



Artículo especial

Trasplante de páncreas: 50 años de experiencia



Daniel Casanova y en nombre de Grupo Español de Trasplante de Páncreas

Chairman Board Europeo de Trasplante, Servicio de Cirugía General y Digestiva Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de febrero de 2017

Aceptado el 21 de febrero de 2017

On-line el 5 de junio de 2017

Palabras clave:

Trasplante de páncreas

Avances técnicos

RESUMEN

En diciembre de 1966 se realizó en la Universidad de Minnesota el primer trasplante de páncreas de la historia. R. Lillehei y W. Kelly, trasplantaron un riñón y un páncreas a una paciente diabética en diálisis, consiguiendo función de ambos órganos. Desde entonces los avances técnicos e inmunológicos en este trasplante, han propiciado resultados en cuanto a supervivencia del injerto y del paciente superponibles al resto de los trasplantes de órganos sólidos abdominales. El balance de estos 50 años es que más de 50.000 pacientes diabéticos han sido trasplantados en más de 200 centros en todo el mundo. En nuestro país el primer trasplante se realizó hace 34 años en Barcelona y ahora 12 centros realizan alrededor de 100 trasplantes por año. Aunque los avances en el control de la diabetes han sido muy importantes, el trasplante de páncreas continúa siendo el único método que permite normalizar el metabolismo hidrocarbonado, mejorar la calidad de vida y sobre todo aumentar la supervivencia de estos pacientes.

© 2017 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pancreas transplantation: 50 years of experience

ABSTRACT

In December 1966, the first pancreas transplant ever was performed at the University of Minnesota. R. Lillehei and W. Kelly, transplanted a kidney and a pancreas in a diabetic patient on dialysis, getting function of both organs. Since then, the technical and immunological advances in this transplant have resulted in graft and patient survival results as the rest of the abdominal solid organ transplants. The balance of these 50 years is that more than 50,000 diabetic patients have been transplanted in more than 200 centers around the world. In our country the first transplant was performed 34 years ago in Barcelona and now 12 centers perform about 100 transplants per year. Although advances in diabetes control have been very important, pancreas transplantation continues to be the only method that allows normalization of the carbohydrates metabolism to improve the quality of life and, above all, to increase the survival of these patients.

© 2017 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Pancreas transplant

Technical advances

El pasado 17 de diciembre se cumplieron 50 años de la realización del primer trasplante de páncreas de la historia de la Medicina (17/12/1966)¹.

Debemos recordar que, en la década de los años 60, se inició la aplicación clínica de los trasplantes de órganos en pacientes cuyos padecimientos hasta entonces eran irreversibles. Esto supuso un verdadero revulsivo, que impulsó de forma definitiva el desarrollo de grandes avances técnicos e inmunológicos. En dicha época, además de años de controversia social, se produjo un increíble desarrollo tecnológico que culminó en la carrera del espacio con la llegada del hombre a la luna en 1969.

El trasplante renal se había adelantado a esta ola de innovaciones gracias a la visión y persistencia de Hume, Kuss y, sobre todo, de Murray y Merrill que, en el hospital Peter Bent Brigham de Boston, habían realizado con éxito en 1954 el primer trasplante renal entre 2 hermanos gemelos. Estos avances, fundamentalmente en EE. UU., se debieron a la voluntad de una serie de hospitales cuyo objetivo fue la aplicación clínica del trasplante de órganos, tras años de investigación en cada uno de los programas. Trasplantes de hígado (1963), pulmón (1963), corazón (1967), páncreas (1967), intestino (1967) y nombres como Starlz, Calne, Sunway, Barnard, Hardy, Lillehei, Kelly, Murray y Najarian constituyen el grupo de pioneros que marcó el camino que con posterioridad muchos cirujanos de todo el mundo han recorrido².

Dentro de ellos, el trasplante de páncreas fue interpretado durante mucho tiempo como la cenicienta de los trasplantes de órganos sólidos. Al ser su objetivo la curación de la diabetes a través de la normalización del metabolismo hidrocarbonado, tardó en comprenderse que para sustituir solamente el 2% de las células del páncreas productoras de insulina fuese necesario trasplantar todo el páncreas, con los problemas técnicos e inmunológicos que ello llevaba aparejado. Además, la disponibilidad de la insulina para el control de la diabetes hizo que muchos médicos no valorasen adecuadamente el deterioro que la enfermedad produce, aun con un aparente buen control metabólico.

La Universidad de Minnesota en Minneapolis era un centro de prestigio y gran tradición investigadora y clínica gracias al equipo de cirujanos que, con el profesor Wangenstein a la cabeza, había sido capaz de desarrollar las primeras experiencias en cirugía cardíaca gracias a Varco y a los hermanos

Lillehei. Uno de ellos, Richard Lillehei que había consolidado un gran programa de investigación en el shock, postuló que un trasplante de páncreas podría ser la solución para aquellos pacientes con diabetes e insuficiencia renal que, hasta entonces, estaban prácticamente desahuciados por la medicina. Lillehei y Kelly, 2 cirujanos con laboratorios y *fellows* independientes, unieron sus esfuerzos, y juntamente con el diabetólogo Goetz, tomaron la decisión hasta entonces insólita de realizar simultáneamente un trasplante de riñón y de páncreas en una paciente de 28 años diabética desde los 9, y que presentaba una insuficiencia renal terminal. Este trasplante, liderado por Kelly y asistido por Lillehei y Merkel, se realizó en el Hospital Mayo Memorial de Minneapolis, en el prestigioso Departamento de Cirugía dirigido por Wangenstein¹.

El trasplante pancreático consistió en un injerto segmentario con el conducto pancreático ligado. Esta paciente permaneció libre de insulina durante 6 días, sin embargo, pasado este periodo, necesitó insulina, probablemente con relación a las altas dosis de esteroides necesarias para tratar de evitar el rechazo. La paciente desarrolló, asimismo, pancreatitis del injerto, posiblemente por la ligadura del conducto, y el 14 de febrero de 1967 Kelly y Lillehei extirparon el injerto pancreático; poco después fue rechazado el riñón. La receptora falleció por embolia pulmonar 13 días tras haberle realizado la trasplantectomía (fig. 1).

Este primer caso sirve como ejemplo de la morbilidad que durante muchos años se asoció al trasplante de páncreas: complicaciones quirúrgicas, infecciones y rechazo. A pesar de este complicado primer caso, el equipo de Minnesota demostró las posibilidades técnicas de este trasplante. Previamente a la aplicación clínica, Merkel había desarrollado en el laboratorio del Dr. Kelly un modelo canino de trasplante de páncreas segmentario, tratando de reducir la secreción exocrina mediante irradiación del injerto^{3,4}. Por otro lado, en el laboratorio del Dr. Lillehei, otros 2 *fellows*, Largiader de Zurich e Idezuki de Tokio, trabajaban en un modelo canino de trasplante pancreático-duodenal, con drenaje de la secreción exocrina mediante duodeno-yeyunostomía en Y de Roux^{5,6}. Por ello, Lillehei lideró, con este nuevo modelo quirúrgico, el segundo trasplante de páncreas en la madrugada del año nuevo de 1966 (1/1/1967). Este trasplante funcionó durante 4 meses y medio con un excelente control de ambos órganos. El rechazo agudo fue controlado con altas dosis de prednisona,



Figura 1 – William Kelly con la primera paciente trasplantada. Richard Lillehei.

aunque finalmente los episodios de rechazo terminaron afectando al duodeno. Tras el primer caso, otros 12 fueron practicados por el mismo equipo hasta 1973, utilizando en la mayoría de ellos un injerto de páncreas completo con duodeno, con derivación intestinal de la secreción exocrina a través de una duodenostomía percutánea. De esta serie de trasplantes, 9 fueron asociados al trasplante de riñón y 4 fueron trasplantes de páncreas aislados^{7,8} (fig. 2).

La mayoría de los trasplantes funcionaron de forma inmediata, pero el rechazo —dado lo empírico de la inmunosupresión de aquella época (azatioprina y corticoides)— y las complicaciones quirúrgicas fueron razones que influyeron para que disminuyese el entusiasmo por este tipo de trasplante. Lillehei realizó el último de los trasplantes de esta serie el 11 de enero de 1973⁹. Najarian, nuevo jefe del departamento desde julio de 1967, había participado en algunos de los trasplantes con Lillehei y, como consecuencia de las complicaciones que conllevaba, decidió asumir la dirección del programa con el objetivo de realizar un abordaje menos agresivo para el tratamiento de la diabetes e insuficiencia renal en estos pacientes. Nuevos miembros del equipo como Simmons y Kjellstrand desarrollaron un gran programa de trasplante renal en pacientes diabéticos urémicos y Sutherland inició la investigación clínica sobre el trasplante de islotes^{10,11}.

Tras los primeros trasplantes de páncreas en la Universidad de Minnesota, en 1968, otros centros de Sudamérica, Río de Janeiro (un caso), Sao Paulo (2 casos) y Buenos Aires (un caso) realizaron 4 trasplantes, aunque solamente uno de ellos obtuvo insulino independencia de forma temporal^{12,13}. En 1969, otras 2 instituciones de EE. UU. realizaron experiencias de trasplante de páncreas: en la Universidad de Colorado, Merkel y Starzl realizaron un caso de trasplante simultáneo de riñón y páncreas¹⁴, y otro caso en la Universidad de California, en el Irvine Medical Center, a cargo de Connolly¹⁵. En Europa, el primer trasplante de páncreas fue realizado en el Hospital Guys de Londres por Bewick en 1972¹⁶.

Hasta 1970, solamente 25 trasplantes de páncreas se habían realizado en 6 instituciones en todo el mundo. Dos tercios de estas experiencias fueron simultáneamente con riñón. De todos esos casos, solamente un caso de la serie de Lillehei funcionó durante un año.

En noviembre de 1971, Gliedman, del Hospital Montefiore de Nueva York, realizó su primer trasplante, derivando la secreción exocrina a través de una anastomosis del conducto

de Wirsung con el uréter nativo. Este grupo realizó con esta técnica 11 trasplantes en la década de los 70, con un caso que funcionó durante 22 meses y otro durante 50 meses¹⁷. En 1976, Bewick, nuevamente en el Hospital Guys de Londres, realizó una técnica de trasplante pancreático dejando el conducto abierto. Otro caso similar de la Universidad de Minnesota realizado por Sutherland funcionó con insulino independencia durante 18 meses: hasta entonces, fue el caso con mayor supervivencia del injerto^{16,18}.

Hasta 1980, solamente 105 trasplantes de páncreas se habían realizado en todo el mundo, la mitad en EE. UU., con programas activos en Minnesota y en el Hospital Montefiore de Nueva York, y la otra mitad en Europa, donde los programas más activos estaban en el Hospital Huddinge de Estocolmo (Suecia), liderado por Groth, y en el Hospital Eduard Herriot en Lyon (Francia), liderado por Dubernard (fig. 3).

Dubernad, en 1978, había desarrollado una nueva técnica, inyectando un polímero en el conducto pancreático (fig. 3A) para tratar de inducir fibrosis y abolir la secreción exocrina y, por tanto, las complicaciones dependientes del páncreas exocrino. El éxito de esta ingeniosa técnica animó a otros cirujanos a utilizar diversos polímeros en el conducto pancreático, como prolamina, utilizada por Land en Munich, polyisopreno, usado por MacMaster en Cambridge y silicona, empleada por Sutherland en la Universidad de Minnesota¹⁹⁻²¹.

En la década de los 80, en la Universidad de Minnesota, Sutherland puso a punto un importante programa de trasplante de páncreas con donantes vivos, utilizando injertos segmentarios, mientras que, en trasplantes procedentes de donantes cadáver, el modelo utilizado era un injerto pancreático-duodenal con derivación intestinal²²⁻²⁴.

En 1983, Sollinger, un cirujano alemán que fue a la Universidad de Wisconsin para trabajar con Beltzer, siguió las experiencias de Gliedman en Nueva York, y desarrolló con buenos resultados una técnica de derivación vesical de las secreciones exocrinas mediante una anastomosis del segmento pancreático con la vejiga. Esta técnica fue perfeccionada por Corry y Ngheim en la Universidad de Iowa, utilizando la derivación vesical de todo el injerto pancreático-duodenal mediante la anastomosis del duodeno con la vejiga (fig. 3C)²⁵⁻²⁷.

Con esta técnica, además de una significativa disminución de las complicaciones quirúrgicas, existía la posibilidad de medir los niveles de amilasa en la orina como marcador del rechazo (Prieto)²⁸. Por tanto, la derivación vesical fue de

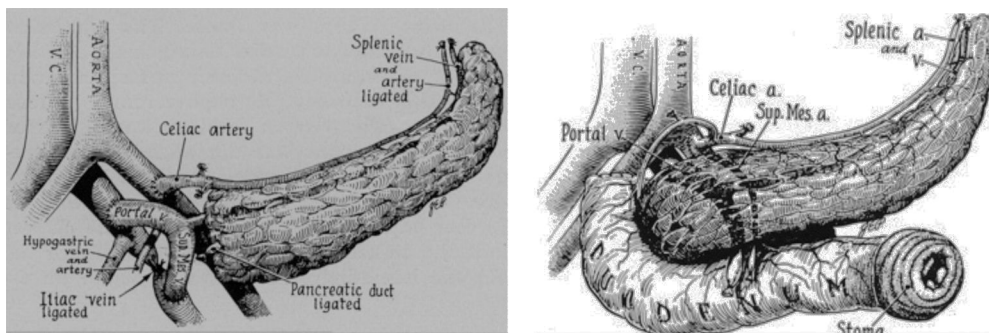


Figura 2 – Modelos de trasplante en los 2 primeros casos de R. Lillehei.

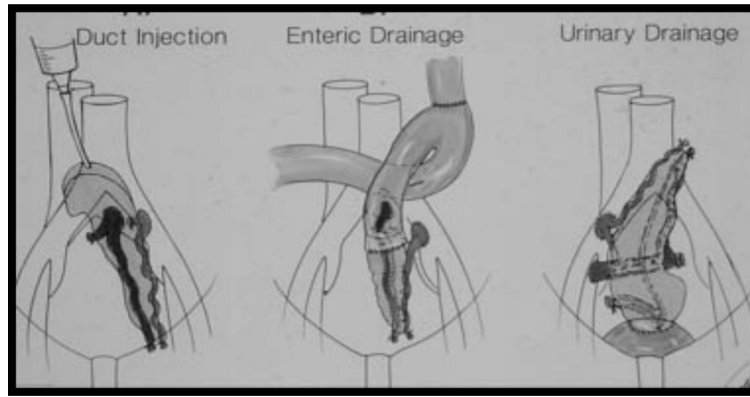


Figura 3 – Modelos de trasplante pancreático: A) inyección con polímeros; B) derivación intestinal; C) derivación vesical. Tomado de Sutherland.

elección en muchos programas en la década de los 90. A pesar de ello, las complicaciones urinarias (uretritis, hematuria, acidosis metabólica, fístula urinaria, etc.) hicieron que algunos centros reconvirtieran a muchos pacientes a una derivación intestinal.

Simultáneamente, en la Universidad de Pittsburgh en 1984, Starzl había puesto en marcha un programa de trasplante que volvía a la técnica original descrita por Lillehei mediante la derivación intestinal. Asimismo, el grupo de Estocolmo (Groth y Tyden) ya había desarrollado con buenos resultados la derivación intestinal con un injerto segmentario (fig. 3B)²⁹⁻³¹.

Animados por la mejoría de los resultados, en otros centros de EE. UU. y de Europa se iniciaron con éxito programas de trasplante de páncreas con variación de algunos aspectos técnicos en relación con el tipo de injerto, el modelo de derivación exocrina y el drenaje venoso del injerto.

Desde el punto de vista de la inmunosupresión, Calne fue el primero que aplicó la ciclosporina en el trasplante de páncreas, en Cambridge^{32,33}, y Sutherland fue el que introdujo la cuádruple terapia, incluyendo la terapia de inducción³⁴. Starzl fue el primero en introducir el tacrolimus en este trasplante en 1989³⁵ y, a mediados de los 90, el micofenolato mofetil fue introducido por Sollinger³⁶.

Desde el punto de vista técnico, la derivación empleada en la década de los años 90 fue la urinaria, y en la década de los 2000, la derivación intestinal (fig. 4).

Desde entonces más de 50.000 pacientes diabéticos han sido trasplantados en más de 200 centros de todo el mundo con supervivencias del paciente al año del 95% y del injerto superiores al 85%³⁷. La mejoría de los resultados ha sido progresiva gracias a un mejor conocimiento de las particularidades de este trasplante en todas sus etapas, desde una indicación adecuada y suficientemente precoz hasta una técnica cuidadosa y, sobre todo, gracias a la aplicación de un régimen inmunosupresor más eficaz. Los resultados están recogidos en el Registro Internacional de Trasplante de Páncreas (IPTR), fundado por Sutherland, que ha sido el cirujano de la Universidad de Minnesota que durante más de 30 años ha sido la referencia y «alma mater» en el mundo en este tipo de trasplante^{38,39}.

En España, el primer trasplante de páncreas se realizó el 3 de febrero de 1983 por los Dres Gil Vernet y Fernández-Cruz, en el Hospital Clínico y Provincial de Barcelona⁴⁰. El Dr Gil Vernet ya había realizado el primer trasplante de riñón con éxito en nuestro país y estaba muy sensibilizado con las corrientes de trasplante que venían de otros países europeos y de EE. UU. Por

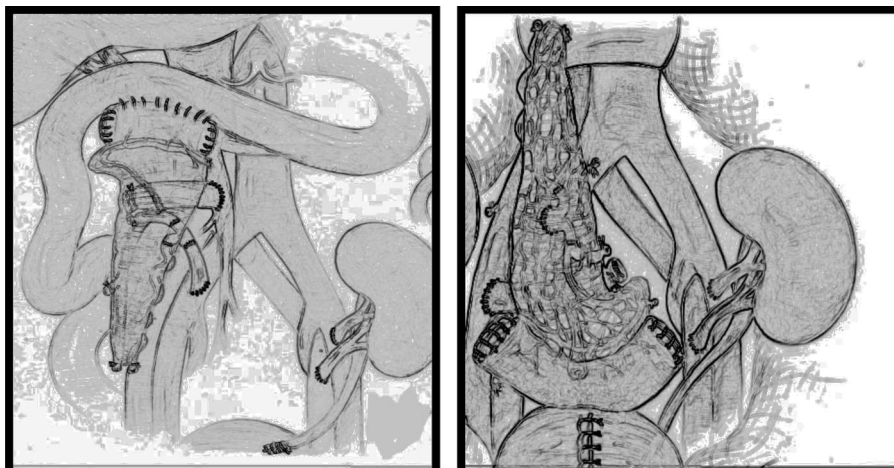


Figura 4 – Modelos de derivación intestinal y vesical.



Figura 5 – A) David Sutherland. B) Jean Michel Dubernard. C) Hans Sollinge.

tanto, fue razonable que este pionero del trasplante renal en España junto a un joven Fernández-Cruz, también cirujano del Hospital Clínico de Barcelona, iniciasen este programa de trasplante combinado de riñón y páncreas. El profesor Fernández-Cruz había realizado una estancia en la Universidad de San Diego en EE. UU., había visitado al Dr. Sutherland en Minneapolis y puso en marcha el programa que ha sido líder en nuestro país desde entonces.

El donante de este primer trasplante fue un joven de 17 años, fallecido como consecuencia de un accidente de tráfico, y el receptor, un paciente de 32 años, con diabetes de tipo I y en diálisis por insuficiencia renal. La técnica utilizada fue un trasplante renal en fosa ilíaca izquierda, y un trasplante pancreático segmentario con obliteración del conducto con prolamina colocado en la fosa ilíaca derecha. El paciente sobrevivió 11 años y falleció por infarto de miocardio. El equipo de nefrología estuvo formado por el Dr. Caralps y el Dr. Andreu⁴¹.

Tras dicha experiencia, otros centros en España como Córdoba (Hospital Reina Sofía), Santander (Hospital Marqués de Valdecilla), Santiago de Compostela (Hospital Universitario),

Málaga (Hospital Carlos Haya), Madrid (Hospital 12 de Octubre), Tenerife (Hospital Universitario de Canarias), etc. iniciaron programas de trasplante de páncreas. En el momento actual son 12 los centros que tienen programas activos, que realizan alrededor de 100 trasplantes al año^{42,43}.

En 2005 se organizó en España una reunión de consenso arbitrada por la ONT, en la que, tras un debate entre las partes implicadas (cirujanos, nefrólogos, endocrinólogos, coordinadores de trasplantes), se establecieron los criterios de indicación, priorización, distribución de órganos y mecanismos de planificación y acreditación de centros, con objeto de optimizar el tratamiento de la diabetes en nuestro país⁴⁴⁻⁴⁶.

Tras 50 años de historia podemos decir que el trasplante de páncreas ha recorrido un largo camino desde sus inicios con los pioneros que fueron más allá de lo convencional para buscar soluciones a las complicaciones de la diabetes.

La complejidad del enfermo diabético hace minusvalorar en ocasiones los beneficios de este trasplante cuando se compara con otros procedimientos como el trasplante cardiaco, o el hepático, en los que la función de los injertos adquiere connotaciones vitales. Sin embargo, hoy día, el



Figura 6 – En el 40 aniversario del trasplante de páncreas. D. Casanova, D. Sutherland, T. Starzl, J. Najarian, L. Fernández-Cruz.

trasplante de páncreas tiene los mismos resultados en cuanto a supervivencia del paciente, del injerto y en la calidad de vida, que otros órganos sólidos. (figs. 4 y 5)

Mientras no dispongamos de procedimientos para la prevención de la diabetes, la solución de los pacientes diabéticos con riesgo de complicaciones secundarias vendrá dada por la sustitución del tejido insular funcional mediante su trasplante. Las respuestas para esta sustitución es probable y deseable que en el futuro se puedan dar por medio del trasplante celular, pero es indudable que, tras 50 años de andadura, el cumplimiento de dichos objetivos viene de la mano del trasplante pancreático vascularizado. El proyecto clínico iniciado por Lillehei y continuado por Sutherland y cientos de entusiastas hace años que llegó a su mayoría de edad, pero es momento para rendir el justo homenaje a todos aquellos que con su esfuerzo dedicaron parte de su vida profesional a tratar de mejorar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes (fig. 6).

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery*. 1967;61:827-37.
- UCLA Tissue Typing Laboratory. History of transplantation: Thirty-five recollections. Los Angeles, California. The Regents of the University of California; 1991. ISBN 0-9604606-7-5.
- Merkel FK, Kelly WD, Goetz FC. Heterotopic dog pancreatic allografts. *Surg Forum*. 1967;18:381-3.
- Merkel FK, Kelly WD, Goetz FC, Maney J. Irradiated heterotopic segmental canine pancreatic allografts. *Surgery*. 1968;63:291-7.
- Idezuki Y, Feemster JA, Dietzman RH, Lillehei RC. Experimental pancreaticoduodenal preservation and transplantation. *Surg Gynecol Obstet*. 1968;126:1002-14.
- Largiader F, Lyons GW, Hidalgo F, Lillehei RC. Orthotopic allotransplantation of the pancreas. *Am J Surg*. 1967;113:70-6.
- Lillehei RC, Idezuki Y, Feemster JA, Dietzman RH, Kelly WD, Merkel FK, et al. Transplantation of stomach, intestine, and pancreas: Experimental and clinical observations. *Surgery*. 1967;62:721-41.
- Lillehei RC, Idezuki Y, Kelly WD, Najarian JS, Merkel FK, Goetz FC. Transplantation of the intestine and pancreas. *Transplant Proc*. 1969;1:230-8.
- Lillehei RC, Simmons RL, Najarian JS, Weil R, Uchida H, Ruiz JO, et al. Pancreatico-duodenal allotransplantation: Experimental and clinical experience. *Ann Surg*. 1970;172:405-36.
- Sutherland DE, Matas AJ, Goetz FC, Najarian JS. Transplantation of dispersed pancreatic islet tissue in humans: Autografts and allografts. *Diabetes*. 1980;29 Suppl 1:31-44.
- Sutherland DE, Matas AJ, Najarian JS. Pancreatic islet cell transplantation. *Surg Clin North Am*. 1978;58:365-82.
- Teixeira E, Monteiro G, de Genzo M, Teixeira A, Bergan JJ. Transplantation of the isolated pancreas: Report on the first human case. *Bull Soc Int Chir*. 1970;29:337-44.
- Chapo Bortagaray M, Nusimovich B, Lori R, Viaggio J, Zelazco JF, Crouzel G, et al. Pancreas transplantation. Surgical technic and various clinical observations. *Prensa Med Argent*. 1969;56:767-8.
- Sutherland DE. Pancreas and islet transplantation. II. Clinical trials. *Diabetologia*. 1981;20:435-50.
- Connolly JE, Martin DC, Steinberg T, Gwinup G, Gazzaniga AB, Bartlett RH. Clinical experience with pancreaticoduodenal transplantation. *Arch Surg*. 1973;106:489-94.
- Bewick M. Proceedings: Clinical pancreatic allotransplantation: A review of world results. *Ann R Coll Surg Engl*. 1976;58:326.
- Gliedman ML, Gold M, Whittaker J, Rifkin H, Soberman R, Freed S, et al. Clinical segmental pancreatic transplantation with ureter-pancreatic duct anastomosis for exocrine drainage. *Surgery*. 1973;74:171-80.
- Sutherland DE, Goetz FC, Najarian JS. Intraperitoneal transplantation of immediately vascularized segmental pancreatic grafts without duct ligation. A clinical trial. *Transplantation*. 1979;28:485-91.
- Dubernard JM, Traeger J, Neyra P, Touraine JL, Tranchant D, Blanc-Brunat N. A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: Trials in dogs and in man. *Surgery*. 1978;84:633-9.
- Dubernard JM, Traeger J, Bosi E, Gelet A, Yafi SE, Devonec M, et al. Transplantation for the treatment of insulin-dependent diabetes: Clinical experience with polymer-obstructed pancreatic grafts using neoprene. *World J Surg*. 1984;8:262-6.
- Sutherland DE, Goetz FC, Najarian JS. Report of twelve clinical cases of segmental pancreas transplantation at the University of Minnesota. *Transplant Proc*. 1980;12(4 Suppl 2):33-9.
- Sutherland DE, Goetz FC, Najarian JS. Living-related donor segmental pancreatectomy for transplantation. *Transplant Proc*. 1980;12(4 Suppl 2):19-25.
- Sutherland DE, Goetz FC, Rynasiewicz JJ, Baumgartner D, White DC, Elick BA, et al. Segmental pancreas transplantation from living related and cadaver donors: A clinical experience. *Surgery*. 1981;90:159-69.
- Sutherland DE, Chinn PL, Goetz FC, Elick BA, Najarian JS. Minnesota experience with 85 pancreas transplants between 1978 and 1983. *World J Surg*. 1984;8:244-52.
- Sollinger HW, Glass NR, Southard JH, Belzer FO. Current status of organ transplantation. *Clin Lab Med*. 1983;3:763-78.
- Sollinger HW, Cook K, Kamps D, Glass NR, Belzer FO. Clinical and experimental experience with pancreaticocystostomy for exocrine pancreatic drainage in pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 1984;16:749-51.
- Nghiem DD, Corry RJ. Technique of simultaneous pancreaticoduodenal transplantation with urinary drainage of pancreatic secretion. *Am J Surg*. 1987;153:405-6.
- Prieto M, Sutherland DE, Fernandez-Cruz L, Heil J, Najarian JS. Experimental and clinical experience with urine amylase monitoring for early diagnosis of rejection in pancreas transplantation. *Transplantation*. 1987;43:73-9.
- Starlz T, Iwatsuki S, Shaw BW, Greene DA, Van Thiel DH, Nalesnik MA, et al. Pancreaticoduodenal transplantation in humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1984;159:265-72.
- Groth CG, Lundgren G, Ostman J, Gunnarson R. Experience with 9 segmental pancreatic transplant in preuremic diabetic patients at Stockholm. *Transp Proc*. 1980;12:688-771.
- Tyden G, Tibell A, Sandberg J, Brattstrom C, Groth CG. Improved results with a simplified technique for pancreaticoduodenal transplantation with enteric exocrine drainage. *Clin Transplant*. 1996;10:306-9.

32. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporine a initially as the only immunosuppressant in 36 recipients of cadaveric organs: 32 kidney, 2 pancreas, and 2 livers. *Lancet*. 1979;2:1033.
33. Calne RY, White DJ. The use of cyclosporin A in clinical organ grafting. *Ann Surg*. 1982;196:330-7.
34. Squifflet JP, Sutherland DE, Rynasiewick JJ, Field MJ, Heil JE, Najarian J. Combined immunosuppressive therapy with ciclosporin A, and azathioprine. *Transplantation*. 1982;34:315-318.
35. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataranman R, Jain A. FK506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet*. 1989;2:1000-4.
36. Rayhill SC, Kirk AD, Odorico JS, Pirsh JD, D'Alesandro AM, Sollinger HW. Simultaneous pancreas-kidney transplantation at the University of Wisconsin. *Clin Transpl*. 1995;261-9.
37. Gruessner AC, Gruessner RW. Long-term outcome after pancreas transplantation: A registry analysis. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016;21:377-85.
38. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DC, Matas AJ, Robertson RP, Najarian JS. Lesson learned from more than 1000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg*. 2000;233:463-501.
39. Gruessner AC, Sutherland DE, Gruessner RW. Long-term outcome after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17:100-5.
40. Fernández-Cruz L. Trasplante de páncreas. *Med Clin (Barc)*. 1983;80:723-8.
41. Gil-Vernet JM, Fernández-Cruz L, Caralps A, Andreu J, Figuerola D. Whole organ and pancreaticoureterostomy in clinical pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 1985;17:2019-22.
42. Casanova D, Fernandez Cruz L, Sutherland DER. El trasplante pancreático en el tratamiento de la diabetes mellitus. Insulindependiente. Treinta años de controversia. *Cir Esp*. 1997;62:54-62.
43. Casanova D. Trasplante de páncreas en España. Razones y soluciones para un viejo problema. *Cir Esp*. 2001;69:527-30.
44. Casanova D. Trasplante de páncreas en España, más vale tarde que *Cir Esp*. 2010;87:4-8.
45. Organización Nacional de Trasplantes. Reunión de Consenso. Grupos Españoles de Trasplante de Páncreas. 2005.
46. Moya-Herraiz A, Muñoz-Bellvis L, Ferrer-Fábrega J, Manrique Muncio A, Pérez-Daga JA, Muñoz-Casares C, et al. Cooperative study of the Spanish Pancreas Transplant Group (GETP): Surgical complications. *Cir Esp*. 2015;93:300-6.