Morales B. J, Fierro C. A, Zehnder B. C, et al. Trasplante Simultáneo De Pancreas-Riñón. Conceptos Actuales Y Experiencia En Clínica Las Condes. Rev Médica Clínica Las Condes. 2016;27(2):179–87.
61. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. Surgery. 1967;61(6):827–37.
62. Montiel MC, Pardo F, Rotellar F, Valentí V, Pastor C, Álvarez Cienfuegos J. Trasplante pancreático. An Sist Sanit Navar. 2006;29:113–24.
63. Casanova D, Páncreas GE de T de. Trasplante de páncreas: 50 años de experiencia. 2017;95(5):254–60.
64. Bewick M. Proceedings: Clinical pancreatic allotransplantation. Ann R Coll Surg Engl. 1976;58:326.
65. Gliedman M, Gold M, Whittaker J. Clinical Segmental Pancreatic Transplantation With Ureter-Pancreatic Duct Anastomosis for Exocrine Drainage. Surgery. 1973;74:171–80.
66. Sutherland D, Goetz F, Najarian J. Intraperitoneal Transplantation Of Immediately Vascularized Segmental Pancreatic Grafts Without Duct Ligation. A Clinical Trial. Transplantation. 1987;28:485–91.
67. Toledo-Pereyra LH, Francisco J, Rodríguez Q. Evolución histórica de las técnicas quirúrgicas del trasplante de páncreas. En: III Reunión de la Academia Nacional de Medicina. México 1993. 487-94.



68. Dubernard J, Martin X, Camozzi L, Sanseverino R. Segmental Pancreatic Transplantation with Ductal Filling by Polymer Injection. *Pancreat Transplant*. W. B. Saun. 1988;154–68.
69. Dubernard J, Traeger J, Neyra P. A New Method of Preparation of Segmental Pancreatic Grafts for Transplantation: Trials in Dogs and in Man. *Surgery*. 1978;84:633–9.
70. Cook K, Sollinger H, Warnet T. Pancreaticocystostomy: An Alternative Method for Exocrine Drainage of Segmental Pancreatic Allografts. *Transplantation*. 1983;35:634–6.
71. Groth CG, Collste H, Lundgren G, Ringdén O, Wilczek H, Thulin L, et al. Surgical techniques for pancreatic transplantation. A critical appraisal of methods used and a suggested new modification. *Horm Metab Res Suppl*. 1983;(13):37–41.
72. Nghiem D, Corry R. Technique of Simultaneous Renal Pancreatoduodenal Transplantaton With Urinary Drainage of Pancreatic Secretion. *Am J Surg*. 1987;153:405–6.
73. Ferrer J, Molina V, Rull R, López-Boado MÁ, Sánchez S, García R. Trasplante de páncreas: ventajas de la posición retroperitoneal del injerto. *Cir Esp*. 2017;96(9):512–20.
74. 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(6):827–37.
75. Muñoz Casares FC, Rabelo JFR, Hidalgo JMS, Sánchez AA, Delgado JB. Técnica quirúrgica del implante pancreático. En: Valdivieso López A, editor. *Guía de trasplante de órganos abdominales*. Grupo Arán; 2016. p. 357–66.

76. Muñoz-Bellvís L, Esteban MC, Iglesias M, González L, González-Muñoz JI, Muñoz-González C, et al. Desarrollo y resultados de un nuevo programa de trasplante de páncreas en España: la visión del cirujano. *Cir Esp.* 2018;96(4):205–12.
77. Calne R. Paratopic Segmental Pancreas Grafting: A New Technique With Portal Venous Drainage. *Lancet.* 1984;1:595–7.
78. Dieterle CD, Schmauss S, Veitenhansl M, Gutt B, Illner W-D, Land W, et al. Glucose metabolism after pancreas transplantation: Cyclosporine versus Tacrolimus. *Transplantation.* 2004;77(10):1561–5.
79. Malaise J, Kuypers DRJ, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Coosemans W, et al. Immunosuppressive Drugs After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37(6):2840–2.
80. Casales Campos PA, Ramírez Romero P, Sánchez Bueno F, Robles Campos R, Fernández Hernández JA, Parrilla Paricio P. Inmunosupresión en el trasplante de páncreas. En: Valdivieso López A, editor. *Guía de trasplante de órganos abdominales.* Grupo Arán. 2016. p. 407–13.
81. Burke GW, Kaufman DB, Millis JM, Gaber AO, Johnson CP, Sutherland D, et al. Prospective, randomized trial of the effect of antibody induction in simultaneous pancreas and kidney transplantation: three-year results. *Transplantation.* 2004;77(8):1269–75.
82. Ferrer Fábrega J, Ricart M. Indicaciones y contraindicaciones del trasplante de páncreas-riñón y del trasplante de páncreas aislado. Selección del candidato a trasplante. En: Valdivieso López A, editor. *Guía de trasplante de órganos abdominales.* Grupo Arán. 2016. p. 333–41.

83. Mompó EE, Ricart Brulles J. Diabetes y trasplante de páncreas. *Nutr Hosp.* 2008;23:64–70.
84. Gruessner AC, Gruessner R. Long-term outcome after pancreas transplantation: A registry analysis. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016;21(4):377–85.
85. ONT. Resumen de actividad de donación y trasplante de órganos sólidos. España 2017 [Internet]. 2017 [cited 2018 Dec 19]. Available from: <http://www.ont.es>
86. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. [Internet]. 2018. [cited 2019 Jan 23]. Available from: [www.mscbs.es](http://www.mscbs.es)
87. ONT. Memoria de actividad de trasplante de páncreas. España 2017. [Internet]. 2017. [cited 2018 Dec 19]. Available from: <http://www.ont.es>
88. Acedos M, Torres C, Vega P, Perojo Vega L. Donación en Asistolia en España: situación actual y recomendaciones. *ONT* [Internet]. 2012 [cited 2018 Dec 29]. Available from: <http://www.ont.es>
89. Caballero F, Matesanz R. Manual de Donación y Trasplante de Órganos Humanos [Internet]. 2015 [cited 2018 Dec 29]. Available from: <http://www.coordinaciontrasplantes.org>
90. Karam G, Maillet F, Rigaud J, Glémairin P, Muller B, Normand G. Trasplante pancreático. *Enciclopedia médico quirúrgica.* Elsevier. 2008.
91. Muñoz-Bellvis L. Páncreas Manual de Consulta Trasplante de Páncreas Manual de Consulta. 1st. ed. Salamanca: SACYL; 2011.

92. Muñoz-Bellvís L, Moya Herráiz A. Selección del donante para trasplante de páncreas. Técnica quirúrgica de la extracción aislada y en bloque. Preparación en banco del injerto pancreático-duodenal. En: López Valdivieso A, editor. Guía de trasplante de órganos abdominales. Grupo Arán. Madrid; 2016.
93. Badia Llach X. Qué es y cómo se mide la calidad de vida relacionada con la salud. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27(3):2–6.
94. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana J. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit.* 2006;19(2):135–50.
95. Badet L, Matillon X, Codas R, Branchereau J, Karam G, Timsit M-O, et al. Transplantation simultanée de rein et de pancréas. *Progrès en Urol.* 2016;26(15):1053–65.
96. Esmatjes E, Ricart MJ, Fernández-Cruz L, Gonzalez-Clemente JM, Sáenz A, Astudillo E. Quality of life after successful pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant.* 1994;8(2 Pt 1):75–8.
97. Isla Pera P, Moncho Vasallo J, Torras Rabasa A, Oppenheimer Salinas F, Fernández Cruz L, Ricart Brulles MJ. Quality of life in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2009;23(5):600–5.
98. Sureshkumar KK, Patel BM, Markatos A, Nghiem DD, Marcus RJ. Quality of life after organ transplantation in type 1 diabetics with end-stage renal disease. *Clin Transplant.* 2006;20(1):19–25.
99. Junta de Castilla y León. Estadística [Internet]. [cited 2019 Jan 7]. Available from: <https://estadistica.jcyl.es/>

100. Health Resources & Services Administratio. OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network [Internet]. [cited 2019 Jan 8]. Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov>
101. Rickels MR, Stock PG, de Koning EJP, Piemonti L, Pratschke J, Alejandro R, et al. Defining outcomes for  $\beta$ -cell replacement therapy in the treatment of diabetes: a consensus report on the Igls criteria from the IPITA/EPITA opinion leaders workshop. *Transpl Int*. 2018;31(4):343–52.
102. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205–13.
103. Fraile P, Muñoz-Bellvís L, Cacharro LM, García-Cosmes P, Tabernero JM. Respiratory Distress Syndrome Caused by Influenza H1N1 in a Patient With a Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(9):3429–31.
104. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017;161(3):584–91.
105. Gruessner RWG, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(9):555–62.
106. Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas transplantation of US and Non-US cases from 2005 to 2014 as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud*. 2016;13(1):35–58.

107. Gruessner RWG, Gruessner AC. Pancreas Transplant Alone: A procedure coming of age. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2440–7.
108. Boggi U, Amorese G, Marchetti P. Surgical techniques for pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15(1):102–11.
109. Stratta RJ, Gruessner AC, Gruessner RWG. The Past , Present , and Future of Pancreas Transplantation for Diabetes Mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab J*. 2018;2(3):13–5.
110. Samoylova ML, Borle D, Ravindra K V. Pancreas transplantation. Indications, techniques, and outcomes. *Surg Clin North Am*. 2019;99:87–101.
111. ONT. Actividad De Donación y Trasplante es España 2018 [Internet]. [cited 2019 Feb 25]. Available from: <http://www.ont.es/>
112. Kandaswamy R, Stock PG, Gusafson SK, Skeans MA, Curry MA, Prentice MA, et al. OPTN / SRTR 2016 Annual Data Report : Pancreas. *Am J Transplant*. 2018;18(S1):114–71.
113. Kandaswamy R, Stock PG, Gustafson SK, Skeans MA, Urban R, Fox A, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Pancreas. *Am J Transplant*. 2019;19:404–84.
114. Kopp W, van Meel M, Putter H, Samuel U, Arbogast H, Schareck W, et al. Center Volume Is Associated With Outcome After Pancreas Transplantation Within the Eurotransplant Region. *Transplantation*. 2017;101(6):1247–53.
115. 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 cyclosporine era. *Ann Surg*. 1998;227(2):255–68.

116. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9325):2224–9.
117. Liu Q, Liu F, Ding J, Wei Y, Li B. Surgical outcomes and quality of life between laparoscopic and open approach for hepatic hemangioma. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(6):e14485.
118. Territo A, Mottrie A, Abaza R, Rogers C, Menon M, Bhandari M, et al. Robotic kidney transplantation: current status and future perspectives. *Minerva Urol Nefrol*. 2017;69(1):5–13.
119. Boggi U, Signori S, Vistoli F, D’Imporzano S, Amorese G, Consani G, et al. Laparoscopic Robot-Assisted Pancreas Transplantation. *Transplantation*. 2012;93(2):201–6.
120. Spaggiari M, Tzvetanov IG, Di Bella C, Oberholzer J. Robotic Pancreas Transplantation. *Gastroenterol Clin N Am*. 2018;47:443–8.
121. Boggi U, Signori S, Vistoli F, D’Imporzano S, Amorese G, Consani G, et al. Current perspectives on laparoscopic robot-assisted pancreas and pancreas-kidney transplantation. *Rev Diabet Stud*. 2011;8(1):28–34.
122. Yeh CC, Spaggiari M, Tzvetanov I, Oberholzer J. Robotic pancreas transplantation in a type 1 diabetic patient with morbid obesity A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1–4.
123. Cantrell LA, Oberholzer J. Robotic pancreas transplantation: the state of the art. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23(4):423–7.
124. Stiegler P, Schemmer P. Robot-Assisted Transplant Surgery - Vision or Reality? A Comprehensive Review. *Visc Med*.;34(1):24–30.

125. ONT. Actividad de donación y trasplante pancreático España 2018 [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 29]. Available from: <http://www.ont.es>
126. Rogers J. Pancreas transplantation: The Wake Forest experience in the new millennium. *World J Diabetes*. 2014;5(6):951.
127. Herrero Martínez JM, Lumbreras Bermejo CJ, Jiménez Romero LC, Aguado García JM. Infecciones en trasplante de páncreas-riñón. Epidemiología , factores de riesgo e impacto en la función del injerto pancreático a largo plazo. Universidad Complutense de Madrid; 2018.
128. Jiménez-Romero C, Marcacuzco Quinto A, Manrique Municio A, Justo Alonso I, Calvo Pulido J, Cambra Molero F, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation. Experience of the Doce de Octubre Hospital. *Cir Esp*. 2017;6:1–10.
129. Kirchner VA, Dunn TB, Beilman GJ, Chinnakotla S, Pruett TL, Wilhelm JJ, et al. Total Pancreatectomy With Islet Autotransplantation for Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15(4):548–61.
130. Balzano G, Maffi P, Nano R, Mercalli A, Melzi R, Aleotti F, et al. Autologous Islet Transplantation in Patients Requiring Pancreatectomy: A Broader Spectrum of Indications Beyond Chronic Pancreatitis. *Am J Transplant*. 2016;16(6):1812–26.
131. Balzano G, Nano R, Maffi P, Mercalli A, Melzi R, Aleotti F, et al. Salvage Islet Auto Transplantation After Relaparatomy. *Transplantation*. 2017;101(10):2492–500.
132. Balzano G, Maffi P, Nano R, Zerbi A, Venturini M, Melzi R, et al. Extending Indications for Islet Autotransplantation in Pancreatic Surgery. *Ann Surg*. 2013;258(2):210–8.



133. Balzano G, Maffi P, Nano R, Mercalli A, Melzi R, Aleotti F, et al. Diabetes-free survival after extended distal pancreatectomy and islet auto transplantation for benign or borderline/malignant lesions of the pancreas. *Am J Transplant*. 2018;19(3):ajt.15219.
134. Ris F, Niclauss N, Morel P, Demuylder-Mischler S, Muller Y, Meier R, et al. Islet Autotransplantation After Extended Pancreatectomy for Focal Benign Disease of the Pancreas. *Transplantation*. 2011;91(8):895–901.
135. Jin S-M, Oh S-H, Kim SK, Jung HS, Choi S-H, Jang K-T, et al. Diabetes-Free Survival in Patients Who Underwent Islet Autotransplantation After 50% to 60% Distal Partial Pancreatectomy for Benign Pancreatic Tumors. *Transplant J*. 2013;95(11):1396–403.
136. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018;41:86–104.
137. Yu S, Du J. Selenoprotein S: a therapeutic target for diabetes and macroangiopathy? *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):101.
138. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *JAMA*. 2016;316(6):602.
139. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2017 Mar 1;69(3):A4.
140. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Biló HJ, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380(9854):1662–73.

141. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic Neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(4):747–87.
142. Koch KL, Calles-Escandón J. Diabetic Gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(1):39–57.
143. Song BJ, Aiello LP, Pasquale LR. Presence and Risk Factors for Glaucoma in Patients with Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2016;16(12):124.
144. Fauzi AA, Chung TY, Latif LA. Risk factors of diabetic foot Charcot arthropathy: a case-control study at a Malaysian tertiary care centre. *Singapore Med J.* 2016;57(4):198.
145. Granata M, Skarmoutsou E, Trovato C, Rossi GA, Mazzarino MC, D'Amico F. Obesity, Type 1 Diabetes, and Psoriasis: An Autoimmune Triple Flip. *Pathobiology.* 2017;84(2):71–9.
146. Wan MT, Shin DB, Hubbard RA, Noe MH, Mehta NN, Gelfand JM. Psoriasis and the risk of diabetes: A prospective population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):315-322.e1.
147. Lee H, Lee M-H, Lee DY, Kang HY, Kim KH, Choi GS, et al. Prevalence of vitiligo and associated comorbidities in Korea. *Yonsei Med J.* 2015;56(3):719–25.
148. Nakazato PZ, Concepcion W, Bry W, Limm W, Tokunaga Y, Itasaka H, et al. Total abdominal evisceration: an en bloc technique for abdominal organ harvesting. *Surgery.* 1992;111(1):37–47.
149. Parsons RF, Guarrera J V. Preservation solutions for static cold storage of abdominal allografts: Which is best? *Curr Opin Organ Transplant.* 2014;19(2):100–7.

150. Fridell JA, Mangus RS, Powelson JA. Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate for Pancreas Allograft Preservation: The Indiana University Experience. *Am J Transplant.* 2010;10(5):1284–9.
151. Schneeberger S, Biebl M, Steurer W, Hesse UJ, Troisi R, Langrehr JM, et al. A prospective randomized multicenter trial comparing histidine-tryptophane-ketoglutarate versus University of Wisconsin perfusion solution in clinical pancreas transplantation. *Transpl Int.* 2009;22(2):217–24.
152. Stewart ZA, Cameron AM, Singer AL, Dagher NN, Montgomery RA, Segev DL. Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (HTK) Is Associated with Reduced Graft Survival in Pancreas Transplantation. *Am J Transplant.* 2008;9(1):217–21.
153. Alonso D, Dunn TB, Rigley T, Skorupa JY, Schriener ME, Wrenshall LE, et al. Increased Pancreatitis in Allografts Flushed with Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Solution: A Cautionary Tale. *Am J Transplant.* 2008;8(9):1942–5.
154. Boggi U, Coletti L, Vistoli F, Del Chiaro M, Signori S, Croce C, et al. Pancreas preservation with university of wisconsin and celsior solutions. *Transplant Proc.* 2004;36(3):563–5.
155. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Signori S, Croce C, Pietrabissa A, et al. Pancreas preservation with University of Wisconsin and Celsior solutions: a single-center, prospective, randomized pilot study. *Transplantation.* 2004;77(8):1186–90.
156. Nicoluzzi J, Macri M, Fukushima J, Pereira A. Celsior Versus Wisconsin Solution in Pancreas Transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40(10):3305–7.

157. Caicedo LA, Gómez-Vega JC, Serrano OJ, Manzi E, Posada JG, Mesa L, et al. Derivación exocrina al duodeno en trasplante simultáneo de riñón y páncreas, experiencia en la Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia. *Rev Colomb Cirugía*. 2016;31(3):178–84.
158. Linhares MM, Beron RI, Gonzalez AM, Tarazona C, Salzedas A, Rangel E, et al. Duodenum–Stomach Anastomosis: a New Technique for Exocrine Drainage in Pancreas Transplantation. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(5):1072–5.
159. Gaber AO, Hosein Shokouh-Amiri M, Hathaway DK, Hammontree L, Kitabchi AE, Gaber LW, et al. Results of Pancreas Transplantation with Portal Venous and Enteric Drainage. *Ann Surg*. 1995;221(6):613-24.
160. Walter M, Jazra M, Kykalos S, Kuehn P, Michalski S, Klein T, et al. 125 Cases of duodenoduodenostomy in pancreas transplantation: a single-centre experience of an alternative enteric drainage. *Transpl Int*. 2014;27(8):805–15.
161. Gunasekaran G, Wee A, Rabets J, Winans C, Krishnamurthi V. Duodenoduodenostomy in pancreas transplantation. *Clin Transplant*. 2012;26(4):550–7.
162. Horneland R, Paulsen V, Lindahl JP, Grzyb K, Eide TJ, Lundin K, et al. Pancreas Transplantation With Enteroanastomosis to Native Duodenum Poses Technical Challenges-But Offers Improved Endoscopic Access for Scheduled Biopsies and Therapeutic Interventions. *Am J Transplant*. 2015;15(1):242–50.

163. Lindahl JP, Horneland R, Nordheim E, Hartmann A, Aandahl EM, Grzyb K, et al. Outcomes in Pancreas Transplantation With Exocrine Drainage Through a Duodenoduodenostomy Versus Duodenojejunostomy. *Am J Transplant*. 2018 18(1):154–62.
164. Jiménez C, Manrique A, Calvo J, Cambra F, Justo I, Abradelo M, et al. Cuidados postoperatorios inmediatos en trasplante de páncreas. En: Valdivieso López A, editor. *Guía de trasplante de órganos abdominales*. Grupo Arán; 2016. p.367–75.
165. Oliver JB, Beidas AK, Bongu A, Brown L, Shapiro ME. A comparison of long-term outcomes of portal versus systemic venous drainage in pancreatic transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 2015;29(10):882–92.
166. Havrdova T, Boucek P, Jedinakova T, Lipar K, Kocik M, Skibova J, et al. Portal Versus Systemic Venous Drainage of the Pancreatic Graft: The Effect on Glucose Metabolism in Pancreas and Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2014;46(6):1910–2.
167. Siskind E, Amodu L, Liu C, Akerman M, Stodghill J, Wali R, et al. A comparison of portal venous versus systemic venous drainage in pancreas transplantation. *HPB*. 2019;21(2):195–203.
168. Nghiem DD. Revascularization of the gastroepiploic artery in pancreas transplant. *Transpl Int*. 2008;21(8):774–7.
169. Ciancio G, Olson L, Burke GW. The use of the brachiocephalic trunk for arterial reconstruction of the whole pancreas allograft for transplantation. *J Am Coll Surg*. 1995 Jul;181(1):79–80.

170. de Miranda MP, Genzini T, Gil AO, Tacconi M, Gama-Rodrigues J. Use of a donor aortic cross for arterial reconstruction of the pancreaticoduodenal allograft. *Clin Transplant*. 1998;12(3):165–7.
171. Paulino J, Martins A, Vigia E, Marcelino P, Nobre AM, Bicho L, et al. Simultaneous Kidney-Pancreas Transplantation With an Original “Transverse Pancreas” Technique: Initial 9 Years Experience With 56 Cases. *Transplant Proc*. 2017;49(8):1879–82.
172. Barlas A, Moris D, Zavos G. Shortening a Carrel Patch in a Graft With Multiple Arteries: A Step-By-Step Technical Analysis. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(6):682–4.
173. Varo E, Villasenín L, Blanco O, García-Freire C. Técnica quirúrgica del trasplante renal. En: Valdivieso López A. *Guía de trasplante de órganos abdominales*. Grupo Arán; 2016. p. 447–55.
174. Riedmiller H, Gerharz EW. Antireflux surgery: Lich-Gregoir extravesical ureteric tunnelling. En: Wiesnes C, editor. *Surgery Illustrated. Surgical Atlas*. BJU. 2008. p. 1468–82.
175. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal homotransplantation in identical twins. 1955. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(1):201–4.
176. Politano VA, Leadbetter WF. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1958;79(6):932–41.
177. Baston C, Harza M, Preda A, Gener I, Manea I, Voinea S, et al. Comparative Urologic Complications of Ureteroneocystostomy in Kidney Transplantation: Transvesical Leadbetter-Politano Versus Extravesical Lich-Gregoir Technique. *Transplant Proc*. 2014 Jan;46(1):176–9.

178. Thrasher JB, Temple DR, Spees EK. Extra Vesical versus Leadbetter-Politano Ureteroneocystostomy: A Comparison of Urological Complications in 320 Renal Transplants. *J Urol*. 1990;144(5):1105–9.
179. Hooghe L, Kinnaert P, Schulman CC, Toussaint C, Van Geertruyden J, Vereerstraeten P. Ureterocystostomy in renal transplantation: Comparison of endo- and extravescical anastomoses. *World J Surg*. 1977;1(2):231–5.
180. Veale JL, Yew J, Gjertson DW, Smith CV, Singer JS, Rosenthal JT, et al. Long-Term Comparative Outcomes Between 2 Common Ureteroneocystostomy Techniques for Renal Transplantation. *J Urol*. 2007;177(2):632–6.
181. Niederhaus SV, Kaufman DB, Odorico JS. Induction therapy in pancreas transplantation. *Transpl Int*. 2013;26(7):704–14.
182. Burke GW, Kaufman DB, Millis JM, Gaber AO, Johnson CP, Sutherland DER, et al. Prospective, randomized trial of the effect of antibody induction in simultaneous pancreas and kidney transplantation: three-year results. *Transplantation*. 2004;77(8):1269–75.
183. Bazerbachi F, Selzner M, Boehnert MU, Marquez MA, Norgate A, McGilvray ID, et al. Thymoglobulin Versus Basiliximab Induction Therapy for Simultaneous Kidney-Pancreas Transplantation: Impact on Rejection, Graft Function, and Long-Term Outcome. *Transplantation*. 2011;92(9):1.
184. Fernández-Burgos I, Montiel Casado MC, Pérez-Daga JA, Aranda-Narváez JM, Sánchez-Pérez B, León-Díaz FJ, et al. Induction Therapy in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation: Thymoglobulin Versus Basiliximab. *Transplant Proc*. 2015;47(1):120–2.

185. Stratta RJ, Rogers J, Orlando G, Farooq U, Al-Shraideh Y, Farney AC. 5-Year Results of a Prospective, Randomized, Single-Center Study of Alemtuzumab Compared With Rabbit Antithymocyte Globulin Induction in Simultaneous Kidney–Pancreas Transplantation. *Transplant Proc.* 2014 Jul;46(6):1928–31.
186. Merion RM, Henry ML, Melzer JS, Sollinger HW, Sutherland DE, Taylor RJ. Randomized, prospective trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute renal allograft rejection after simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transplantation.* 2000;70(1):105–11.
187. Calne RY, White DJ. The use of cyclosporin A in clinical organ grafting. *Ann Surg.* 1982;196(3):330–7.
188. Stähelin HF. The history of cyclosporin A (Sandimmune) revisited: another point of view. *Experientia.* 1996;52(1):5–13.
189. Carretero M. Nuevas perspectivas en el tratamiento inmunosupresor. *Offarm.* 2001;20(5):168–71.
190. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo).* 1987;40(9):1249–55.
191. Saudek F, Malaise J, Bouček P, Adamec M, Euro-SPK Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in primary SPK transplantation: 3-year results of the Euro-SPK 001 trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(suppl\_2):ii3–10.



192. Budde K, Bunnapradist S, Grinyo JM, Ciechanowski K, Denny JE, Silva HT, et al. Novel Once-Daily Extended-Release Tacrolimus (LCPT) Versus Twice-Daily Tacrolimus in *De Novo* Kidney Transplants: One-Year Results of Phase III, Double-Blind, Randomized Trial. *Am J Transplant*. 2014;14(12):2796–806.
193. Garnock-Jones KP. Tacrolimus Prolonged Release (EnvarsusÂ®): A Review of Its Use in Kidney and Liver Transplant Recipients. *Drugs* [Internet]. 2015;75(3):309–20.
194. Langone A, Steinberg SM, Gedaly R, Chan LK, Shah T, Sethi KD, et al. Switching Study of Kidney Transplant Patients with Tremor to LCP-Tacro (STRATO): an open-label, multicenter, prospective phase 3b study. *Clin Transplant*. 2015;29(9):796–805.
195. Torabi J, Campbell A, Ajaimy M, Rocca JP, Graham JA. Utilization of LCP-Tacrolimus (Envarsus XR) in Simultaneous Pancreas and Kidney Transplant Recipients. *Ochsner J*. 2018;18(3):190–2.
196. Montero N, Webster AC, Royuela A, Zamora J, Crespo Barrio M, Pascual J. Steroid avoidance or withdrawal for pancreas and pancreas with kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Available from: <https://www.cochranelibrary.com>
197. Alarcó Hernández A, Bravo Gutiérrez AF, Medina Arana V. Infecciones postrasplante. En: Valdivieso López A. *Guía de trasplante de órganos abdominales*. Grupo Arán; 2016. p. 415–29.
198. 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(8):1188–92.

199. Rostambeigi N, Kudva YC, John S, Mailankody S, Pedersen RA, Dean PG, et al. Epidemiology of Infections Requiring Hospitalization During Long-Term Follow-Up of Pancreas Transplantation. *Transplantation*. 2010;89(9):1126–33.
200. Michalak G, Kwiatkowski A, Bieniasz M, Meszaros J, Czerwinski J, Wszola M, et al. Infectious Complications After Simultaneous Pancreas–Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(8):3560–3.
201. Miró JM, Blanes M, Norman F, Martín-Dávila P. Infections in solid organ transplantation in special situations: HIV-infection and immigration. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:76–85.
202. Proneth A, Schnitzbauer AA, Schenker P, Wunsch A, Rauchfuss F, Arbogast H, et al. Extended Pancreas Donor Program - The EXPAND Study. *Transplantation*. 2018 Aug;102(8):1330–7.
203. Spaggiari M, Bissing M, Campara M, Yeh CC, Tzvetanov I, Jeon H, et al. Pancreas Transplantation From Pediatric Donors. *Transplantation*. 2017;101(10):2484–91.
204. Fishman JA, Grossi PA. Donor-derived infection, the challenge for transplant safety. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(11):663–72.
205. Green M, Covington S, Taranto S, Wolfe C, Bell W, Biggins SW, et al. Donor-Derived Transmission Events in 2013. *Transplantation*. 2015;99(2):282–7.
206. Humar A, Lopez R, Humar A. Risks and Epidemiology of Infections After Pancreas or Kidney–Pancreas Transplantation. En: Ljungman P, Snyderman D, Boeckh M, editors. *Transplant Infections*. 4th ed. Springer; 2016. p. 201–13.

207. Linhares M, Gonzalez A, Triviño T, Barbosa MML, Schraibman V, Melaragno C, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: infectious complications and microbiological aspects. *Transplant Proc.* 2004;36(4):980–1.
208. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis.* 2012;14(6):595–603.
209. Perdiz LB, Furtado GHC, Linhares MM, Gonzalez AM, Pestana JOM, Medeiros EAS. Incidence and risk factors for surgical site infection after simultaneous pancreas–kidney transplantation. *J Hosp Infect.* 2009;72(4):326–31.
210. Benedetti E, Gruessner AC, Troppmann C, Papalois BE, Sutherland DE, Dunn DL, et al. Intra-abdominal fungal infections after pancreatic transplantation: incidence, treatment, and outcome. *J Am Coll Surg.* 1996;183(4):307–16.
211. Moya Herráiz A, Muñoz-Bellvís L, Pareja Ibars E, Montalvá Orón E, Granero Castro P, Gómez Gavara C, et al. Complicaciones quirúrgicas a largo plazo del trasplante de páncreas. *Pancreatectomía postrasplante.* En: Valdivieso López A. *Guía de trasplante de órganos abdominales.* Grupo Arán; 2016. p. 397–405.
212. Shao M, Wan Q, Xie W, Ye Q. Bloodstream infections among solid organ transplant recipients: Epidemiology, microbiology, associated risk factors for morbidity and mortality. *Transplant Rev.* 2014;28(4):176–81.

213. Singh RP, Farney AC, Rogers J, Ashcraft E, Hart L, Doares W, et al. Analysis of Bacteremia After Pancreatic Transplantation With Enteric Drainage. *Transplant Proc.* 2008;40(2):506–9.
214. Bodro M, Sabé N, Tubau F, Lladó L, Baliellas C, Roca J, et al. Risk Factors and Outcomes of Bacteremia Caused by Drug-Resistant ESKAPE Pathogens in Solid-Organ Transplant Recipients. *Transplant J.* 2013;96(9):843–9.
215. Donnelly JP, Wang HE, Locke JE, Mannon RB, Safford MM, Baddley JW. Hospital-Onset *Clostridium difficile* Infection Among Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2015;15(11):2970–7.
216. Paudel S, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Ziakas PD, Mylonakis E. Prevalence of *Clostridium difficile* Infection among Solid Organ Transplant Recipients: A Meta-Analysis of Published Studies. *PLoS One.* 2015;10(4).
217. Pant C, Anderson MP, O'Connor JA, Marshall CM, Deshpande A, Sferra TJ. Association of *Clostridium difficile* infection with outcomes of hospitalized solid organ transplant recipients: results from the 2009 Nationwide Inpatient Sample database. *Transpl Infect Dis.* 2012;14(5):540–7.
218. Stelzmueller I, Dunst KM, Wiesmayr S, Zangerle R, Hengster P, Bonatti H. *Mycobacterium chelonae* Skin Infection in Kidney-Pancreas Recipient. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(2):352–4.
219. Doucette K, Fishman JA. Nontuberculous Mycobacterial Infection in Hematopoietic Stem Cell and Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 2004;38(10):1428–39.

220. Aguado JM, Navarro D, Juan RS, Castón JJ. Cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:57–62.
221. Viswesh V, Yost SE, Kaplan B. The prevalence and implications of BK virus replication in non-renal solid organ transplant recipients: A systematic review. *Transplant Rev.* 2015;29(3):175–80.
222. Schachtner T, Zaks M, Kahl A, Reinke P. Simultaneous pancreas/kidney transplant recipients present with late-onset BK polyomavirus-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(7):1174–82.
223. Duclos AJ, Krishnamurthi V, Lard M, Poggio E, Kleeman M, Winans C, et al. Prevalence and Clinical Course of BK Virus Nephropathy in Pancreas After Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc.* 2006;38(10):3666–72.
224. Skov Dalgaard L, Fassel U, Østergaard LJ, Jespersen B, Schmeltz Sogaard O, Jensen-Fangel S. Risk of human papillomavirus-related cancers among kidney transplant recipients and patients receiving chronic dialysis, an observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2013;14:137.
225. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis.* 2010;50(8):1101–11.
226. Gavalda J, Meije Y, Fortún J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O, et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:27–48.

227. Perez-Ordoño L, Hoyo I, Sanclemente G, Ricart MJ, Cofan F, Perez-Villa F, et al. Late-onset *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(2):324–8.
228. Hoyo I, Sanclemente G, Cervera C, Cofán F, Ricart MJ, Perez-Villa F, et al. Opportunistic Pulmonary Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2012;44(9):2673–5.
229. Schwartz BS, Mawhorter SD, AST Infectious Diseases Community of Practice. Parasitic Infections in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(s4):280–303.
230. Kristensen AA, Horneland R, Birn H, Svensson M. *Giardia lamblia* infection after pancreas-kidney transplantation. *BMJ Case Rep*. 2016;2016.
231. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med*. 1981;70(2):405–11.
232. Fishman JA, Rubin RH. Infection in Organ-Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 1998;338(24):1741–51.
233. López Oliva M, Castón JJ, de la Torre Cisneros J, del Castillo D. Infecciones en el Trasplante Renal. En: Lorenzo V, López Gómez, editors. *Nefrología al día*. Available from: <http://www.revistanefrologia.com>
234. Cervera C, Moreno A. Infecciones en el paciente con trasplante renal y pancreático. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(5):345–55.
235. Sábada B. Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante. *Anales Sis San Navarra*. 2006; 29(Suppl 2):207–218.

236. Maes BD, Dalle I, Geboes K, Oellerich M, Armstrong VW, Evenepoel P, et al. Erosive enterocolitis in mycophenolate mofetil-treated renal-transplant recipients with persistent afebrile diarrhea. *Transplantation*. 2003;75(5):665–72.
237. Kamar N, Oufroukhi L, Faure P, Ribes D, Cointault O, Lavayssiere L, et al. Questionnaire-based evaluation of gastrointestinal disorders in de novo renal-transplant patients receiving either mycophenolate mofetil or enteric-coated mycophenolate sodium. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(10):2231–6.
238. Stratta RJ. Cardiovascular disease and neoplasms after pancreas transplantation. *Lancet*. 1998;352(9121):65–6.
239. Martinenghi 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(3):272–5.
240. Tomimaru Y, Ito T, Marubashi S, Kawamoto K, Tomokuni A, Asaoka T, et al. De Novo Malignancy After Pancreas Transplantation in Japan. *Transplant Proc*. 2015 Apr;47(3):742–5.
241. Kim J, Schulman-Marcus J, Watkins AC, Feldman DN, Swaminathan R, Lee JB, et al. In-Hospital Cardiovascular Complications After Pancreas Transplantation in the United States from 2003 to 2012. *Am J Cardiol*. 2017 Aug 15;120(4):682–7.
242. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet*. 1996;348(9022):224–8.

243. White R, Zhou H, Romano P. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003;90(09):446–55.
244. Bauer KA, Lip G. Overview of the causes of venous thrombosis. *UpToDate.* 2019. [cited 2019 May 10]. Available from: <https://www.uptodate.com>
245. Seija M, Nin M, Astesiano R, Coitiño R, Santiago J, Ferrari S, et al. Rechazo agudo del trasplante renal: diagnóstico y alternativas terapéuticas. *Nefrol Latinoam.* 2017;14(4):119–30.
246. Serrano OJ, Villegas JI, Echeverri GJ, Posada JG, Mesa L, Schweineberg J, et al. Trasplante simultáneo de riñón y páncreas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, Clínica Fundación Valle del Lili, Cali, 2001-2013. *Rev Colomb Cir.* 2014;29:32-41.
247. Alba A, Morales J, Ferrairo M, Zehnder C, Aguiló J, Zavala C, et al. Trasplante simultáneo de páncreas y riñón en diabetes mellitus tipo 1: Experiencia de un centro en Chile. *Rev Med Chil.* 2011;139(1):11–8.
248. Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, D’Alessandro AM, Pirsch JD. One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up. *Ann Surg.* 2009;250(4):618–29.
249. Loupy A, Haas M, Solez K, Racusen L, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am J Transplant.* 2017;17(1):28–41.



250. Wu K, Budde K, Lu H, Schmidt D, Liefeldt L, Glander P, et al. The Severity of Acute Cellular Rejection Defined by Banff Classification Is Associated With Kidney Allograft Outcomes. *Transplantation*. 2014;97(11):1146–54.
251. Dörje C, Midtvedt K, Holdaas H, Naper C, Strøm EH, Øyen O, et al. Early Versus Late Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplant Recipients. *Transplant J*. 2013;96(1):79–84.
252. Guitián Pena A, Alonso Hernández A. Rechazo agudo en el injerto pancreático. *Nefrol*. 2010;30(3):374–6.
253. Redfield RR, Kaufman DB, Odorico JS. Diagnosis and Treatment of Pancreas Rejection. *Curr Transplant reports*. 2015;2(2):169–75.
254. Niederhaus SV, Levenson GE, Lorentzen DF, Robillard DJ, Sollinger HW, Pirsch JD, et al. Acute Cellular and Antibody-Mediated Rejection of the Pancreas Allograft: Incidence, Risk Factors and Outcomes. *Am J Transplant*. 2013;13(11):2945–55.
255. Dong M, Parsaik AK, Kremers W, Sun A, Dean P, Prieto M, et al. Acute Pancreas Allograft Rejection Is Associated With Increased Risk of Graft Failure in Pancreas Transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(4):1019–25.
256. Klassen DK, Hoen-Saric EW, Weir MR, Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Johnson L, et al. Isolated pancreas rejection in combined kidney pancreas transplantation. *Transplantation*. 1996;61(6):974–7.
257. Romero C, Silva J, Gallo A, Dalurzo L, Ducrey G. Biopsia percutánea de páncreas trasplantado bajo guía ecográfica: un procedimiento seguro. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2014;44(3):229–32.

258. Atwell TD, Gorman B, Larson TS, Charboneau JW, Ingalls Hanson BM, Stegall MD. Pancreas Transplants: Experience with 232 Percutaneous US-guided Biopsy Procedures in 88 Patients. *Radiology*. 2004;231(3):845–9.
259. Klassen DK, Weir MR, Cangro CB, Bartlett ST, Papadimitriou JC, Drachenberg CB. Pancreas allograft biopsy: safety of percutaneous biopsy-results of a large experience. *Transplantation*. 2002;73(4):553–5.
260. Drachenberg CB, Torrealba JR, Nankivell BJ, Rangel EB, Bajema IM, Kim DU, et al. Guidelines for the Diagnosis of Antibody-Mediated Rejection in Pancreas Allografts-Updated Banff Grading Schema. *Am J Transplant*. 2011;11(9):1792–802.
261. Khubutia MS, Pinchuk AV, Dmitriev IV, Balkarov AG, Storozhev RV, Anisimov YA. Surgical complications after simultaneous pancreas–kidney transplantation: A single-center experience. *Asian J Surg*. 2016;39(4):232–7.
262. Pérez-Daga JA, Aranda JM, Montiel C, Sánchez Pérez B, León FJ, Blanco JA, et al. Otras complicaciones quirúrgicas del trasplante pancreático. En: Valdivieso López A. *Guía de trasplante de órganos abdominales*. Grupo Arán; 2016. p. 387–96.
263. Michalak G, Czerwiński J, Kwiatkowski A, Danielewicz R, Kosieradzki M, Lisik W, et al. Surgical complications observed in simultaneous pancreas-kidney transplantation: thirteen years of experience of one center. *Transplant Proc*. 2002;34(2):661–2.
264. Mateu Calabuig G. ¿Bridas, adherencias o sinequias? *Cir Esp*. 2018;96(9):600–1.

265. Correa-Rovelo JM, Cleva Villanueva-López G, Medina-Santillan R, Carrillo-Esper R, Díaz-Girón-Gidi A. Obstrucción intestinal secundaria a formación de adherencias postoperatorias en cirugía abdominal. Revisión de la literatura. *Cir Cir*. 2015;83(4):345–51.
266. Del Pilar Muñoz Durán A, Filomeno DF, Guillermo F, Badillo L, Andrés C, Durán A. Hernias internas: Presentación de casos clínicos *Rev. Colomb. Radiol*. 2017;28(4):4797-804.
267. Motta-Ramírez GA, Alonso-Blancas E, González-Merino LI, Montero Mota JC. La hernia interna como condicionante del síndrome de obstrucción intestinal: identificación y evaluación por tomografía computada multidetector. *An Radiol Mex*. 2012;3:157-164.
268. Martins L, Henriques A, Dias L, Almeida M, Pedroso S, Freitas C, et al. Pancreas-Kidney Transplantation: Complications and Readmissions in 9-Years of Follow-up From the Nephrology. *Transplant Proc*. 2010;42:552–4.
269. García-Olmo D, Lima F. Íleo paralítico postoperatorio. *Cir esp*. 2001;69(3):275-80.
270. Wolff BG, Viscusi ER, Delaney CP, Du W, Techner L. Patterns of Gastrointestinal Recovery after Bowel Resection and Total Abdominal Hysterectomy: Pooled Results from the Placebo Arms of Alvimopan Phase III North American Clinical Trials. *J Am Coll Surg*. 2007;205(1):43–51.
271. Iyer S, Saunders WB, Stemkowski S. Economic Burden of Postoperative Ileus Associated With Colectomy in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009 Jul;15(6):485–94.

272. Moghadamyeghaneh Z, Hwang GS, Hanna MH, Phelan M, Carmichael JC, Mills S, et al. Risk factors for prolonged ileus following colon surgery. *Surg Endosc.* 2016;30(2):603–9.
273. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005;138(1):8–13.
274. Singh RP, Vrakas G, Hayek S, Hayek S, Anam S, Aqueel M, et al. Clinically Significant Peripancreatic Fluid Collections After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplant J.* 2013;95(10):1263–9.
275. Knox J, Watson E, Fidelman N, Taylor AG, Kolli K, Lehrman E, et al. Outcomes after Peripancreatic Fluid Drainage in Patients with Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30(6):918-21.
276. Troppmann C. Complications after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15(1):112–8.
277. van Dellen D, Summers A, Trevelyan S, Tavakoli A, Augustine T, Pararajasingam R. Incidence and Histologic Features of Transplant Graft Pancreatitis: A Single Center Experience. *Exp Clin Transplant.* 2015;13(5):449–52.
278. Casanova D, Gutiérrez G, Castillo F, González M, Sarralde A, Gutiérrez F. Complicaciones vasculares del trasplante de páncreas. In: *Guía de trasplante de órganos abdominales.* En: Valdivieso López A. Grupo Arán;2016. p. 377–85.
279. Farney AC, Rogers J, Stratta RJ. Pancreas graft thrombosis. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012;17(1):87–92.

280. Ramessur Chandran S, Kanellis J, Polkinghorne KR, Saunder AC, Mulley WR. Early pancreas allograft thrombosis. *Clin Transplant*. 2013;27(3):410–6.
281. Hakeem A, Chen J, Iype S, Clatworthy MR, Watson CJE, Godfrey EM, et al. Pancreatic allograft thrombosis: Suggestion for a CT grading system and management algorithm. *Am J Transplant*. 2018;18(1):163–79.
282. Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E, Papalois BE, Dunn DL, Najarian JS, et al. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and multivariate operative and nonoperative risk factor analysis. *J Am Coll Surg*. 1996;182(4):285–316.
283. Muthusamy ASR, Giangrande PLF, Friend PJ. Pancreas Allograft Thrombosis. *Transplantation*. 2010;90(7):705–7.
284. Tolat PP, Foley WD, Johnson C, Hohenwarter MD, Quiroz FA. Pancreas Transplant Imaging: How I Do It. *Radiology*. 2015;275(1):14–27.
285. O'Malley RB, Moshiri M, Osman S, Menias CO, Katz DS. Imaging of Pancreas Transplantation and Its Complications. *Radiol Clin North Am*. 2016;54(2):251–66.
286. Gilabert R, Fernández-Cruz L, Real MI, Ricart MJ, Astudillo E, Montaña X. Treatment and outcome of pancreatic venous graft thrombosis after kidney-pancreas transplantation. *Br J Surg*. 2002;89(3):355–60.
287. Stockland AH, Willingham DL, Paz-Fumagalli R, Grewal HP, McKinney JM, Hughes CB, et al. Pancreas Transplant Venous Thrombosis: Role of Endovascular Interventions for Graft Salvage. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009;32(2):279–83.

288. Hollinger EF, Powelson JA, Mangus RS, Kazimi MM, Taber TE, Goble ML, et al. Immediate Retransplantation for Pancreas Allograft Thrombosis. *Am J Transplant.* 2009;9(4):740–5.
289. Ciancio G, Cespedes M, Olson L, Miller J, Burke GW. Partial venous thrombosis of the pancreatic allografts after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2000;14(5):464–71.
290. Sollinger HW. Pancreatic transplantation and vascular graft thrombosis. *J Am Coll Surg.* 1996;182(4):362–3.
291. Barba Abad J, Rincón Mayans A, Tolosa Eizaguirre E, Romero Vargas L, Rosell Costa D, Robles García JE, et al. Complicaciones quirúrgicas en el trasplante renal y su influencia en la supervivencia del injerto. *Actas Urol Esp;*34(3):266–73.
292. Humar A, Matas AJ. Surgical Complications After Kidney Transplantation. *Semin Dial.* 2005;18(6):505–10.
293. García De Jalón Martínez Á, Pascual D, Trivez Boned MÁ, Serrano CS, Mateo EM, Gil Martínez P, et al. Trasplante Renal. Técnica y Complicaciones *Actas Urol Esp.* 2003;27(9):662-77.
294. Krajewski W, Dembowski J, Kołodziej A, Małkiewicz B, Tupikowski K, Matuszewski M, et al. Urological complications after renal transplantation - a single centre experience. *Cent Eur J Urol.* 2016;69(3):306–11.
295. Villasenín L, Blanco O, García-Freire C, Varo E. Complicaciones quirúrgicas del trasplante renal. En: Valdivieso López A. *Guía de trasplante de órganos abdominales.* Grupo Arán, 2016. p. 459–65.

296. Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Rouprêt M, Truss M. Notificación y clasificación de complicaciones después de procedimientos quirúrgicos urológicos: una evaluación y recomendaciones del panel de guías clínicas de la EAU. *Actas Urol Esp.* 2013;37(1):1-11.
297. Höhnke C, Abendroth D, Schleibner S, Land W. Vascular complications in 1.200 kidney transplantations. *Transplant Proc.* 1987;19(5):3691–2.
298. Bruno S, Remuzzi G, Ruggenti P. Transplant renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(1):134–41.
299. Göğüs Ç, Yaman Ö, Soygür T, Bedük Y, Göğüs O. Urological Complications in Renal Transplantation: Long-Term Follow-Up of the Woodruff Ureteroneocystostomy Procedure in 433 Patients. *Urol Int.* 2002;69(2):99–101.
300. Atray NK, Moore F, Zaman F, Caldito G, Abreo K, Maley W, et al. Post transplant lymphocele: a single centre experience. *Clin Transplant.* 2004;18(s12):46–9.
301. Muñoz-Bellvís L, Esteban M, Iglesias M, González L, González J, Tabernero G, et al. Resultados globales del trasplante de páncreas. En: Valdivieso López A. *Guía de trasplante de órganos abdominales.* Grupo Arán; 2016. p. 431–5.
302. Mandal AK, Drew N, Lapidus JA. The effect of center volume on pancreas transplant outcomes. *Surgery.* 2004;136(2):225–31.
303. Alhamad T, Malone AF, Brennan DC, Stratta RJ, Chang S-H, Wellen JR, et al. Transplant Center Volume and the Risk of Pancreas Allograft Failure. *Transplantation.* 2017;101(11):2757–64.

304. Gruessner AC, Sutherland DE, Gruessner RW. Pancreas transplantation in the United States: a review. *Curr Opin Organ Transplant* . 2010;15(1):93–101.
305. Kopp W, van Meel M, Putter H, Samuel U, Arbogast H, Schareck W, et al. Center Volume Is Associated With Outcome After Pancreas Transplantation Within the Eurotransplant Region. *Transplantation*. 2017 Jun;101(6):1247–53.
306. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, D’Alessandro AM, Kalayoglu M, Pirsch JD. Experience With 500 Simultaneous Pancreas-Kidney Transplants. *Ann Surg*. 1998;228(3):284–96.
307. Öllinger R, Margreiter C, Bösmüller C, Weissenbacher A, Frank F, Schneeberger S, et al. Evolution of Pancreas Transplantation. *Ann Surg*. 2012;256(5):780–7.
308. Sutherland DER, Gruessner RWG, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, et al. Lessons Learned From More Than 1,000 Pancreas Transplants at a Single Institution. *Ann Surg*. 2001;233(4):463–501.
309. Decker E, Coimbra C, Weekers L, Detry O, Honoré P, Squifflet J-P, et al. A Retrospective Monocenter Review of Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2009;41(8):3389–92.
310. Kasiske BL, Gustafson S, Salkowski N, Stock PG, Axelrod DA, Kandaswamy R, et al. Optimizing the Program-Specific Reporting of Pancreas Transplant Outcomes. *Am J Transplant.*;13(2):337–47.
311. Kandaswamy R, Stock PG, Gustafson SK, Skeans MA, Curry MA, Prentice MA, et al. OPTN / SRTR 2015 Annual Data Report : Pancreas. *Am J Transplant*. 2017;17(Suppl 1):117-173.



312. Rayhill SC, D'Alessandro AM, Odorico JS, Knechtle SJ, Pirsch JD, Heisey DM, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation and living related donor renal transplantation in patients with diabetes: is there a difference in survival? *Ann Surg*. 2000;231(3):417–23.
313. Bunnapradist S, Cho YW, Cecka JM, Wilkinson A, Danovitch GM. Kidney Allograft and Patient Survival in Type I Diabetic Recipients of Cadaveric Kidney Alone Versus Simultaneous Pancreas/Kidney Transplants: A Multivariate Analysis of the UNOS Database. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:208–13.
314. Young BY, Gill J, Huang E, Takemoto SK, Anastasi B, Shah T, et al. Living donor kidney versus simultaneous pancreas-kidney transplant in type I diabetics: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(4):845–52.
315. Barlow AD, Saeb-Parsy K, Watson CJE. An analysis of the survival outcomes of simultaneous pancreas and kidney transplantation compared to live donor kidney transplantation in patients with type 1 diabetes: a UK Transplant Registry study. *Transpl Int*. 2017;30(9):884–92.
316. Constitución de la Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2006 [cited 2019 May 28]. Available from: <https://www.who.int>
317. Madariaga IA. Aspectos estadísticos del Cuestionario de Calidad de Vida relacionada con salud Short Form-36 (SF-36). *Estadística Española* 2008;167(50):147–92.
318. Goldsmith SB. A reevaluation of health status indicators. *Health Serv Rep*. 1973;88(10):937.

319. Goldsmith SB. The status of health status indicators. *Health Serv Rep.* 1972;87(3):212.
320. Calman KC. Quality of life in cancer patients, an hypothesis. *J Med Ethics.* 1984;10(3):124–7.
321. Fitzpatrick R. The International Assessment of Health-related Quality of Life: Theory, Translation, Measurement and Analysis. *J Med Ethics.* 1996;22(4):248.
322. Ware J. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(24):3130–9.
323. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473–83.
324. Alonso J, Prieto L, Anto J. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin.* 1995;104(20):771–6.
325. Venkatanarasimhamoorthy V, Barlow A. Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation Versus Living Donor Kidney Transplantation Alone: an Outcome-Driven Choice?. *Curr Diab Rep.* 2018;18(9):67.
326. Smith GC, Trauer T, Kerr PG, Chadban SJ. Prospective Quality-of-Life Monitoring of Simultaneous Pancreas and Kidney Transplant Recipients Using the 36-Item Short Form Health Survey. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(4):698–707.
327. Ziaja J, Bożek-Pająk D, Kowalik A, Król R, Cierpka L. Impact of Pancreas Transplantation on the Quality of Life of Diabetic Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2009;41(8):3156–8.

328. Daga Ruiz D, Fernández Aguirre C, Segura González F, Carballo Ruiz M. Indicaciones y resultados a largo plazo de los trasplantes de órganos sólidos. Calidad de vida en pacientes trasplantados. *Med Intensiva*. 2008;32(6):296–303.
329. Dew M, Sqtizer G, Goycoolea J, Allen A, Dimartini A, Kormos R, et al. Does transplantation produce quality of life benefits? A quantitative analysis of the literature. *Transplantation*. 1997;64(9):1261–73.
330. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Educ Couns*. 2007;68(1):10–5.
331. Rocco M V, Gassman JJ, Wang SR, Kaplan RM. Cross-sectional study of quality of life and symptoms in chronic renal disease patients: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis*. 1997;29(6):888–96.
332. Yang S-C, Kuo P-W, Wang J-D, Lin M-I, Su S. Quality of Life and Its Determinants of Hemodialysis Patients in Taiwan Measured With WHOQOL-BREF (TW). *Am J Kidney Dis*. 2005;46(4):635–41.
333. Dieterle CD, Arbogast H, Illner W-D, Schmauss S, Landgraf R. Metabolic follow-up after long-term pancreas graft survival. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(5):603–10.
334. Coppelli A, Giannarelli R, Vistoli F, Del Prato S, Rizzo G, Mosca F, et al. The Beneficial Effects of Pancreas Transplant Alone on Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1366–70.

335. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini MS, Aragona M, Boggi U, Mosca F, et al. Early Improvement of Unstable Diabetic Retinopathy After Solitary Pancreas Transplantation. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2358–9.
336. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini M, Aragona M, Boggi U, Vistoli F, et al. Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy. *Transpl Int*. 2005;18(5):619–22.
337. Azmi S, Jeziorska M, Ferdousi M, Petropoulos IN, Ponirakis G, Marshall A, et al. Early nerve fibre regeneration in individuals with type 1 diabetes after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Diabetologia*. 2019;62(8):1478-87.
338. Choi JY, Jung JH, Shin S, Kim YH, Han DJ. Association between the pancreas transplantation and survival of patients with diabetes: A single center experience. *PLoS One*. 2017;12(11):e0186827.
339. Morath C, Zeier M, Döhler B, Schmidt J, Nawroth PP, Opelz G. Metabolic Control Improves Long-Term Renal Allograft and Patient Survival in Type 1 Diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(8):1557–63.
340. Lindahl JP, Massey RJ, Hartmann A, Aakhus S, Endresen K, Günther A, et al. Cardiac Assessment of Patients With Type 1 Diabetes Median 10 Years After Successful Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation Compared With Living Donor Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2017;101(6):1261–7.
341. Zehrer CL, Gross CR. Quality of life of pancreas transplant recipients. *Diabetologia*. 1991;34(Suppl 1): S145-9.
342. Esmatjes E, Ricart MJ, Fernández-Cruz L, Gonzalez-Clemente JM, Sáenz A, Astudillo E. Quality of life after successful pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant*. 1994;8(2 Pt 1):75–8.

343. Kiebert GM, van Oosterhout EC, van Bronswijk H, Lemkes HH, Gooszen HG. Quality of life after combined kidney-pancreas or kidney transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. *Clin Transplant*. 1994;8(3):239–45.
344. Adang EM, Engel GL, van Hooff JP, Kootstra G. Comparison before and after transplantation of pancreas-kidney and pancreas-kidney with loss of pancreas, a prospective controlled quality of life study. *Transplantation*. 1996;62(6):754–8.
345. Gross CR, Limwattananon C, Matthees BJ. Quality of life after pancreas transplantation: a review. *Clin Transplant*. 1998;12(4):351–61.
346. Matas AJ, McHugh L, Payne WD, Wrenshall LE, Dunn DL, Gruessner RW, et al. Long-term quality of life after kidney and simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant*. 1998;12(3):233–42.
347. Gross CR, Limwattananon C, Matthees B, Zehrer JL, Savik K. Impact of transplantation on quality of life in patients with diabetes and renal dysfunction. *Transplantation*. 2000;70(12):1736–46.
348. Drognitz O, Benz S, Pfeffer F, Fischer C, Makowiec F, Schareck W, et al. Long-term follow-up of 78 simultaneous pancreas-kidney transplants at a single-center institution in Europe. *Transplantation*. 2004;78(12):1802–8.
349. Nyumura I, Babazono T, Tauchi E, Yamashita S, Toyonaga A, Yoshida N, et al. Quality of life in Japanese patients with type 1 diabetes and end-stage renal disease undergoing simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Diabetol Int*. 2017;8(3):268–74.

350. Iwase M, Sugitani A, Kitada H, Tanaka, Iida M. Simultaneous pancreas-kidney transplantation improving diabetic neuropathy, macroangiopathy, and quality of life in those with type 1 diabetic mellitus and end-stage renal failure in Japan. *J Japan Diabetes Soc.* 2010;53:162–8.
351. Hirai K, Honda H, Nakanishi K, Igura T, Yukawa S, Kitagawa T, et al. Comparative Study of Health-related QOL and Psychological Status among Type 1 Diabetes Patients with Pancreas/Kidney or Kidney Transplantation and on a Waiting List. *J Japan Diabetes Soc.* 2009;52:727–33.
352. Sureshkumar KK, Patel BM, Markatos A, Nghiem DD, Marcus RJ. Quality of life after organ transplantation in type 1 diabetics with end-stage renal disease. *Clin Transplant.* 2006 Jan;20(1):19–25.
353. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36. *Med Clin (Barc).* 1998;111(11):410–6.
354. Pera P, Vasallo J, Rabasa A, Salinas F, Pérez L, Brulles MJ. Quality of life in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2009;23(5):600–5.
355. Matas AJ, Halbert RJ, Barr ML, Helderman JH, Hricik DE, Pirsch JD, et al. Life satisfaction and adverse effects in renal transplant recipients: a longitudinal analysis. *Clin Transplant.* 2002;16(2):113–21.
356. Ortega F, Rebollo P, Bobes J, González MP, Saiz P. Factores asociados a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes en terapia renal sustitutiva (TRS). *Nefrología.* 2000;20(2):171–81.

357. Górlén T, Ekeberg O, Abdelnoor M, Enger E, Aarseth HP. Quality of life after kidney transplantation. A 10-22 years follow-up. *Scand J Urol Nephrol.* 1993;27(1):89–92.
358. Horina JH, Holzer H, Reisinger EC, Krejs GJ, Neugebauer JS. Elderly patients and chronic haemodialysis. *Lancet.* 1992;339(8786):183.





# ANEXO

---



## Su Salud y Bienestar

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. ¡Gracias por contestar a estas preguntas!

Para cada una de las siguientes preguntas, por favor marque con una  la casilla que mejor corresponda a su respuesta.

1. En general, usted diría que su salud es:

Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

Mucho mejor ahora que hace un año	Algo mejor ahora que hace un año	Más o menos igual que hace un año	Algo peor ahora que hace un año	Mucho peor ahora que hace un año
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

**3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?**

Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
▼	▼	▼

- a Esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores .....  1 .....  2 .....  3
- b Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora.....  1 .....  2 .....  3
- c Coger o llevar la bolsa de la compra .....  1 .....  2 .....  3
- d Subir varios pisos por la escalera .....  1 .....  2 .....  3
- e Subir un solo piso por la escalera.....  1 .....  2 .....  3
- f Agacharse o arrodillarse .....  1 .....  2 .....  3
- g Caminar un kilómetro o más.....  1 .....  2 .....  3
- h Caminar varios centenares de metros .....  1 .....  2 .....  3
- i Caminar unos 100 metros .....  1 .....  2 .....  3
- j Bañarse o vestirse por sí mismo .....  1 .....  2 .....  3

SF-36v2® Health Survey © 1993, 2003, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.  
 SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.  
 (SF-36v2® Health Survey Standard, Spain (Spanish))

**4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo u otras actividades cotidianas a causa de su salud física?**

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
a. ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo u otras actividades cotidianas?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. ¿ <u>Hizo menos</u> de lo que hubiera querido hacer? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c. ¿Estuvo limitado en el <u>tipo</u> de trabajo u otras actividades?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d. ¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

**5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo u otras actividades cotidianas a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?**

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
a. ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo u otras actividades cotidianas?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. ¿ <u>Hizo menos</u> de lo que hubiera querido hacer? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c. ¿Hizo su trabajo u otras actividades cotidianas <u>menos cuidadosamente que de costumbre</u> ? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

SF-36v2® Health Survey © 1993, 2003, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.  
 SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.  
 (SF-36v2® Health Survey Standard, Spain (Spanish))

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Muchísimo
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
▼	▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Muchísimo
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

**9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...**

	Siempre ▼	Casi siempre ▼	Algunas veces ▼	Casi nunca ▼	Nunca ▼
a se sintió lleno de vitalidad? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b estuvo muy nervioso? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d se sintió calmado y tranquilo? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e tuvo mucha energía? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f se sintió desanimado y deprimido? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
g se sintió agotado? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
h se sintió feliz? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
i se sintió cansado? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

**10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?**

Siempre ▼	Casi siempre ▼	Algunas veces ▼	Casi nunca ▼	Nunca ▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

SF-36v2® Health Survey © 1993, 2003, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.  
 SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.  
 (SF-36v2® Health Survey Standard, Spain (Spanish))

**11. Por favor, diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:**

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b Estoy tan sano como cualquiera .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c Creo que mi salud va a empeorar.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d Mi salud es excelente.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

***¡Gracias por contestar a estas preguntas!***

SF-36v2® Health Survey © 1993, 2003, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.  
 SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.  
 (SF-36v2® Health Survey Standard, Spain (Spanish))