



## Original

# Trasplante de páncreas-riñón simultáneo. Experiencia del Hospital Doce de Octubre



Carlos Jiménez-Romero\*, Alberto Marcacuzco Quinto, Alejandro Manrique Municio, Iago Justo Alonso, Jorge Calvo Pulido, Félix Cambra Molero, Óscar Caso Maestro, Álvaro García-Sesma y Enrique Moreno González

Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y Trasplante de Órganos Abdominales, Departamento de Cirugía, Hospital Universitario Doce de Octubre, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 28 de julio de 2017

Aceptado el 21 de septiembre de 2017

On-line el 28 de octubre de 2017

## Palabras clave:

Trasplante de páncreas

Trasplante de páncreas-riñón

Diabetes tipo 1

Diabetes tipo 2

Nefropatía diabética

## RESUMEN

**Introducción:** El trasplante de páncreas-riñón simultáneo constituye el tratamiento de elección en la diabetes tipo 1 o tipo 2 con fallo renal terminal o preterminal (diálisis o prediálisis), por ser la única terapia que consigue el estado euglucémico (insulino-independiente) en el paciente diabético.

**Métodos:** Estudio retrospectivo y descriptivo de una serie de 175 pacientes trasplantados de páncreas-riñón simultáneo entre marzo de 1995 y abril de 2016. Se analizan las características de los donantes y receptores, variables perioperatorias e inmunosupresión, morbimortalidad postrasplante, supervivencia del paciente e injerto y factores de riesgo de supervivencia del paciente e injerto.

**Resultados:** La mediana de edad de los donantes fue de 28 años y la media de los receptores, de  $38,8 \pm 7,3$  años, siendo 103 hombres y 72 mujeres. La derivación duodeno-entérica se realizó en 113 casos y la duodeno-vesical, en 62. Las tasas de complicaciones postrasplante fueron las siguientes: infección global (70,3%), pancreatitis del injerto (26,3%), hemorragia intraabdominal (17,7%), trombosis del injerto (12,6%) y rechazo pancreático global (10,9%). Las causas de mortalidad fueron fundamentalmente cardiovasculares e infecciosas. La supervivencia del paciente a 1, 3 y 5 años fue del 95,4, del 93 y del 92,4%, respectivamente, mientras que la del injerto correspondió al 81,6, al 77,9 y al 72,3%, respectivamente, durante el mismo periodo.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia de 20 años de trasplante pancreático-renal simultáneo las tasas de morbilidad y supervivencia del paciente y del injerto a 5 años son similares a las referidas en los registros internacionales de trasplante pancreático.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEC.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carlos.jimenez@inforboe.es](mailto:carlos.jimenez@inforboe.es) (C. Jiménez-Romero).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.09.016>

0009-739X/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEC.

## Simultaneous pancreas-kidney transplantation. Experience of the Doce de Octubre Hospital

### ABSTRACT

#### Keywords:

Pancreas transplantation  
Pancreas-kidney transplantation  
Type 1 diabetes  
Type 2 diabetes  
Diabetic nephropathy

**Introduction:** Simultaneous pancreas-kidney transplantation (SPKT) constitutes the therapy of choice for diabetes type 1 or type 2 associated with end-stage renal disease, because is the only proven method to restore normo-glycemic control in the diabetic patient.

**Methods:** Retrospective and descriptive study of a series of 175 patients who underwent SPKT from March 1995 to April 2016. We analyze donor and recipient characteristics, perioperative variables and immunosuppression, post-transplant morbi-mortality, patient and graft survival, and risk factors related with patient and graft survival.

**Results:** Median age of the donors was 28 years and mean age of recipients was  $38.8 \pm 7.3$  years, being 103 males and 72 females. Enteric drainage of the exocrine pancreas was performed in 113 patients and bladder drainage in 62. Regarding post-transplant complications, the overall rate of infections was 70.3%; graft pancreatitis 26.3%; intraabdominal bleeding 17.7%; graft thrombosis 12.6%; and overall pancreas graft rejection 10.9%. The causes of mortality were mainly cardiovascular and infectious complications. Patient survival at 1, 3 and 5-year were 95.4%, 93% and 92.4%, respectively, and pancreas graft survival at 1, 3 and 5-year were 81.6%, 77.9% y 72.3%, respectively.

**Conclusions:** In our 20-year experience of simultaneous pancreas-kidney transplantation, the morbidity rate, and 5-year patient and pancreas graft survivals were similar to those previously reported from the international pancreas transplant registries.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of AEC.

## Introducción

El trasplante de páncreas-riñón simultáneo (TPRS) constituye el tratamiento de elección de la diabetes tipo 1 en estadio de fallo renal terminal, ya que es la única terapia que consigue un estado euglicémico insulino-independiente con normal homeostasis de la glucosa<sup>1,2</sup>. En la diabetes tipo 2 el trasplante de páncreas se recomienda en pacientes con glucemia inestable, insulino-dependiente, diabetes de al menos 5 años de duración, índice de masa corporal (IMC) menor de 32 kg/m<sup>2</sup> y ausencia de enfermedad cardiovascular<sup>3,4</sup>. El resultado del TPRS, en términos de supervivencia del paciente y del injerto, es similar en diabéticos tipo 1 y tipo 2<sup>5</sup>. Entre las ventajas del trasplante de páncreas se señalan la mejoría de las complicaciones relacionadas con la diabetes: nefropatía diabética incipiente de los riñones nativos, neuropatía periférica sensitiva y autonómica, gastroparesia, retinopatía, enfermedad microvascular y macrovascular, función cardíaca y sexual<sup>6-16</sup> y calidad de vida<sup>17</sup>.

Desde que Lillehei y Kelly<sup>18</sup> llevaron a cabo el primer trasplante de páncreas, en Minneapolis, en 1966, hasta diciembre de 2014, se habían registrado más de 48.000 trasplantes de páncreas en todo el mundo (más de 29.000 en Estados Unidos y más de 19.000 en el resto de los países), en sus diferentes modalidades simultáneo de páncreas riñón (TPRS), pancreático después del renal (TPDR) o de páncreas aislado (TPA)<sup>19</sup>. En este trabajo analizaremos nuestros resultados obtenidos con la realización del TPRS.

## Métodos

En el Hospital Universitario Doce de Octubre, desde marzo de 1995 hasta abril de 2016, hemos realizado 206 trasplantes de páncreas en sus diferentes modalidades: 175 trasplantes de páncreas-riñón simultáneos (TPRS), 15 de páncreas después del riñón (TPDR) y 16 retrasplantes. En este estudio observacional y retrospectivo analizamos nuestra experiencia correspondiente a los TPRS realizados durante el periodo referido, teniendo en cuenta un seguimiento mínimo postrasplante de 6 meses. Se analizaron las variables del donante, del receptor y perioperatorias, así como las complicaciones postrasplante y la supervivencia del paciente y del injerto, y factores de riesgo de supervivencia del receptor y del injerto.

### Criterios de selección de donantes

En nuestro protocolo se aceptaron injertos pancreáticos de donantes de entre 10 y 50 años, hemodinámicamente estables, con peso superior a 30 kg, color y consistencia normales y ausencia de: diabetes 1 en el donante o familiares de primer orden, parada cardíaca o estancia prolongada en UVI, alcoholismo, calcificaciones, esteatosis, edema pancreático importante, traumatismo o pancreatitis crónica del injerto, contaminación bacteriana abdominal, infección (viral, bacteriana o fúngica), tumores (excepto piel y cerebro) y drogadicción i.v. La hiperamilasemia superior al doble de lo normal y la glucemia mayor de 200 mg/ml se consideraron contraindicaciones relativas, sobre todo cuando se trataba de un

traumatismo craneoencefálico como causa de fallecimiento del donante.

### Crterios de seleccin de receptores

Los candidatos se evaluaron por el equipo de trasplante de rganos abdominales, el de trasplante renal y el de anestesiología, siguiendo nuestro protocolo de pruebas.

El TPRS se indicó en pacientes diabéticos tipo 1 o 2, de edad comprendida entre 25 y 66 años, presentando nefropatía terminal en fase de diálisis o preterminal (aclaramiento de creatinina menor de 40 ml/min) con neuropatía y/o retinopatía grave. Asimismo, estos pacientes no debían presentar contraindicaciones absolutas para el trasplante (gangrena periférica, infeccin activa, tumor tratado en periodo inferior a 5 años o recidiva de este, enfermedad neuropsiquiátrica grave, VIH+, drogadiccin i.v., coronariopatía grave intratable, insuficiencia cardiaca o respiratoria terminales). Como contraindicaciones relativas consideramos la retinopatía hemorrágica, ateromatosis ílio-femoral avanzada y neuropatía periférica incapacitante. Realizamos rutinariamente un angio-TAC aortoiliaco para descartar ateromatosis íliaca, y una prueba de esfuerzo con talio o ecocardiografía con dobutamina para descartar enfermedad coronaria, que se complementó con coronariografía en caso de sospecha de coronariopatía<sup>20</sup>.

### Técnica quirúrgica

La extraccin del injerto duodenopancreático se realizó en bloque, perfundiéndolo con solucin de Belzer o de Celsior, dependiendo de la época del trasplante. En banco se preparó el injerto, cerrando los extremos proximal y distal del duodeno en 3 planos (grapado lineal y 2 suturas continuas de polipropileno 4/0) e interponiendo un injerto arterial en Y invertida de arteria íliaca común, anastomosando la rama externa con la arteria mesentérica superior (AMS) del injerto y la interna con la arteria esplénica, mediante sutura continua o interrumpida de polipropileno 6-7/0. La arteria íliaca común del injerto interpuesto en Y es la que se anastomosó con la arteria íliaca común (AIC) o arteria íliaca externa (AIE) del receptor.

El injerto duodeno-pancreático se implantó en fosa íliaca derecha. En una primera época se anastomosó la vena porta del injerto con la vena íliaca externa del receptor en término-lateral con polipropileno 6/0 en sutura continua, y en una segunda época se realizó una anastomosis porto-cava en término-lateral. Al inicio del programa, la secreccin exocrina del injerto se derivó a la vejiga mediante una duodenocistostomía con sutura circular instrumental, reforzada internamente con poligluconato 4/0. En época más reciente cambiamos esta técnica por una duodeno-enterostomía, bien con el yeyuno cuando la cabeza del injerto se colocó en posicin cefálica o bien con el íleon terminal (a 100 cm de la válvula íleo-cecal) cuando la cabeza del páncreas se situó en posicin caudal (fig. 1).

### Manejo perioperatorio

El régimen actual de profilaxis de la infeccin bacteriana es con ceftazidima y teicoplanina, siendo la micafungina de la

fúngica, valganciclovir del CMV (donante+/receptor-) y trimetoprim-sulfametoxazol de *Pneumocystis carinii*. La profilaxis de la trombosis del injerto ha cambiado a lo largo de los años, utilizando inicialmente dextrano o heparina i.v., y actualmente heparina de bajo peso molecular (enoxaparina, 4.000 UI/día) a las 24 h del trasplante y ácido acetilsalicílico (100 mg/día) a partir del 5.º-7.º día. Las medidas postrasplante consistieron en mantener normal la hemodinámica, realizando determinaciones periódicas de glucemia, creatinina, iones y hemograma, efectuando un ecodoppler al segundo día para constatar la vascularizacin de los injertos. En caso de dudas de la permeabilidad vascular se realizó un angio-TAC. Los pacientes se trataron en el postoperatorio con nutricin parenteral hasta la reanudacin de la alimentacin oral. La glucemia > 150 mg/dl se trató con insulina.

La inmunosupresin consistió en cuádruple terapia: induccin con anticuerpos (1,5 mg/kg/día timoglobulina durante 7 días o basiliximab, 20 mg el día del trasplante y 20 al 4.º día), tacrolimus (dosis para mantener niveles entre 10-15 ng/ml durante los 6 primeros meses y después entre 5-10 ng/ml), azatioprina durante 3 meses que posteriormente se sustituyó por micofenolato mofetilo (MMF) y corticoides (125 mg, día 1.º; 100 mg, día 2.º; 20 mg, día 3.º, y reduccin progresiva hasta 5 mg/día al año). Se sospechó rechazo agudo por la clínica, la elevacin de creatinina, el descenso de la actividad de amilasa en orina (derivacin duodeno-vesical), y se confirmó por biopsia renal. El rechazo agudo se trató con bolos de corticoides de 250-500 mg y anticuerpos (timoglobulina o basiliximab).

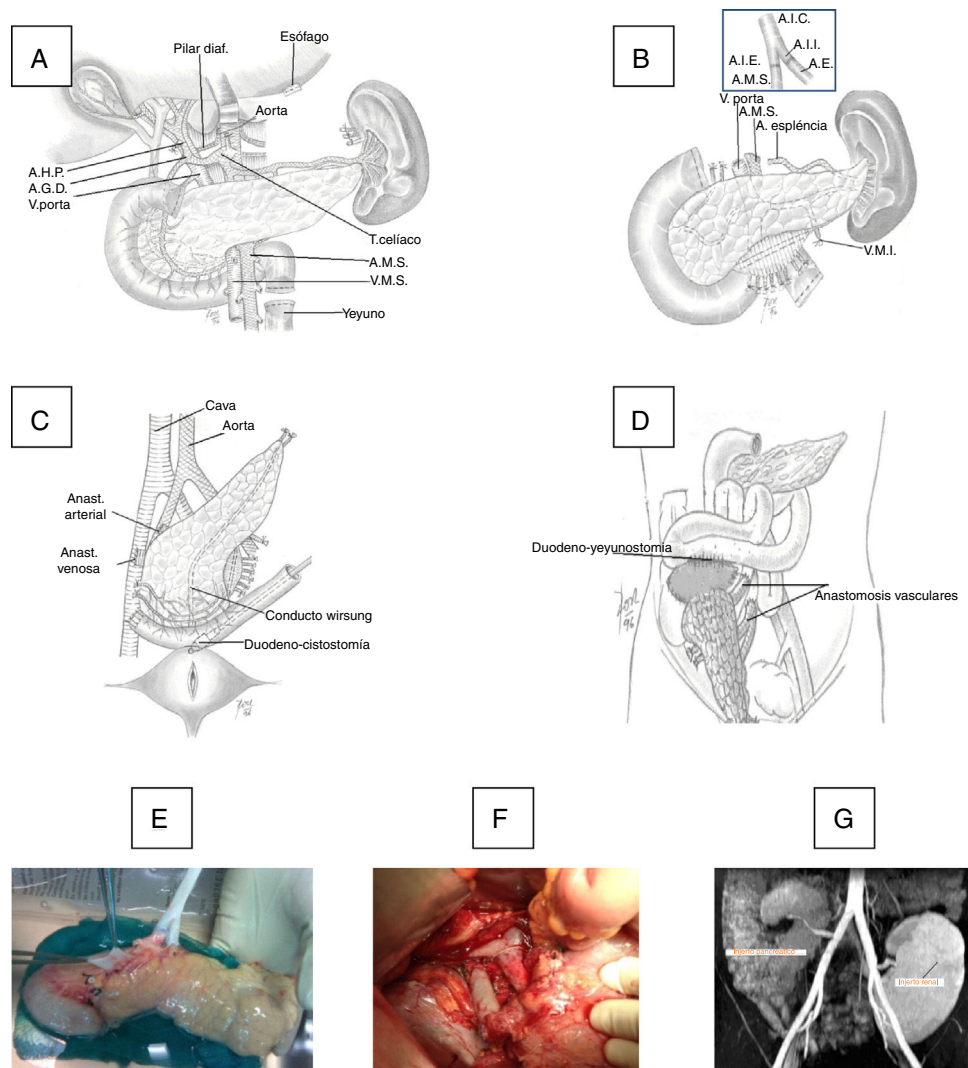
Se consideró disfuncin o retraso en la funcin del injerto cuando el paciente requirió transitoriamente aporte de insulina o tratamiento con antidiabéticos orales para mantener niveles normales de glucemia. El diagnóstico de pancreatitis del injerto se basó en criterios clínicos (fiebre, dolor abdominal, rebote, íleo), hiperamilasemia, drenaje peritoneal > 250 ml/día con amilasa > 1.000 UI/l, duodenitis por cistoscopia en derivacin vesical, edema pancreático, inflamacin y líquido peripancreático por TAC o confirmacin de estos hallazgos por laparotomía<sup>21</sup>.

Se definió como pérdida del injerto a la necesidad permanente de insulina con dosis similares a las previas al trasplante o cuando el paciente falleció por cualquier causa.

### Análisis estadístico

Para describir las variables cualitativas se utilizaron las frecuencias absolutas y relativas en forma de porcentaje. Las variables cuantitativas con una distribucin normal se expresaron mediante la media y la desviacin estándar, mientras que cuando la distribucin no era normal se utilizó la mediana y los percentiles 25 y 75. La normalidad de las variables cuantitativas se estudió con el test de Kolmogorov-Smirnov. La supervivencia de los pacientes y de los injertos se calculó mediante el método actuarial de Kaplan-Meier.

Además, se construyó un modelo multivariante de regresin de Cox para analizar conjuntamente la supervivencia del paciente y del injerto, evaluando cada una de las variables. Las variables significativas o con relevancia clínica en el análisis univariante se analizaron utilizando el modelo de regresin de Cox. El modelo final fue descrito a través del *hazard ratio*,



**Figura 1 – A) Técnica de la extracción de páncreas en donante. B) Banco: anastomosis del injerto iliaco arterial en Y con arteria mesentérica superior (AMS) y arteria esplénica (AE) del injerto. C) Implante en fosa iliaca derecha: anastomosis arterial entre el extremo del injerto en Y con la arteria iliaca común o externa del receptor y anastomosis venosa entre la vena porta del injerto con la vena iliaca común o vena cava del receptor y anastomosis duodeno-vesical con grapadora mecánica. D) Implante en fosa iliaca derecha con anastomosis duodeno-yeyunal latero-lateral con cabeza de páncreas en posición craneal. E) Injerto en banco. F) Anastomosis vasculares e injerto reperfundido. G) Imagen de RM con injerto pancreático en fosa iliaca derecha y renal en fosa iliaca izquierda.**

aportando su intervalo de confianza del 95% junto al valor de  $p$ . Una  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativa. Los datos de este estudio han sido recogidos y procesados para el análisis mediante el programa estadístico SPSS 15.0.

## Resultados

### Características de los donantes y receptores

La mayoría de los donantes de la serie eran hombres (70%), con una mediana de edad de 28 años, siendo la principal causa de muerte un traumatismo craneoencefálico, presentando parada cardiaca el 12% y una mediana de estancia en UCI de 30 h. En cuanto a los receptores, el 58,9% eran varones, siendo  $38,8 \pm 7,3$  años la edad media de la serie. La mediana de

duración de la diabetes fue de 23 años, hallándose en hemodiálisis 99 (56,5%) pacientes, en diálisis peritoneal 68 (38,9%) y en prediálisis 8 (4,6%). El resto de variables se muestra en la [tabla 1](#).

### Variables perioperatorias e inmunosupresión

La mayoría de los injertos se perfundieron y preservaron con solución de Celsior (73,1%), la mediana de los tiempos de isquemia fría fue de 840 y la mediana de la isquemia caliente fue de 70 min, predominando la derivación venosa porto-cava (84%) frente a la porto-iliaca (16%), mientras que la derivación exocrina duodeno-entérica prevaleció (64,6%) frente a la duodeno-vesical (35,4%). Como prevención de la trombosis del injerto utilizamos heparina de bajo peso molecular en la mayoría de los casos (74,3%). Con relación a la inmunosupresión, la mayoría de los

**Tabla 1 – Características de los donantes y receptores**

Donantes	
Sexo	
Hombre	117 (70%)
Mujer	58 (33%)
Edad (años)	28 (rango: 21-35)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,7 ± 2,9
Causa del fallecimiento	
TCE	110 (62,8%)
Hemorragia cerebral	49 (28%)
ACVA isquémico	8 (4,6%)
Otras causas	8 (4,6%)
Estancia en UCI (horas)	30 (rango: 24-49)
Hipotensión	75 (43%)
Parada cardíaca	21 (12%)
Uso de fármacos vasoactivos	
Noradrenalina	145 (82,9%)
Dopamina	39 (22,3%)
Datos de laboratorio	
Glucemia (mg/dl)	141 (rango: 119-164)
Creatinina (mg/dl)	0,8 (rango: 0,6-0,93)
Amilasaemia (UI/l)	107 (rango: 56-216)
Actividad protrombina (%)	71,8 ± 19
Serología CMV(+)	128 (78%)
Receptores	
Sexo	
Hombre	103 (58,9%)
Mujer	72 (41,1%)
Edad (años)	38,8 ± 7,3
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,7 (rango: 17-40)
Duración de la diabetes (años)	23 (rango: 21-26)
Hemodiálisis	99 (56,5%)
Diálisis peritoneal	68 (38,9%)
Prediálisis	8 (4,6%)
Antecedentes personales	
Nefropatía	175 (100%)
Retinopatía	167 (95,4%)
Neuropatía	129 (74%)
Gastropatía	31 (18%)
Cardiopatía	53 (30%)
HTA	161 (93%)
Datos de laboratorio	
Glucemia (mg/dl)	187 (rango: 118-303)
Creatinina (mg/dl)	7,3 ± 2,3
Hb1Ac (%)	7,8 ± 0,76
Péptido C < 0,1 ng/ml	169 (97%)
Hemoglobina (g/dl)	12,3 ± 1,6
Serología CMV(+)	121 (69%)
Estatus CMV (D+/R-)	42 (24%)

pacientes se indujeron con timoglobulina (91%), siendo la terapia de inmunosupresión basal con tacrolimus (98,3%) y azatioprina (65%) durante los 3-4 primeros meses postrasplante. A partir de este momento la azatioprina se sustituyó por MMF. La terapia esteroidea se administró a todos los enfermos (tabla 2).

### Complicaciones y mortalidad postrasplante

Las infecciones fueron las complicaciones más frecuentes después del trasplante: al menos un episodio en 123 pacientes (70,3%), destacando las intraabdominales y las infecciones del tracto urinario (fundamentalmente en derivaciones duodeno-vesicales). Siguieron en frecuencia la pancreatitis del injerto

**Tabla 2 – Variables perioperatorias e inmunosupresión**

Variables perioperatorias	
Solución de preservación	
Celsior	128 (73,1%)
Wisconsin	47 (26,9%)
Tiempo isquemia fría del páncreas (min)	516 ± 113
Tiempo isquemia caliente del páncreas (min)	70 (rango: 60-81)
Tiempo isquemia fría del riñón (min)	840 (rango: 720-900)
Derivación venosa	
Porto-cava	147 (84%)
Porto-iliaca	28 (16%)
Derivación exocrina	
Duodeno-entérica	113 (64,6%)
Duodeno-vesical	62 (35,4%)
Anticoagulación/profilaxis perioperatoria	
Heparina de bajo peso molecular (enoxaparina)	130 (74,3%)
Dextrano	32 (18,3%)
Heparina i.v.	13 (7,4%)
Inmunosupresión	
Inducción con anticuerpos	
Timoglobulina	159 (91%)
Basiliximab	16 (9%)
Régimen de mantenimiento	
Tacrolimus	172 (98,3%)
Ciclosporina	3 (1,7%)
Azatioprina	114 (65%)
Micofenolato mofetilo	61 (35%)
Corticoides	175 (100%)

(26,3%), hemorragia intraabdominal o del injerto (17,7%), trombosis global del injerto (12,6%) y fístula duodenal (8,6%).

La trombosis del injerto fue venosa en 16 (9,2%) casos y arterial en 6 (3,4%), reinterviéndose por esta complicación 21 pacientes y realizándose trasplantectomía en todos ellos por ser inviable el injerto, a excepción de un injerto con trombosis venosa que se diagnosticó y trató intraoperatoriamente cuando se iba a proceder al cierre de la laparotomía. El rechazo agudo se presentó en 19 (10,9%) pacientes, evolucionando 7 (4%) a rechazo crónico. Así, se perdieron un total de 13 (7,4%) injertos por rechazo (6 por agudo y 7 por crónico). Incluyendo el rechazo, la pérdida global del injerto pancreático fue del 30,9%, mientras que la del renal fue del 12,6%. Después de un periodo de seguimiento medio postrasplante de 82,7 meses, 19 (10,9%) pacientes de la serie fallecieron, siendo las causas más frecuentes las infecciosas (7 pacientes; 4%) y las cardiovasculares (6 pacientes; 3,4%). El tiempo medio entre el trasplante y el fallecimiento fue de 47,9 ± 59 meses (tabla 3).

A lo largo del seguimiento de la serie se realizaron 46 intervenciones: conversión de derivación duodeno-vesical a duodeno-entérica en 14 pacientes (22,6%) sobre un total de 62, donde se utilizó la derivación vesical, laparotomía por obstrucción intestinal en 7 (4%), colecistectomía en 6 (3,5%), litotricia vesical en 5 (2,9%), amputaciones distales de miembros inferiores en 4 (2,3%), eventroplastia en 2 (1,1%) y otras en 8 (4,6%) (tabla 4).

### Supervivencia del enfermo y del injerto

Con un seguimiento medio de la serie de 89,5 meses, la supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años del paciente fue del 95,4, del 93 y del 92,4%, respectivamente, mientras que la

**Tabla 3 – Complicaciones y mortalidad postrasplante**

<b>Complicaciones</b>	
Infecciones ( $\geq 1$ )	123 (70,3%)
Tracto urinario	63 (36%)
Intraabdominal	
Grave (relaparotomía por absceso/peritonitis)	10 (5,7%)
Leve-moderada (tratamiento: drenaje/antibiótico)	52 (29,7%)
Catéter central	30 (17,3%)
Herida quirúrgica	27 (15,4%)
CMV	25 (14,3%)
Pulmonar	8 (4,6%)
Pancreatitis del injerto	46 (26,3%)
Reintervención por pancreatitis	8 (4,6%)
Pérdida injerto por pancreatitis	7 (4,0%)
Hemorragia	31 (17,7%)
Reintervención por hemorragia	18 (10,4%)
Pérdida injerto por hemorragia	2 (1,1%)
Trombosis del injerto pancreático	22 (12,6%)
Venosa	16 (9,2%)
Arterial	6 (3,4%)
Reintervención por trombosis	21 (12%)
Pérdida del injerto por trombosis	21 (12%)
Fistula duodenal	15 (8,6%)
Reintervención por fistula	12 (6,9%)
Pérdida del injerto por fistula	2 (1,1%)
Rechazo agudo y crónico pancreático	19 (10,9%)
Pérdida del páncreas por rechazo agudo	6 (3,4%)
Pérdida del páncreas por rechazo crónico	7 (4,0%)
Pérdida global de injerto pancreático	54 (30,9%)
Pérdida global del injerto renal	22 (12,6%)
<b>Causas de mortalidad</b>	
Infecciosas	7 (4,0%)
Sepsis posquirúrgica	6 (3,4%)
Perforación de colon (tuberculosis)	1 (0,6%)
Cardiovasculares	6 (3,4%)
IAM	4 (2,3%)
Taquicardia supraventricular	1 (0,6%)
Cor pulmonale	1 (0,6%)
Cáncer de pulmón	1 (0,6%)
Hemorragia	1 (0,6%)
Otras	4 (2,2%)
Tiempo medio entre trasplante y muerte (meses)	47,9 $\pm$ 59

supervivencia actuarial del injerto pancreático a 1, 3 y 5 años fue del 81,6, del 77,9 y del 72,3%, respectivamente (fig. 2).

#### Factores de riesgo de supervivencia del paciente y del injerto

En el análisis multivariable se observó que la infección pulmonar influyó significativamente sobre la supervivencia del paciente, no alcanzando la significación estadística ( $p = 0,054$ ) el hecho de tener que realizar una trasplantectomía. Por otro lado, sobre la supervivencia del injerto influyeron adversamente de forma significativa la presencia de una trombosis venosa o arterial del injerto, el rechazo agudo y la infección abdominal (tabla 5).

## Discusión

Se considera un donante ideal de páncreas al de edad comprendida entre 10 y 40 años que presenta

**Tabla 4 – Intervenciones quirúrgicas durante el seguimiento (n = 46)**

Reconversión duodeno-vesical a duodeno-entérica (14/62)	14 (22,6%)
Obstrucción intestinal	7 (4,0%)
Colecistectomía	6 (3,4%)
Litotricia vesical	5 (2,9%)
Amputación distal	4 (2,3%)
Eventroplastia	2 (1,1%)
Estenosis ureteral	1 (0,6%)
Resección pulmonar por tumor	1 (0,6%)
Bypass vascular	1 (0,6%)
Colecotomía subtotal	1 (0,6%)
Otras	4 (2,3%)

IMC  $< 27,5 \text{ kg/m}^2$  y muerte encefálica no causada por accidente cerebrovascular<sup>22</sup>, ajustándose nuestros donantes a una mediana de 28 años. Aunque debido a la escasez de donantes se están evaluando donantes de hasta 50-55 años de edad, la utilización de estos se asocia a una mayor tasa de complicaciones quirúrgicas (pancreatitis y trombosis del injerto) y, por tanto, menor supervivencia del injerto<sup>23,24</sup>. La utilización de donantes  $> 45$  años supone un riesgo 4 veces mayor de desarrollar trombosis del injerto<sup>25</sup>. La excesiva reposición de fluidos por inestabilidad hemodinámica del donante se asocia a edema del injerto, empeorando su microcirculación y favoreciendo la trombosis del injerto<sup>23</sup>, debiendo en este caso desecharse para trasplante.

La hiperglucemia del donante es frecuente y se atribuye a la liberación de esteroides endógenos y catecolaminas y administración de sueros glucosados y corticoides. Por tanto, en ausencia de insuficiencia endocrina, la hiperglucemia no es una contraindicación absoluta para utilizar el injerto<sup>26</sup>. En esta serie hemos llegado a utilizar un injerto de un donante con 299 mg/dl de glucemia.

La hiperamilasemia, en ausencia de traumatismo pancreático, no constituye una contraindicación de uso para trasplante, ya que suele asociarse a traumatismo craneoencefálico, infarto cerebral y tratamiento con corticoides<sup>27,28</sup>. Así, en esta experiencia hemos utilizado injertos de hasta 807 UI/l de amilasemia con buen resultado.

La edad media de nuestros receptores ha sido de 38,8 años, con un caso excepcional de 66 años con buena edad biológica (ausencia de ateromatosis ilíaca), trasplantado hace 10 años sin complicaciones. La gravedad de la enfermedad y la comorbilidad son mejores predictores de las complicaciones postrasplante que la edad *per se*, habiéndose obtenido resultados similares (supervivencia del paciente e injerto o tasa de complicaciones) en series comparativas entre receptores mayores o menores de 50 años<sup>29</sup> o mayores o menores de 55 años<sup>30</sup>. La obesidad en trasplante pancreático se asocia a una mayor dificultad técnica e incidencia de complicaciones y recidiva de la diabetes, y disminución de la supervivencia del paciente e injerto<sup>31,32</sup>. La situación ideal para realizar un TPRS es la de prediálisis, hecho evidenciado en 8 (4,6%) pacientes de nuestra serie. La diálisis peritoneal pretrasplante de páncreas se ha referido como factor de riesgo para el desarrollo de infecciones intraabdominales postrasplante<sup>33,34</sup>. En nuestra experiencia, esta incidencia también fue mayor, aunque no estadísticamente significativa en el grupo de

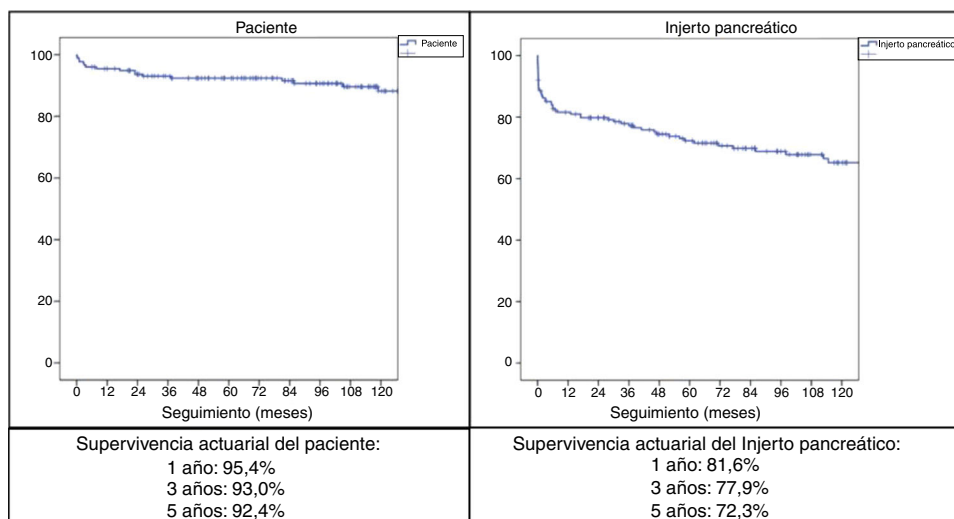


Figura 2 – Supervivencia actuarial del paciente y del injerto pancreático a 1, 3 y 5 años.

Tabla 5 – Análisis multivariable de regresión de Cox de supervivencia del paciente e injerto pancreático

	HR	IC (95%)	p
<i>Predictores de supervivencia del paciente</i>			
Infección pulmonar	4,6	(1,3-15,4)	0,013
Trasplantectomía	2,9	(0,98-7,84)	0,054
<i>Predictores de supervivencia del injerto pancreático</i>			
Trombosis venosa	94	(36,2-246,9)	0,000
Trombosis arterial	6,4	(2,4-17,1)	0,000
Rechazo agudo	3,1	(1,54-6,5)	0,002
Infección abdominal	1,92	(4,71-58,81)	0,000

diálisis peritoneal frente a la hemodiálisis, siendo similar en ambos grupos la supervivencia del paciente y del injerto<sup>35</sup>.

La solución de preservación más frecuentemente utilizada por nosotros ha sido la de Celsior frente a la de Wisconsin, obteniendo resultados similares con ambas en un estudio comparativo previo<sup>36</sup>. La derivación duodeno-vesical, realizada al inicio de nuestro programa, la sustituimos por la más fisiológica derivación duodeno-entérica, ya que con la primera la incidencia de trombosis e infecciones urinarias era significativamente mayor, aunque las supervivencias del paciente e injerto eran similares con ambas derivaciones<sup>37</sup>. En recientes publicaciones, las incidencias de complicaciones y pérdida del injerto son similares en las derivaciones duodeno-vesicales y duodeno-entéricas<sup>2,19,38</sup>. La incidencia de infecciones en receptores de páncreas alcanza hasta el 80% durante el primer año postrasplante, experimentando una media de dos episodios de infección grave por año<sup>39,40</sup>, atribuyéndose el 50% de los fallecimientos a estas infecciones<sup>39</sup>. Según una extensa serie, el 70% de las infecciones postrasplante eran intraabdominales<sup>41</sup>, precisando una relaparotomía el 90% de los pacientes y un explante del injerto el 70%<sup>42</sup>. Nuestra incidencia global de infecciones ha sido del 70%, siendo las abdominales las más graves y las urinarias las más frecuentes, con presentación preferente a partir del tercer mes del trasplante y la mayoría en casos de derivación

duodeno-vesical<sup>43</sup>. La pancreatitis del injerto se ha referido en el 35% de los casos, asociándose a complicaciones graves (absceso, necrosis, fístula, colecciones)<sup>21</sup>. Nuestra incidencia de pancreatitis del injerto es del 26,3%, habiendo realizado el explante del injerto pancreático en 7 (4%) pacientes por pancreatitis grave.

La trombosis del injerto presenta una incidencia entre el 8,8 y el 35%, asociándose a la pérdida del injerto en prácticamente todos los casos, siendo el bajo flujo sanguíneo del injerto el principal factor de riesgo<sup>23,44-47</sup>. Nuestra incidencia global de trombosis del injerto ha sido del 12,6% (22 casos), más frecuente la venosa (9,2%), explantándose 21 injertos y preservándose solo uno, que se diagnosticó y trató intraoperatoriamente antes del cierre.

Nuestra tasa de reintervenciones por hemorragia del injerto es del 10,4%, fundamentalmente ocurrida en casos con profilaxis de la trombosis mediante heparina i.v., desde años sustituida por heparina de bajo peso molecular. Las fístulas duodenales se presentan entre el 5 y el 20% en derivaciones duodeno-vesicales frente al 5-8% en derivaciones duodeno-entéricas<sup>48</sup>, correspondiendo al 8,6% en nuestra serie, donde todas las fístulas se localizaron en el cierre lateral del duodeno, no en la anastomosis propiamente dicha.

Cuando se utiliza la doble terapia tacrolimus + MMF, la incidencia de rechazo agudo es del 27%<sup>49</sup>, perdiéndose al año la función del injerto pancreático en el 20% de los pacientes que presentan rechazo agudo<sup>50</sup>. En nuestra serie, 19 (10,9%) pacientes presentaron rechazo agudo, perdiéndose un total de 13 injertos pancreáticos por rechazo (agudo en 6 y crónico en 7).

Los pacientes con TPRS tienen un riesgo de mortalidad 2,8 veces menor que los que permanecen en lista de espera de trasplante (mortalidad del 31% en lista de espera frente a 12% en trasplantados)<sup>51</sup>. Cuando el injerto pancreático se mantiene funcionando al cabo del año del trasplante, la supervivencia del paciente a 5 años es mayor del 90% en todas las categorías (TPRS, TPDR, TPA).

En la serie de 1.000 TPRS de la Universidad de Wisconsin, la supervivencia del paciente a 5 años es del 89% y las causas más frecuentes de fallecimiento son cardiopulmonares (7,2%),

infecciosas (3,4%), cerebrovasculares (1,8%), fallo renal (1,5%) y tumores (1,3%)<sup>52</sup>. El factor de riesgo más importante sobre la mortalidad es la pérdida del injerto por el consiguiente retorno al tratamiento insulínico<sup>53</sup>. La supervivencia a 5 años de nuestros pacientes con TPRS ha sido del 92,4%, siendo las causas más frecuentes de mortalidad las infecciosas y las cardiovasculares.

Según el Registro Internacional de Trasplante de Páncreas (IPTR), en relación al TPRS durante el periodo 2008-2009, la supervivencia del injerto renal a 5 años es del 81% y la del páncreas, del 73%<sup>5</sup>. Las supervivencias actuariales del injerto pancreático de nuestra serie de TPRS, a 1, 3 y 5 años, son del 81,6, del 77,9 y del 72,3, respectivamente. En el IPTR también se observa que, durante el periodo 2008-2009, el TPRS es el que presenta mayor supervivencia del injerto a 5 años: 73% en TPRS, 64% en TPDR y 53% en TPA, habiéndose señalado una serie de factores favorecedores de una mayor supervivencia del injerto a 5 años en TPRS: ausencia de diálisis pretrasplante, nivel < 20% del panel de anticuerpos reactivos, donantes jóvenes, tiempo corto de isquemia y ausencia de rechazo agudo durante el primer año<sup>5</sup>.

A lo largo del seguimiento, al igual que otros autores han observado<sup>54</sup>, las intervenciones más frecuentemente realizadas en nuestros pacientes (46 intervenciones en total) han sido: reconversión de derivación duodeno-vesical a duodeno-entérica por complicaciones urológicas (infecciones, cálculos vesicales) o pancreatitis por reflujo, relaparotomía por obstrucción intestinal, colecistectomía, litotricia vesical, amputaciones distales, eventroplastia y herniorrafias.

En el análisis multivariable hemos observado que la infección pulmonar ha constituido un factor de riesgo de mortalidad, mientras que, como han señalado otros equipos de trasplante, la trombosis venosa o arterial<sup>54</sup>, el rechazo agudo<sup>54</sup> y la infección intraabdominal<sup>54</sup> se han confirmado como factores de riesgo de pérdida del injerto.

Como conclusión, en nuestros 21 años de experiencia en trasplante pancreático-renal simultáneo, la morbilidad y la supervivencia del paciente y del injerto a 5 años son similares a las referidas en los registros internacionales de trasplante pancreático.

## Autoría

Carlos Jiménez-Romero: diseño del estudio; redacción del artículo; revisión crítica y aprobación de la revisión final.

Alberto Marcacuzco Quinto: diseño del estudio y adquisición y recogida de datos.

Alejandro Manrique: análisis e interpretación de resultados; revisión crítica y aprobación de la revisión final.

Iago Justo: revisión crítica y aprobación de la revisión final; diseño del estudio.

Jorge Calvo: adquisición y recogida de datos; análisis e interpretación de resultados.

Félix Cambra Molero: adquisición y recogida de datos y análisis e interpretación de datos. Óscar Caso: adquisición y recogida de datos; análisis e interpretación de resultados. Álvaro García-Sesma: adquisición y recogida de datos; análisis e interpretación de resultados.

Enrique Moreno González: diseño del estudio; revisión crítica y aprobación de la revisión final.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Lipshutz GS, Wilkinson AH. Pancreas-kidney and pancreas transplantation for the treatment of diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;37:1015-38.
- White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. *Lancet.* 2009;373:1808-17.
- Margreiter C, Resch T, Oberhuber R, Aigner F, Maier F, Sucher R, et al. Combined pancreas-kidney transplantation for patients with end-stage nephropathy caused by type 2 diabetes mellitus. *Transplantation.* 2013;95:1030-6.
- Ciancio G, Burke GW. Type 2 diabetes: Is pancreas transplantation an option? *Curr Diab Rep.* 2014;14:542.
- Gruessner AC, Gruessner RWG. Long-term outcome after pancreas transplantation: A registry analysis. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016;21:377-85.
- Gaber AO, Oxley D, Karas J, Cardoso S, Hathaway D, Shokouh-Amiri MH, et al. Changes in gastric emptying in recipients of successful combined pancreas-kidney transplants. *Dig Dis.* 1991;9:437-43.
- Gaber A, el-Gebely S, Sugathan P, Elmer DS, Hathaway DK, McCully RB, et al. Early improvement in cardiac function occurs for pancreas-kidney but not diabetic kidney-alone transplant recipients. *Transplantation.* 1995;59:1105-12.
- Morrissey PE, Shaffer D, Monaco AP, Conway P, Madras PN. Peripheral vascular disease after kidney-pancreas transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. *Arch Surg.* 1997;132:358-61.
- Larsen JL, Ratanasuwan T, Burkman T, Lynch T, Erickson J, Colling C, et al. Carotid intima-media thickness decreases after pancreas transplantation. *Transplantation.* 2002;73:936-40.
- Coppelli A, Giannarelli R, Mariotti R, Rondinini L, Fossati N, Vistoli F, et al. Pancreas transplant alone determines early improvement of cardiovascular risk factors and cardiac function in type 1 diabetic patients. *Transplantation.* 2003;76:974-6.
- Beisenbach G, Konigsgrainer A, Gross C, Margreiter R. Progression of macrovascular diseases is reduced in type diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transpl Int.* 2005;18:1054-60.
- 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;18:619-22.
- Salonia A, d'Addio F, Gremizzi C, Briganti A, Dehò F, Caldara R, et al. Kidney-pancreas transplantation is associated with near-normal sexual function in uremic type 1 diabetic patients. *Transplantation.* 2011;92:802-8.
- Fioretto P, Maurer M. Reversal of diabetic nephropathy: Lessons from pancreas transplantation. *J Nephrol.* 2012;25:13-8.
- Fiorina P, Vezzulli P, Bassi R, Gremizzi C, Falautano M, d'Addio F, et al. Near normalization of metabolic and functional features of the central nervous system in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease after kidney-pancreas transplantation. *Diabetes Care.* 2012;35:367-74.
- Khairoun M, Koning EJP, van der Berg BM, Schaapherder AFM, Mallat MJK, Rotmans JI, et al. Microvascular damage in type 1 diabetic patients is reversed in the first year after



- simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13:1272-81.
17. Matas AJ. Long-term quality of life after kidney and simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transpl.* 1998;12:233-42.
  18. 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.
  19. Kandaswamy R, Skeans MA, Gustafson SK, Carrico RJ, Tyler KH, Israni AK, et al. *Am J Transplant.* 2015;15 Suppl 2:1-20.
  20. Jiménez C, Manrique A, Cambra F, Moreno E. Trasplante de páncreas. En: Cuervas-Mons V, editor. *Introducción al trasplante de órganos tejidos* Madrid: Tile Von S.L.; 2009. p. 341-68.
  21. Reddy KS, Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Alloway R, Egidi MF, Gaber AO. Surgical complications after pancreas transplantation with portal-enteric drainage. *J Am Coll Surg.* 1999;189:305-13.
  22. Fridell JA, Rogers J, Stratta RJ. The pancreas allograft donor: Current status, controversies, and challenges for the future. *Clin Transplant.* 2010;24:433-9.
  23. 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 non-operative risk factor analysis. *J Am Coll Surg.* 1996;182:285-316.
  24. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Technical failures after pancreas transplants: Why grafts fail and the risk factors — A multivariate analysis. *Transplantation.* 2004;78:1188-92.
  25. Deboudt C, Branchereau J, Luyckx F, Rigaud J, Glemain P, Blancho G, et al. Pancreas transplantation and venous thrombosis: Multivariate analysis of risk factors. *Prog Urol.* 2012;22:402-7.
  26. Jiménez C, Moreno E, Andrés A, Morales JM, León M, Lumbreras C, et al. Indicaciones y manejo perioperatorio del trasplante de páncreas. En: Jiménez C, Riaño D, Moreno E, Jabbour N, editores. *Avances en trasplante de órganos abdominales* Madrid: Cuadecon, edit.; 1997. p. 427-40.
  27. Bowman DL, Atishuler J, Weaver DW. Hyperamylasemia: A result of intracranial bleeding. *Surgery.* 1983;94:318-23.
  28. Hesse UJ, Sutherland DE. Influence of serum amylase and plasma glucose levels in pancreas cadaver donors on graft function in recipients. *Diabetes.* 1989;38:1-3.
  29. Ablorsu E, Ghazanfar A, Mehra S, Campbell B, Riad H, Pararajasingam R, et al. Outcome of pancreas transplantation in recipient older than 50 years: A single centre experience. *Transplantation.* 2008;86:1511-4.
  30. Laurence JM, Marquez MA, Seal JB, Sapisochin G, Bazerbachi F, Selzner M, et al. The effect of recipient age on outcome after pancreas transplantation. *Transplantation.* 2015;99:e13-4.
  31. Sampaio MS, Reddy PN, Kuo HT, Poonmmipanit N, Cho YW, Shah T, et al. Obesity was associated with inferior outcomes in simultaneous pancreas kidney transplant. *Transplantation.* 2010;89:1117-25.
  32. Bédar B, Niclauss N, Jannot AS, Andreas A, Toso C, Morel P, et al. Impact of recipient body mass index on short-term and long-term survival of pancreatic grafts. *Transplantation.* 2015;99:94-9.
  33. Nakache R, Weinbroum A, Breitman I, Merhav H, Omi-Wasserlauf R, Klausner J. Surgical risks of pancreas transplantation: The influence of pretransplant management with peritoneal dialysis. *Transplant Proc.* 2001;33:2947.
  34. Malaise J, Squifflet JP, van Ophem D, EUROSPK Study Group. Influence of the type of renal replacement on peritonitis rate after simultaneous pancreas kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2002;34:2823.
  35. Jiménez C, Manrique A, Morales JM, Andrés A, Ortuño T, Abradelo M, et al. Influence of dialysis modality on complications and patient and graft survival after pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40:2999-3000.
  36. Manrique A, Jiménez C, Herrero ML, Meneu JC, Abradelo M, Moreno A, et al. Pancreas preservation with the University of Wisconsin versus Celsior solutions. *Transplant Proc.* 2006;38:2582-4.
  37. Jiménez C, Manrique A, Meneu JC, Cambra F, Andrés A, Morales JM, et al. Comparative study of bladder versus enteric drainage in pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:2466-8.
  38. Boggi U, Amorese G, Marchetti P. Surgical techniques for pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15:102-11.
  39. Lumbreras C, Fernández I, Velosa J, Munn S, Sterioff S, Paya CV. Infectious complications following pancreatic transplantation: Incidence, microbiological and clinical characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis.* 1995;20:514-20.
  40. Smets YF, van der Pijl JW, van Dissel JT, Ringers J, de Fijter JW, Lemkes HH. Infectious disease complications of simultaneous pancreas kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:764-71.
  41. Everett JE, Wahoff DC, Statz C, Gillingham KJ, Gruessner A, Gruessner RW, et al. Characterization and impact of wound infection after pancreas transplantation. *Arch Surg.* 1994;129:1310-7.
  42. Gruessner RW, Sutherland DE, Troppmann C, Benedetti E, Hakim N, Dunn DL, et al. The surgical risk of pancreas transplantation in the cyclosporine era: An overview. *J Am Coll Surg.* 1997;185:128-44.
  43. Herrero-Martínez JM, Lumbreras C, Manrique A, San-Juan R, García-Reyne A, López-Medrano F, et al. Epidemiology, risk factors and impact on long-term pancreatic function of infection following pancreas-kidney transplantation. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:1132-9.
  44. Douzdjian V, Abecassis M, Cooper JL, Smith JL, Corry J. Incidence, management and significance of surgical complications after pancreas transplantation. *Surg Gynecol Obstet.* 1993;177:451-6.
  45. Grewal HP, Garland L, Novak K, Gaber L, Tolley EA, Gaber O. Risk factors for postimplantation pancreatitis and pancreatic thrombosis in pancreas transplant recipients. *Transplantation.* 1993;56:609-12.
  46. Stratta RJ, Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Reddy KS, Egidi MF, Grewal HP. Allograft pancreatotomy after pancreas transplantation with systemic bladder versus portal-enteric drainage. *Clin Transplant.* 1999;13:465-72.
  47. Manrique A, Jiménez C, López RM, Cambra F, Morales JM, Andrés A, et al. Relaparotomy after pancreas transplantation: Causes and outcome. *Transplant Proc.* 2009;41:2472-5.
  48. El-Hennawy H, Stratta RJ, Smith F. Exocrine drainage in vascularized pancreas transplantation in the new millennium. *World J Transplant.* 2016;6:255-71.
  49. Gruessner AC, Sutherland DER. Analysis of United States (US) and non-US pancreas transplant reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of October 2001. En: Cecka JM, Terasaki PI, editores. *Clinical Transplants 2001 Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 2002.* p. 41-72.
  50. 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;13:2945-55.
  51. Van Dellen D, Worthington J, Mitu-Pretorian OM, Ghazanfar A, Forgacs B, Pararajasingam R, et al. Mortality in diabetes:

- Pancreas transplantation is associated with significant survival benefit. *Nephron Dial Transplant*. 2013;28:1315-22.
52. 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;250:618-30.
  53. Gruessner RWG, Sutherland DER, Gruessner A. Mortality assessment for pancreas transplant. *Am J Transplant*. 2004;4:2018-26.
  54. Stratta RJ, Sudan R, Sudan D. Long-term outcomes in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients. *Transplant Proc*. 1998;30:1564-5.