

Curso 2011/12
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/22
I.S.B.N.: 978-84-15910-18-3

ANTONIO I. MARTÍN MALAGÓN

**Trasplante simultáneo de páncreas-riñón
en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1
con uremia: resultados tras 5 años de experiencia**

Director
ANTONIO ALARCÓ HERNÁNDEZ



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Antonio Alarcó Hernández por haber depositado su confianza en mí para la realización de este trabajo y haberme permitido formar parte de un proyecto tan ilusionante como este.
- Al Dr. Jose Manuel González Posada por su colaboración desinteresada en la elaboración y corrección de este trabajo.
- Al Dr. H. W. Sollinger y L. Fernández Cruz por su valiosa colaboración en la puesta en marcha de este programa de trasplante.
- A mi familia y en especial a mis padres, que han sido la principal fuente de motivación y de apoyo para poder sacar este proyecto adelante.
- Al todo el equipo de Trasplante Reno-Pancreático del Hospital Universitario de Canarias sin el cual la realización de esta tesis doctoral nunca hubiera sido posible.
- A mi amigo Iván Arteaga, cuyo espíritu investigador ha sido para mí siempre un ejemplo a seguir.
- A Alejandro por su colaboración desinteresada en la elaboración del método estadístico de este trabajo.

INDICE

INTRODUCCION.....9

- *LA DIABETES MELLITUS: UN PROBLEMA SANITARIO Y SOCIO-ECONOMICO*
- *INICIOS Y EVOLUCION HISTORICA DEL TRASPLANTE DE PANCREAS: DESDE EL FRACASO AL “GOLD ESTÁNDAR”*
- *DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL TERMINAL EN CANARIAS.*
- *TRATAMIENTO DE SUSTITUCIÓN RENAL EN CANARIAS.*
- *JUSTIFICACION DE UN PROGRAMA DE TRASPLANTE SIMULTANEO DE PANCREAS-RIÑON EN LA COMUNIDAD CANARIA.*

OBJETIVOS.....29

MATERIAL Y METODOS.....32

- *POBLACION A ESTUDIO*
- *METODOLOGIA*
- *CONSIDERACIONES Y DEFINICION DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS*
- *SELECCIÓN DE DONANTES*
- *CARACTERISTICAS DE LOS DONANTES*
- *SELECCIÓN DE RECEPTORES*
- *CARACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES*
- *EXTRACCION Y CONSERVACION DEL PANCREAS*
- *CIRUGIA DE BANCO DEL INJERTO PANCREATICO*
- *IMPLANTE DEL INJERTO PANCREATICO*
- *PROFILAXIS ANTIBIOTICA*
- *PROFILAXIS ANTITROMBOTICA*

- *REGIMEN DE INMUNOSUPRESION*
- *ANALISIS ESTADISTICO*

RESULTADOS.....62

- *SUPERVIVENCIA DE PACIENTES E INJERTOS*
 - ❖ SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES
 - ❖ CAUSAS DE MORTALIDAD DE LOS PACIENTES
 - ❖ SUPERVIVENCIA DEL INJERTO PANCREATICO
 - ❖ CAUSAS DE PERDIDA DEL INJERTO PANCREATICO
 - ❖ SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL
 - ❖ CAUSAS DE PERDIDA DEL INJERTO RENAL
- *COMPLICACIONES TECNICAS*
 - ❖ COMPLICACIONES TECNICAS DEL INJERTO PANCREATICO
 - ❖ COMPLICACIONES TECNICAS DEL INJERTO RENAL
 - ❖ COMPLICACIONES QUIRURGICAS NO RELACIONADAS CON LOS INJERTOS
 - ❖ RELAPAROTOMIAS RELACIONADAS CON LAS COMPLICACIONES TECNICAS DE LOS INJERTOS
- *COMPLICACIONES INMUNOLOGICAS*
 - ❖ RECHAZO
 - ❖ TOXICIDAD POR INMUNOSUPRESORES
- *COMPLICACIONES INFECCIOSAS*
- *FACTORES DE RIESGO SOBRE LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES*
 - ❖ INFLUENCIA DE LAS VARIABLES DEL DONANTE-RECEPTOR EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES
 - ❖ INFLUENCIA DE LAS COMPLICACIONES POSTRASPLANTE EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES
 - ❖ INFLUENCIA DE LA PERDIDA DE INJERTOS EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES
- *FACTORES DE RIESGO SOBRE LA SUPERVIVENCIA DEL PANCREAS*

- ❖ INFLUENCIA DE LAS VARIABLES DEL DONANTE-RECEPTOR EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO PANCREATICO
- ❖ INFLUENCIA DE LAS COMPLICACIONES POSTRASPLANTE EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO PANCREATICO
- *FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES TECNICAS DEL PANCREAS*
- *EVOLUCION A LARGO PLAZO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIO-VASCULAR*
 - ❖ CREATININA
 - ❖ GLUCEMIA BASAL EN AYUNAS
 - ❖ PEPTIDO C
 - ❖ HEMOGLOBINA GLICOSILADA
 - ❖ COLESTEROL TOTAL
 - ❖ TRIGLICERIDOS
 - ❖ CONSUMO DE ESTATINAS
 - ❖ HIPERTENSION ARTERIAL
 - ❖ CONSUMO DE FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS
 - ❖ TENSION ARTERIAL DIASTOLICA Y SISTOLICA

DISCUSION.....139

CONCLUSIONES.....174

BIBLIOGRAFIA.....177

ABREVIATURAS.....192

INTRODUCCION

LA DIABETES MELLITUS: UN PROBLEMA SANITARIO Y SOCIO-ECONOMICO.

La diabetes méllitus (DM) es una enfermedad crónica caracterizada por una serie de trastornos metabólicos que afectan a diferentes órganos y tejidos, el síntoma guía de esta enfermedad es la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre y la Asociación Americana de Diabetes (1) la define como la presencia de una glucemia en sangre tras 8 horas de ayunas mayor a 126 mg/dl o una glucemia mayor a 200 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa (75 gr disueltos en agua). Existen varios tipos de DM pero podemos distinguir dos formas principales: la DM tipo 1 y la tipo 2.

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

La DM tipo 2 se produce por un defecto en la secreción y en la acción de la insulina. Representa aproximadamente el 90% de los casos de diabetes, siendo el tipo que se observa con mayor frecuencia en la práctica clínica. Se estima que en la mitad de los casos su diagnóstico es tardío ya que cuando se detecta muchos pacientes presentan complicaciones micro y macrovasculares. Se observa con mayor frecuencia en los adultos aunque puede verse a cualquier edad. La prevalencia de esta patología ha aumentado en los últimos años debido al envejecimiento de la población, la reducción de la mortalidad por las complicaciones crónicas asociadas y el aumento del sedentarismo y la obesidad en la población general, esta última constituye el mayor

factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad debido a que se asocia de forma marcada con la resistencia periférica a la insulina. En la DM tipo 2 se observa un fuerte componente genético, viéndose en algunas familias defectos en algunos genes (glucocinasas y factores de transcripción importantes en la regulación genética).

Hablar de diabetes es referirse a un grave problema de salud pública y una de las mayores causas de preocupación de médicos, enfermos y en general de cualquiera que tenga responsabilidades en el mundo sanitario. Actualmente hay unos 190 millones de diabéticos en el mundo con unas previsiones de alcanzar los 330 millones en el 2025 y es causa de 3,2 millones de muertes al año, es decir 6 muertes cada minuto (2). Hay unos 2 millones de afectados sólo en España, entre el 5% y el 6% de la población (2). Es la principal causa de ceguera en los países desarrollados y de insuficiencia renal crónica en el mundo, constituye la etiología de insuficiencia renal con mayor aumento proporcional en las últimas décadas y las previsiones contemplan un mayor crecimiento en los próximos años. Quienes la padecen tienen una probabilidad muy aumentada de padecer complicaciones vasculares mortales (2) como el infarto agudo de miocardio (IAM) o accidentes cerebro-vasculares (ACV), así como de sufrir amputaciones (entre 15 y 40 veces más que la población general hasta afectar al 25% de los diabéticos).

Especial repercusión en la salud del paciente diabético tiene el desarrollo de nefropatía diabética que se asocia a un gran incremento de la morbilidad y mortalidad prematura. La incidencia de nefropatía en los pacientes con DM tipo 1 está en torno al 20-35% y existe controversia sobre la disminución de su prevalencia a pesar de la mejora del control metabólico de los diabéticos en las últimas décadas. El grupo de pacientes con nefropatía diabética que desarrollen insuficiencia renal y precisen diálisis presentarán una supervivencia a los 5 años inferior al 50% (36) por lo que en los últimos años se

han hecho muchos esfuerzos en la prevención y tratamiento de esta situación clínica, el trasplante simultáneo de páncreas-riñón (TSPR) ha sido una de estas estrategias terapéuticas.

Como es lógico, las repercusiones económicas de esta epidemia del siglo XXI son igualmente impresionantes. Se estima que entre el 6,3% y el 7,4% del gasto sanitario español se dedica a esta enfermedad (porcentajes similares a los de los países de nuestro entorno) y que al año consume entre 2.400 y 2.675 millones de euros (2). Los pacientes con diabetes tienen una probabilidad de ingreso hospitalario triple que el resto de la población y el coste por enfermo y año fue en el año 2003 de 1.289-1.476 euros, frente a los 865 euros del paciente no diabético (2).

Los estándares modernos del tratamiento de la diabetes tipo 1 quedaron establecidos tras la publicación del DCCT (Diabetes Control and Complications Trial Research Group) en 1993. En este trabajo quedó perfectamente establecido que el tratamiento insulínico intensivo de estos pacientes conlleva ventajas evidentes sobre el convencional, al tiempo que se apuntó la indicación del trasplante de páncreas como la mejor opción terapéutica en determinados pacientes seleccionados. Cuando el trasplante tiene éxito se consigue un mejor control y evolución de los niveles de hemoglobina glicosilada, la nefropatía, la polineuropatía, las complicaciones vasculares y la calidad de vida. Estas evidencias no han hecho sino consolidarse a lo largo de los años noventa, a medida que las mejoras tanto en la técnica quirúrgica como en la inmunosupresión han ido mejorando los resultados.

INICIOS Y EVOLUCION HISTORICA DEL TRASPLANTE DE PANCREAS: DESDE EL FRACASO AL “GOLD STANDARD”.

El primer trasplante de páncreas fue realizado por William Kelly y Richard Lillehei el 17 de diciembre de 1966 en la Universidad de Minnesota (3), consistió en un trasplante simultáneo de un segmento pancreático con el conducto de wirsung ligado junto a un injerto renal, el paciente sufrió múltiples complicaciones pero se mantuvo independiente de insulina durante 6 días. A este primer trasplante lo siguieron 13 más realizados por Lillehei con diferentes variaciones técnicas con objeto de disminuir las complicaciones técnicas, así 5 de ellos fueron injertos completos duodeno-pancreáticos con el duodeno abocado a la piel, los 7 siguientes con drenaje exocrino entérico a través de una duodeno-yeyunostomía y el último con un drenaje exocrino mediante una anastomosis de la papila del injerto al yeyuno del receptor. De estos 14 casos los 11 primeros fueron TSPR mientras que los tres últimos fueron trasplantes secuenciales de páncreas en pacientes no urémicos que habían recibido un trasplante renal previo (TSPDTR). Esta experiencia inicial no fue muy alentadora ya que todos los TSPR fracasaron por complicaciones técnicas o por muerte del paciente con injerto funcionante, sin embargo uno de ellos llegó a estar hasta un año sin recibir tratamiento con insulina, por otro lado los 3 trasplantes secuenciales se perdieron por rechazo en los 3 primeros meses (4). En esta primera época del trasplante también destaca el trabajo de Gliedman et al (5) que publicó una serie de TSPR con injertos pancreáticos segmentarios con drenaje exocrino al uréter de los cuales un paciente se mantuvo independiente de insulina durante 5 años.

Todos los esfuerzos realizados en este periodo fallaron debido a la alta tasa de complicaciones técnicas e inmunológicas consecuencia de a una inmunosupresión inadecuada basada únicamente en el tratamiento con azatioprina y prednisona y a una técnica de conservación de órganos y quirúrgica muy precaria. Esto llevo a que en 1980 The International Pancreas Transplant Registry (IPTR) fundado por el Dr. Sutherland publicara una supervivencia al año de solo el 21% de los injertos pancreáticos y el 67% de los pacientes, siendo muy cuestionado el beneficio clínico de esta técnica para los enfermos. A pesar de esto, la serie de Lillehei dejo enseñanzas que han persistido hasta la actualidad como es el mayor riesgo de rechazo de los trasplantes secuenciales y aislados de páncreas frente a los TSPR y que la mayor fuente de complicaciones técnicas en este trasplante proviene del segmento duodenal del injerto y la trombosis vascular.

A partir de los años 80 una serie de cambios en la técnica quirúrgica y en la inmunosupresión influyeron muy positivamente en el desarrollo del trasplante de páncreas. En 1983 el profesor H.W. Sollinger publicó una variación de la técnica quirúrgica consistente en el drenaje exocrino del páncreas a la vejiga urinaria mediante una duodenocistostomía (6,7), esta variación fue rápida y ampliamente aceptada y se abandonaron los trasplantes segmentarios de páncreas con wirsung obliterado o drenando libre a la cavidad abdominal, optándose de forma mayoritaria por el trasplante completo duodeno-pancreático con drenaje vesical. Este cambio provocó una disminución importante de las complicaciones técnicas postquirúrgicas y además permitió un excelente método para la detección precoz del rechazo pancreático mediante la monitorización de los niveles de amilasa en orina. También se introdujo en

esta época la técnica de anastomosis arterial mediante interposición de un injerto en “y” de iliaca del donante lo cual facilitaba mucho la reconstrucción vascular en el implante.

En 1986 el IPTR publicó una clara ventaja de supervivencia del TSPR frente al TSPDTR y al trasplante aislado de páncreas en diabéticos no urémicos sobre todo en el subgrupo de pacientes mas jóvenes, a partir de aquí esta modalidad de trasplante se ha ido imponiendo por sus mejores resultados en cuanto a supervivencia de los injertos aunque también se continuó con las otras modalidades, sobre todo en Estados Unidos (EEUU).

A partir de 1987 se produjeron mejoras importantes en la técnica de conservación de los órganos y en la extracción multiorgánica, así se introdujo la solución de Wisconsin para la preservación del páncreas (8) y se desarrolló la técnica de extracción simultánea del hígado y páncreas (9), lo cual contribuyó a obtener unos injertos de mayor calidad. Al mismo tiempo se desarrollaron dos nuevos fármacos inmunosupresores, la ciclosporina A y el anticuerpo monoclonal muromonab-CD3, que contribuyeron a la disminución de la pérdida de injertos pancreáticos por rechazo refractario, se pasó por tanto a una inmunosupresión basada en una cuádruple terapia con prednisona, azatioprina, ciclosporina A e inducción con globulina antitimocítica, y la utilización del muromonab-CD3 mejoró los resultados en el tratamiento de los rechazos.

Durante esta década y principios de los 90 comenzaron también a identificarse los factores de riesgo del donante y receptor (10,11) que podían influir en los resultados del trasplante, esto permitió una selección más adecuada de ambos disminuyendo las tasas de complicaciones técnicas y aumentando la supervivencia de los injertos y pacientes. Estos estudios constituyen la base de los protocolos actuales de selección de receptores y donantes.

Sin embargo a pesar de los grandes progresos realizados hasta principios de los años 90 los resultados a largo plazo del trasplante pancreático dejaban mucho que desear debido fundamentalmente a una alta tasa de rechazos (hasta el 75%) y a las frecuentes complicaciones urológicas a largo plazo asociadas al drenaje exocrino vesical (12), principalmente infecciones urinarias de repetición y acidosis metabólica por pérdida de bicarbonato, que obligaban a reconvertir a un 10-50% de estos pacientes a drenaje exocrino entérico.

La aparición a partir de 1994 de dos nuevos inmunosupresores, el tacrólimus y el micofenolato mofetil (MMF), dio un impulso definitivo al trasplante de páncreas, observándose rápidamente una disminución tanto en las complicaciones técnicas como en los episodios de rechazo (13,14), comenzando a publicarse series de pacientes con injertos funcionantes durante mas de diez años (15,14,30). Esto permitió conocer los efectos beneficiosos del trasplante de páncreas en la evolución de las complicaciones crónicas de la diabetes y su efecto protector sobre el trasplante renal (16,17). A su vez la disminución de las complicaciones técnicas con los nuevos inmunosupresores permitió volver a los orígenes y de nuevo se estandarizó el drenaje exocrino entérico, ahora mucho más seguro, que evitaba las incómodas complicaciones urológicas del drenaje vesical (14).

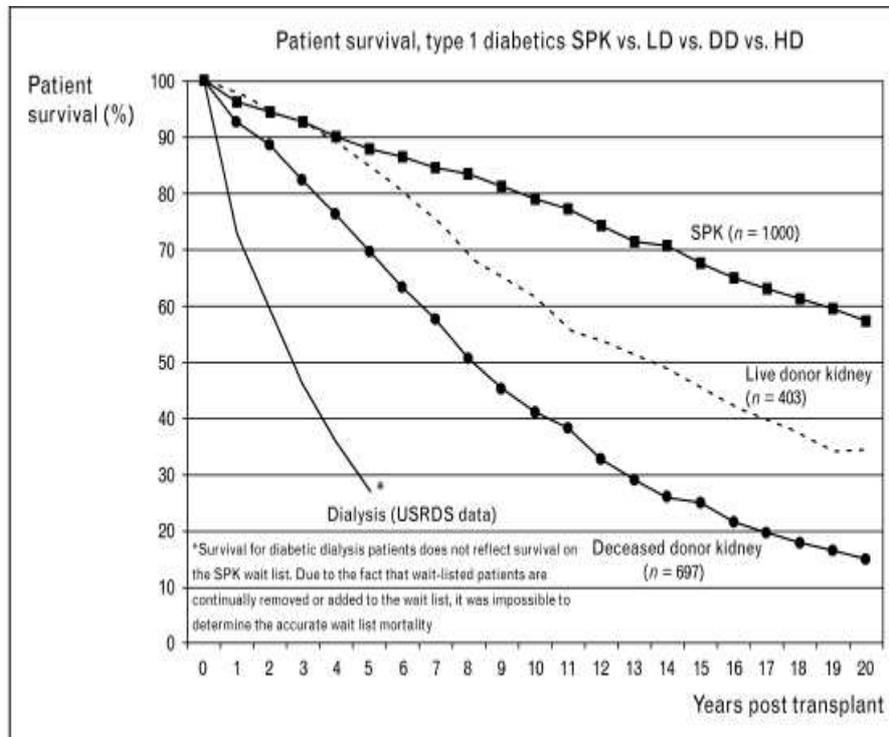
Aunque las complicaciones técnicas y el rechazo continúan siendo altos en comparación con otros trasplantes de órganos sólidos, la gran mejoría de los resultados a corto y largo plazo permitió comparar los resultados del TSPR con otras modalidades de tratamiento de la nefropatía diabética como son la diálisis, el trasplante renal de donante cadáver y el trasplante renal de donante vivo. Se confirmó la superioridad del TSPR (18,19,20,21,22,23) al tener un efecto protector sobre el riñón trasplantado y

proporcionar una mejor supervivencia del paciente al corregir los principales factores de riesgo cardiovascular asociados a la DM que sufren estos enfermos (TABLA 1) . Por último al alcanzarse una mayor supervivencia y una menor tasa de complicaciones también pudieron realizarse estudios de calidad de vida que pusieron de manifiesto que esta modalidad de trasplante no solo prolonga la supervivencia de los pacientes sino que lo hace cambiando drásticamente la calidad y modo de vida de los mismos, superando los resultados obtenidos en los pacientes sometidos a diálisis o trasplante renal aislado (87,88). Esta mejora ocurre sobre todo en aquellos que conservaban a largo plazo la función de ambos injertos y en menor medida en los que conservan solo la función del injerto pancreático (30).

El TSPR se ha convertido por tanto en el tratamiento de elección de los pacientes diabéticos tipo 1 con insuficiencia renal terminal siempre que no presenten factores de riesgo, esto es debido a que los beneficios a largo plazo sobrepasan con mucho la morbi-mortalidad de la intervención y las complicaciones de una inmunosupresión mantenida a largo plazo. Por otro lado nuevas estrategias de tratamiento están surgiendo como el trasplante secuencial de páncreas tras trasplante renal de donante vivo, no existiendo en la actualidad evidencia de que técnica tendrá mejores resultados a largo plazo.

Como ya hemos comentado el injerto pancreático confiere un efecto protector sobre el injerto renal al aumentar la supervivencia y función de este último (24), por tanto también es una recomendación general que todo paciente diabético que haya sido trasplantado renal reciba un trasplante de páncreas secuencial con objeto de mejorar los resultados a largo plazo.

TABLA 1: SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO SEGÚN MODALIDAD DE TRATAMIENTO DE LA NEFROPATIA DIABETICA.



Sin embargo todavía queda camino por recorrer y la vieja idea de trasplantar a los pacientes diabéticos tipo 1 antes de que surjan las temibles complicaciones crónicas como la insuficiencia renal no ha podido afianzarse, esto es debido a que el trasplante de páncreas aislado tiene peores resultados a largo plazo y mas complicaciones que el TSPR, por tanto el beneficio de realizarlo a pacientes relativamente sanos y de los cuales muchos no desarrollaran complicaciones crónicas graves no es tan evidente como en los casos anteriormente comentados. El camino será mejorar los resultados de esta variante del trasplante pancreático e identificar de forma precoz que pacientes diabéticos tipo 1 evolucionaran hacia complicaciones crónicas severas.

DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL TERMINAL EN CANARIAS.

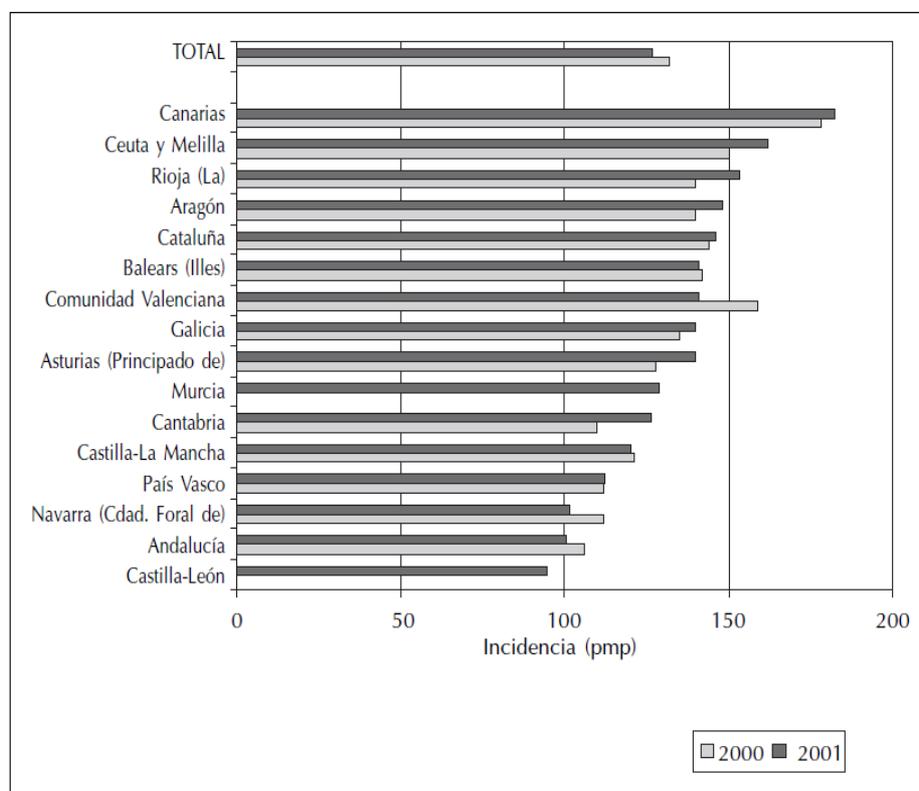
La elevada incidencia y prevalencia de pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) en las Islas Canarias (IC) es un hecho bien documentado desde hace más de una década, así el registro de pacientes en tratamiento renal sustitutivo del año 2001 de la Sociedad Española de Nefrología mostró una incidencia nacional media de 125-130 por millón de población (pmp) por año, mientras que Canarias comunicó una incidencia en torno a 180-185 pmp y año (25) (TABLA 2 Y 3).

TABLA 2: INCIDENCIA DE PACIENTES EN TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO EN EL AÑO 2001 POR COMUNIDADES AUTONOMAS.

| CCAA | Incidencia HD (pmp) | N | Incidencia DP (pmp) | N | Incidencia Tx (pmp) | N | Incidencia global (pmp) | Población |
|-----------------------|------------------------|-------|------------------------|-----|------------------------|----|----------------------------|------------|
| Andalucía | 91 | 663 | 10 | 71 | 0 | 0 | 101 | 7.291.223 |
| Aragón | 147 | 172 | 1 | 1 | 0 | 0 | 148 | 1.167.622 |
| Asturias (Principado) | 130 | 137 | 9 | 9 | 1 | 1 | 140 | 1.051.542 |
| Baleares (Illes) | 125 | 101 | 16 | 13 | 0 | 0 | 141 | 810.105 |
| Canarias | 157 | 272 | 26 | 45 | 0 | 0 | 183 | 1.736.758 |
| Cantabria | 76 | 40 | 38 | 20 | 13 | 7 | 127 | 529.589 |
| Castilla y León | 89 | 220 | 20 | 50 | 1 | 2 | 110 | 2.464.890 |
| Castilla-La Mancha | 105 | 181 | 13 | 22 | 2 | 4 | 120 | 1.721.618 |
| Cataluña | 133 | 825 | 12 | 76 | 1 | 7 | 146 | 6.219.521 |
| Ceuta y Melilla | 155 | 22 | 7 | 1 | 0 | 0 | 162 | 141.740 |
| Comunidad Valenciana | 128 | 522 | 12 | 51 | 1 | 3 | 141 | 4.093.657 |
| Galicia* | 105 | 239 | 34 | 76 | 1 | 2 | 140 | 2.268.370 |
| Murcia (Región de) | 104 | 119 | 24 | 27 | 1 | 1 | 129 | 1.140.150 |
| Navarra (Cdad. Foral) | 81 | 44 | 19 | 10 | 2 | 1 | 102 | 540.677 |
| País Vasco | 71 | 146 | 37 | 77 | 5 | 10 | 113 | 2.068.414 |
| Rioja (La) | 146 | 39 | 7 | 2 | 0 | 0 | 154 | 267.089 |
| Global | 111 | 3.742 | 16 | 551 | 1 | 38 | 128 | 33.512.965 |

*Galicia: incluye toda su población excepto 457.142 habitantes pertenecientes a un centro que no remitió datos

TABLA 3: COMPARACIÓN DE INCIDENCIAS DE INSUFICIENCIA RENAL EN TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO EN ESPAÑA POR CCAA EN 2001 FRENTE A 2000.



El análisis por enfermedad renal primaria entre Comunidades Autónomas (CCAA) demostraba que esta diferencia se debía a la elevada proporción de pacientes diabéticos que iniciaban diálisis en las IC. El resto de enfermedades renales primarias, aunque con variaciones entre CCAA, no tenía un impacto relevante en la incidencia total (26). La incidencia nacional media de enfermedad renal terminal por diabetes mellitus (ERT-DM) en el año 1996 se encontraba en la ventana de 20-30 pmp y año, mientras que en Canarias se triplicaban estos valores hasta 73 pmp año (26) (TABLA4). Esta gran incidencia de ERT-DM en Canarias justifica por si misma las grandes diferencias en incidencia de ERT con el resto de las CCAA de España.

TABLA 4: INCIDENCIA DE PACIENTES EN DIÁLISIS EN 1996 AGRUPADOS POR ETIOLOGIAS Y COMUNIDADES AUTONOMAS.

| | GNC | PN | ND | PQR | Vascular | Total |
|---------------|-----|----|----|-----|----------|-------|
| Andalucía | 10 | 8 | 13 | 5 | 7 | 86 |
| Canarias | 22 | 11 | 73 | 12 | 26 | 183 |
| Cataluña | 21 | 17 | 24 | 10 | 21 | 134 |
| C. Valenciana | 14 | 16 | 16 | 10 | 19 | 120 |
| País Vasco | 23 | 7 | 11 | 10 | 19 | 84 |
| Conjunto | 17 | 13 | 22 | 9 | 17 | 116 |

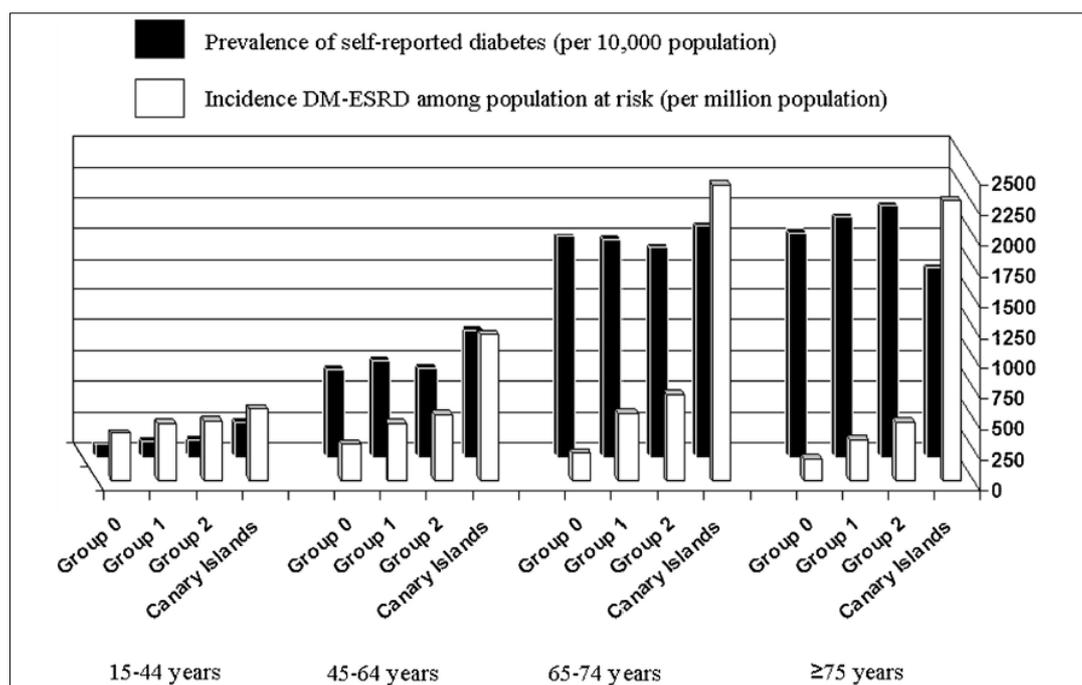
PQR: poliquistosis renal. ND: nefropatía diabética. PN: pielonefritis. GNC: glomerulonefritis crónica. Destaca la elevada incidencia de ND como causa de IRT en Canarias (73 pmp).

En principio se podría pensar que esta elevada incidencia de ERT-DM en Canarias podría deberse a una elevada prevalencia de DM en nuestra comunidad con respecto al resto, sin embargo en un estudio reciente basado en encuestas del Ministerio de Salud y Consumo en los años 2003 y 2006 (27) se puso de manifiesto una prevalencia de DM en España entre el 4-8% mientras que en Canarias estaba alrededor del 7% (28), por lo tanto la prevalencia de DM en Canarias no explica la alta incidencia de ERT-DM en nuestra comunidad. A pesar de esta similar prevalencia en cuanto a la DM en global, se han publicado incidencias de DM tipo 1 en Canarias para menores de 15 años de 23 casos por 100.000 hab/año, lo cual esta dentro de las tasas más altas de Europa junto con Finlandia y algunas islas mediterráneas (94).

Con el objetivo de aclarar este problema de salud Lorenzo et al (28) analizaron la incidencia de ERT-DM referida a la tasa de pacientes en riesgo, es decir, a los individuos diabéticos en la población general. Empleando el modelo de regresión de

Poisson, usando las encuestas de 2003 y 2006 (27) para dar robustez al modelo, y controlando por grupos de edad, observaron que un diabético en Canarias multiplicaba por un factor de 3,9 (I.C. 95%: 3,1-4,9) el riesgo de diálisis respecto al resto de CCAA de España, las diferencias entre otras CCAA eran de pequeña magnitud. De particular interés resulta que el grupo de edad mayor de 75 años era donde se observaron las diferencias más importantes, siendo la incidencia de ERT-DM siete veces superior en las IC que la media nacional (TABLA 5).

TABLA 5: INCIDENCIA DE ERT-DM EN RELACION A LA POBLACION EN RIESGO POR GRUPOS DE COMUNIDADES Y DE EDAD.



El análisis por grupos de edad nos proporcionó una información adicional relevante, uno de cada cuatro diabéticos (25%) en las IC eran menores de 45 años, mientras que en el resto de España este porcentaje se encontraba en una ventana del 8-12%, es decir, globalmente no hay mayor prevalencia de diabetes en Canarias, pero la DM si comienza

antes en nuestra CCAA probablemente por una mayor incidencia de DM tipo 1. En el otro extremo de edad, hallamos otra información de interés epidemiológico, en el grupo mayor de 75 años, la proporción de individuos diabéticos era significativamente menor en Canarias, dicho en otras palabras, en nuestra comunidad la DM se inicia antes, el tiempo de exposición a la enfermedad aumenta, y como consecuencia, se incrementa el riesgo de complicaciones crónicas y por tanto el número de desenlaces fatales, esto se hace evidente en los grupos de mayor edad con mayor tiempo de exposición a la enfermedad. El análisis combinado de datos nos ayuda a comprender la elevadísima tasa de ERT-DM cuando empleamos como denominador la población en riesgo, es decir, los diabéticos en la población general.

Aunque hemos dado un paso más hacia delante, las razones para justificar el precoz desarrollo de diabetes en las IC y la elevada morbilidad y mortalidad a largo plazo no están aclaradas aunque podrían estar relacionadas con factores genéticos y socio-sanitarios.

TRATAMIENTO DE SUSTITUCION RENAL EN LAS ISLAS CANARIAS.

Conociendo los datos anteriormente expuestos resulta fácil predecir que la principal causa de entrada en programa de tratamiento renal sustitutivo en Canarias es la nefropatía diabética y así quedó de manifiesto en el estudio publicado por Lorenzo et al en 2006 (29). En la TABLA 6 se muestra la incidencia anual de pacientes que precisan tratamiento renal sustitutivo en las IC divididos por patologías (29) presentando el 43% de los pacientes nefropatía diabética.

En cuanto a la modalidad de tratamiento de ERT en nuestra comunidad a finales del año 2003 el 47% de los pacientes habían sido tratados mediante trasplante renal, el 48% mediante hemodiálisis y el 5% mediante diálisis peritoneal (29). En la TABLA 7 puede verse la prevalencia de pacientes para cada modalidad de tratamiento entre los años 1999 y 2001 (29).

TABLA 6: INCIDENCIA ANUAL DE PACIENTES QUE PRECISAN TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO EN CANARIAS POR PATOLOGIAS Y AÑOS

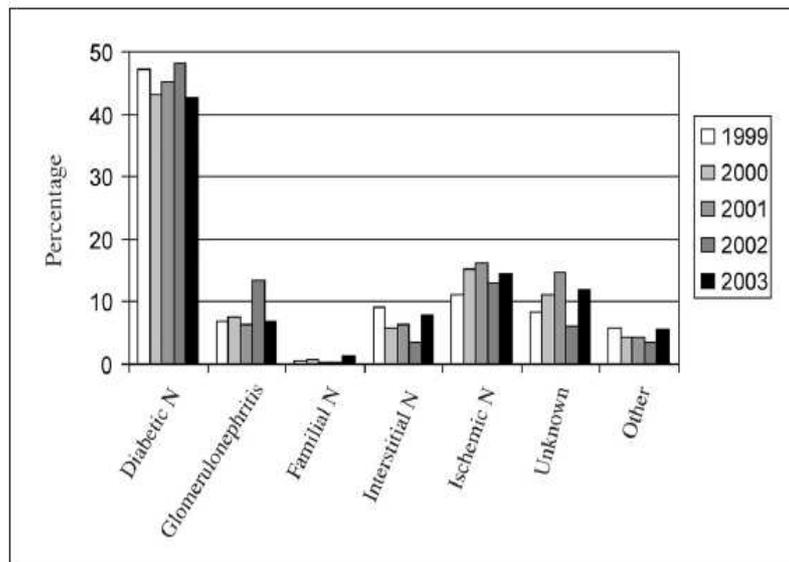
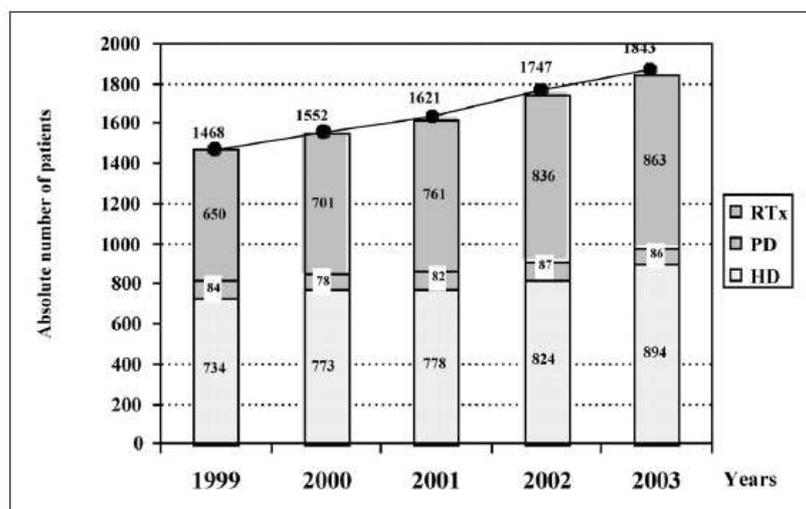


TABLA 7: PREVALENCIA PARA CADA MODALIDAD DE TRATAMIENTO POR AÑOS



El estudio de la supervivencia de los pacientes tratados mediante diálisis puso de manifiesto una supervivencia a los 12, 24, 36 y 48 meses del 88, 77, 66 y 57 % respectivamente (29), en el análisis multivariante se puso de manifiesto que la nefropatía diabética y la edad constituían los factores riesgo que se relacionaban con la mortalidad mientras se recibía tratamiento de diálisis (TABLA 8). La nefropatía diabética es por tanto un factor de riesgo de mortalidad muy importante para los pacientes en diálisis en Canarias, y no solo eso, si no que este estudio puso de manifiesto que aquellos pacientes trasplantados que tras perder el injerto renal volvían a programa de diálisis tenían una mortalidad superior a los que iniciaban tratamiento de diálisis “de novo” (HR 1.69; CI 95% 1.06-2.69; p=0.026) (29) (TABLA 9).

TABLA 8: ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE DE LOS PREDICTORES INDEPENDIENTES DE MORTALIDAD EN PROGRAMA DE DIÁLISIS.

| Variable | Univariate HR (CI 95%) | p | Multivariate HR (CI 95%) | p |
|---|---------------------------|--------|-----------------------------|--------|
| Age | 1.039 (1.030-1.048) | <0.001 | 1.040 (1.030-1.050) | <0.001 |
| Diabetic Nephropathy (presence vs absence) | 1.453 (1.179-1.791) | <0.001 | 1.472 (1.191-1.819) | <0.001 |
| Sex (female vs male) | 0.971 (0.784-1.203) | 0.789 | 0.881 (0.709-1.093) | 0.249 |
| Modality (PD vs HD) | 0.689 (0.455-1.042) | 0.078 | 0.751 (0.487-1.157) | 0.194 |
| Province (Las Palmas vs Tenerife) | 0.705 (0.570-0.872) | 0.001 | 0.927 (0.737-1.165) | 0.927 |

PD: Peritoneal dialysis; HD: Hemodialysis.

La supervivencia global de los pacientes trasplantados renales en Canarias a los 12, 24, 36 y 48 meses es 96, 93, 90 y 85% respectivamente, mientras que la supervivencia de los injertos en el mismo periodo es 86, 82, 79 y 79% respectivamente (29). El análisis

multivariante de los factores de riesgo de pérdida del injerto tras trasplante renal pone de manifiesto que la nefropatía diabética pretrasplante (TABLA 10) es en nuestra comunidad autónoma un factor muy importante para el fracaso del injerto (29).

TABLA 9: SUPERVIVENCIA AJUSTADA POR EDAD Y DIABETES ENTRE PACIENTES INCIDENTES EN PROGRAMA DE DIALISIS (ERSD INCIDENTS) Y PACIENTES QUE REINICIAN DIALISIS TRAS PERDER INJERTO RENAL (RTX FAILED).

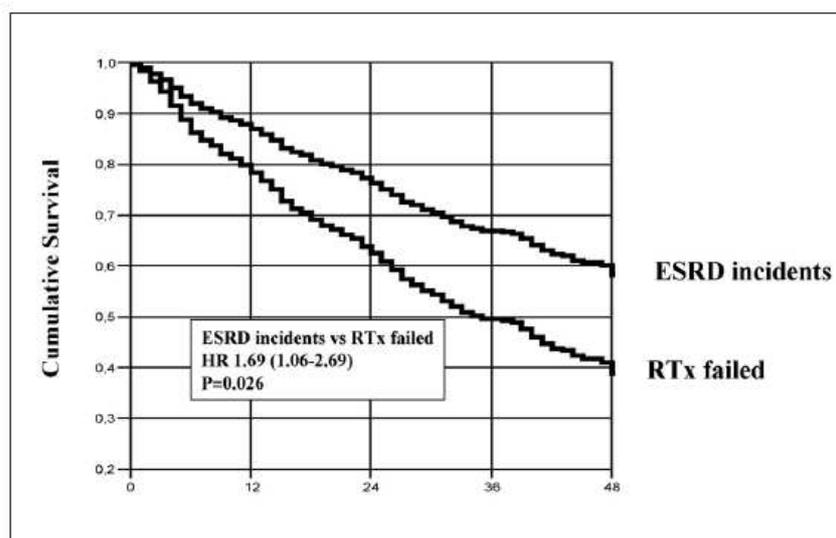


TABLA 10: ANALISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A PERDIDA DEL INJERTO TRAS TRASPLANTE RENAL EN LA COMUNIDAD CANARIA.

| Variable | Univariate analysis HR (CI 95%) | p | Multivariate analysis HR (CI 95%) | p |
|------------------------|------------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|
| Acute rejection | 2.5 (1.5-4.1) | < 0.001 | 1.8 (1.2-2.5) | < 0.001 |
| Acute tubular necrosis | 2.5 (1.7-3.8) | < 0.001 | 1.7 (1.1-2.4) | 0.002 |
| Pretransplant diabetes | 1.4 (0.9-2.2) | 0.050 | 1.5 (1.1-2.1) | 0.024 |
| Donor age | 1.013 (1.002-1.025) | 0.024 | 1.01 (0.99-1.02) | 0.080 |

JUSTIFICACION DE UN PROGRAMA DE TRASPLANTE SIMULTANEO DE PANCREAS-RIÑON EN LA COMUNIDAD CANARIA.

Todo lo comentado anteriormente permite sacar una serie de conclusiones que en su conjunto justifican el inicio de un programa de TSPR en las IC:

- La incidencia de DM tipo 1 en Canarias es de las más altas de Europa.
- La incidencia de ERT-DM en las IC triplica la media nacional.
- Un diabético en Canarias multiplicaba por un factor de 3,9 el riesgo de diálisis respecto al resto de las comunidades autónomas de España.
- En nuestra comunidad la diabetes se inicia antes, el tiempo de exposición a la enfermedad aumenta, y como consecuencia se incrementan las complicaciones crónicas y la mortalidad en comparación con otras CCAA.
- La principal causa de entrada en programa de tratamiento renal sustitutivo en Canarias es la nefropatía diabética.
- La nefropatía diabética es junto con la edad el factor de riesgo más importante de mortalidad de los pacientes en programa de diálisis en Canarias.
- La nefropatía diabética pretrasplante es en nuestra comunidad autónoma un factor de riesgo muy importante para el fracaso del injerto tras trasplante renal.
- Los pacientes con nefropatía diabética que pierden el injerto renal y reingresan en programa de diálisis presentan peor evolución que los diabéticos que entran en diálisis “de novo”.

Nos encontramos por tanto en nuestra comunidad con una alta incidencia de diabéticos con fracaso renal, en los cuales el tratamiento con diálisis tiene una mortalidad superior

al resto de los pacientes con esta misma modalidad de tratamiento y en los cuales el riesgo de pérdida del injerto tras el trasplante renal es también muy alto.

Múltiples estudios (18,19,20,21,22,23) han puesto de manifiesto que el TSPR aumenta las expectativas de vida de los pacientes diabéticos en fallo renal y la supervivencia del injerto renal cuando se compara con el trasplante cadavérico de riñón, el trasplante renal de donante vivo y por supuesto con la diálisis, todo esto en su conjunto añadido a la existencia en nuestro hospital de un equipo de trasplante renal ampliamente consolidado y con experiencia en más de mil trasplantes renales justificó la puesta en marcha en mayo del año 2002 de un programa de TSPR tras un periodo de formación en dos centros de reconocido prestigio internacional como fueron el Hospital Clínic de Barcelona y el Hospital de la Universidad de Wisconsin a cargo de los profesores Laureano Fernández Cruz y Hans W. Sollinger respectivamente.

Se cumplen actualmente 9 años del inicio del programa haciéndose necesario un análisis de los resultados obtenidos en cuanto a supervivencia del paciente e injertos, morbi-mortalidad y resultados funcionales a largo plazo, siendo este el objetivo principal de esta tesis doctoral.

OBJETIVOS

1. **El primer objetivo** de este trabajo ha sido determinar nuestros resultados en cuanto a supervivencia de los pacientes e injertos a largo plazo, determinar las causas de mortalidad y pérdida de los injertos así como cuantificar el número, tipo y manejo de las complicaciones que aparecieron, todo ello como método de control interno de calidad y para comprobar si nuestros resultados están en el rango de los publicados en los registros internacionales de trasplante y en la literatura médica.
2. Numerosas publicaciones científicas han puesto de manifiesto que los resultados del trasplante están influidos por ciertas características del donante y el receptor (10,11,14,18,30,32), lo cual ha hecho que los criterios de selección de pacientes y donantes se hayan refinado con el tiempo con objeto de obtener mejores supervivencias. **El segundo objetivo** de este trabajo es determinar si a pesar de esta selección meticulosa de pacientes existen variables dependientes del receptor y donante en nuestra serie que influyan sobre la supervivencia de nuestros pacientes e injertos pancreáticos.
3. El TSPR es una técnica compleja que a pesar de los avances en las últimas décadas esta asociada a una morbilidad alta, **el tercer objetivo** de este trabajo es determinar cuales de estas complicaciones constituyen factores de riesgo para la supervivencia de los pacientes y de los injertos, así como identificar que características de los donantes y receptores influyen en la aparición de complicaciones técnicas del injerto pancreático.
4. El TSPR tiene un beneficio demostrado en la supervivencia y calidad de vida a largo plazo de los diabéticos con nefropatía terminal debido a que corrige o mejora los principales factores de riesgo cardiovascular de estos pacientes. **El cuarto objetivo**

de nuestro trabajo ha sido valorar en aquellos pacientes con ambos injertos funcionantes al final del seguimiento como varían estos factores con el trasplante y si la corrección de los mismos se mantiene a largo plazo con la misma intensidad.

MATERIAL Y METODOS

POBLACION A ESTUDIO.

Desde mayo de 2002 hasta noviembre de 2009 se han realizado en el Hospital Universitario de Canarias (HUC) 65 trasplantes de páncreas de donante cadáver en pacientes diabéticos tipo 1 con insuficiencia renal terminal o preterminal, 64 TSPR y 1 TSPDTR. Hemos incluido en el estudio todos los pacientes trasplantados simultáneos de páncreas y riñón realizados durante este periodo.

METODOLOGIA.

Hemos realizado un estudio retrospectivo longitudinal y descriptivo de la población a estudio. A partir de la historia clínica, el sistema de registro electrónico de datos del HUC (SAP) y los registros de la unidad de trasplante de nuestro hospital hemos construido una base de datos con variables del donante y receptor tanto preoperatorias como postoperatorias a partir de la cual se ha realizado el trabajo. El seguimiento de cada paciente comienza en la fecha del trasplante y se cerró en mayo de 2011 de modo que el tiempo mínimo de seguimiento ha sido de 18 meses a excepción de aquellos pacientes que han fallecido anteriormente a la fecha de cierre del estudio. El seguimiento medio ha sido de 57 meses (rango 0-108). En dos pacientes se ha perdido el seguimiento a los 45 y 50 meses por cambio de residencia a la península no siendo posible el contacto telefónico. Tres pacientes han cambiado el seguimiento a su hospital de origen por enfermedad grave o dificultad para desplazarse, en estos pacientes los datos se han obtenido mediante contacto telefónico con los pacientes o personal del centro de referencia. En 3 pacientes el éxito ocurrió de forma súbita fuera de nuestro centro y no estaba registrado en la historia clínica, las características y causas del mismo

se obtuvieron por contacto telefónico con la familia o personal del centro de referencia del paciente.

CONSIDERACIONES Y DEFINICION DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS.

Las variables cuantitativas se han expresado mediante la media y rango, las variables cualitativas mediante el numero de casos y porcentaje.

CURVA APRENDIZAJE

Para evaluar la curva de aprendizaje se utilizó el año en que se realizó cada trasplante.

VARIABLES DEL DONANTE

Se midieron las siguientes variables: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), causa de la muerte, isquemia fría del páncreas e isquemia fría renal.

- En cuanto al peso hubo un donante de 4 años y peso inferior a 30 kilos en el que no se pudo calcular el IMC.
- En la causa de la muerte se consideraron tres grupos, fallecidos por traumatismo craneoencefálico (TCE), encefalopatía postanóxica y ACV, dentro de este último grupo están incluidos los pacientes fallecidos tanto por hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraparenquimatosa y ACV isquémico.
- La isquemia fría se midió desde el momento en que se clampó la aorta infradiafragmática en la extracción hasta que se comienza la anastomosis venosa.

VARIABLES DEL RECEPTOR

Se midieron las siguientes variables: edad, sexo, IMC, tiempo en diálisis, modalidad de diálisis, tiempo de evolución de la diabetes, necesidad de fármacos antihipertensivos, consumo de fármacos antihipertensivos/paciente, tensión arterial diastólica y sistólica,

consumo de estatinas, niveles de colesterol y triglicéridos, niveles de péptido c, glucosa y hemoglobina glicosilada (HbA1c), niveles de creatinina, presencia de retinopatía, neuropatía y vasculopatía pretrasplante.

- En la modalidad de diálisis se consideraron tres grupos: hemodiálisis (HD), diálisis peritoneal (DP) y prediálisis (PD). Se consideró situación de prediálisis a un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/ minuto.
- En el tiempo en diálisis cuando el paciente ha pasado por varias modalidades se considero la suma de los tiempos de cada una de ellas.
- Se evaluó la necesidad de tratamiento antihipertensivo en el momento del estudio pretrasplante, al año, 3 años y 5 años postrasplante. Todas las mediciones de variables realizadas al año se hicieron en los 64 pacientes incluidos (exceptuando fallecidos), las realizadas a los 3 años en 52 pacientes (los que habían sido seguidos como mínimo 3 años) y a los 5 años en 34 pacientes (los que habían sido seguidos al menos 5 años).
- El consumo de fármacos antihipertensivos se evaluó mediante el número de fármacos que tomaba el paciente en el momento del estudio pretrasplante, también se midió al año, 3 años y 5 años del trasplante.
- La tensión arterial diastólica y sistólica se midió solo en el periodo postrasplante (1 año, 3 años y 5 años) por falta de disponibilidad de este dato en el periodo pretrasplante en algunos pacientes.
- Los niveles de colesterol, triglicéridos, glucosa, péptido c, HbA1c, y creatinina se midieron en el estudio pretrasplante, al año, 3 años y 5 años. Al igual que en los apartados anteriores el número de pacientes medidos varió según el tiempo de seguimiento.

- En el consumo de estatinas solo se considero si el paciente las consumía o no, no el número de fármacos o su dosis. Se midió en el estudio pretrasplante, al año, 3 años y 5 años postrasplante.
- Se consideró con neuropatía a los pacientes diagnosticados pretrasplante de neuropatía sensitivo-motora o autonómica.
- Se consideró con retinopatía a aquellos pacientes que habían sido tratados al menos una vez por esta complicación antes del trasplante.
- Se consideró con vasculopatía a los pacientes con antecedentes pretrasplante de coronariopatía revascularizada o con alteraciones significativas en la coronariografía, a los pacientes con antecedentes de ACV o accidente isquémico transitorio, a los pacientes con síntomas de claudicación intermitente o con revascularización periférica, a aquellos con antecedentes de amputaciones mayores o menores y a los que tenían antecedentes de ingresos o intervenciones por mal perforante plantar.

VARIABLES RELACIONADAS CON LAS COMPLICACIONES TECNICAS

Se consideraron complicaciones técnicas a aquellas relacionadas directamente con el procedimiento quirúrgico. Estas se dividieron en pancreáticas, renales u otras según estuvieran relacionadas con uno u otro injerto o con ninguno de los dos.

1. COMPLICACIONES TÉCNICAS DEL PANCREAS.

Se evaluaron las siguientes complicaciones:

- Fuga duodenal: definida como la salida de contenido intestinal por el drenaje o su identificación en una reintervención.

- Hemorragia intraabdominal: definida como la presencia de un hematoma intraabdominal, hemoperitoneo o débito sanguíneo por el drenaje excesivo y continuado con necesidad de transfusión.
- Hemorragia digestiva baja: Se consideró hemorragia digestiva baja al sangrado clínicamente evidente por vía rectal en forma de rectorragia o melenas, o a la presencia de una caída significativa del hematocrito sin otra causa aparente y con sangre oculta en heces positiva.
- Trombosis vascular: definida por la presencia de trombosis en el sistema arterial o venoso del injerto confirmada por ecografía o arteriografía.
- Fístula pancreática: se ha considerado como fístula pancreática al débito de forma persistente de un líquido claro y rico en amilasa por el tubo de drenaje.
- Pancreatitis del injerto por isquemia-reperfusión: definida como aumento de los niveles de amilasa y hallazgos ecográficos o tomográficos de pancreatitis (páncreas edematoso o absceso pancreático) en el postoperatorio inmediato.
- Infección del sitio quirúrgico órgano/espacio profundo: definida como síntomas generales de infección asociados a hallazgos ecográficos o tomográficos de infección en espacio profundo (colección líquida) o salida de líquido por el drenaje con cultivo positivo.
- Otras: el resto de complicaciones técnicas relacionadas con el injerto pancreático no incluidas en los apartados anteriores se consideraron en este grupo.
- Relaparotomías por complicación técnica pancreática: pacientes que requirieron una reintervención en el postoperatorio inmediato por complicaciones técnicas del páncreas.

2. COMPLICACIONES TÉCNICAS DEL RIÑÓN.

Se evaluaron las siguientes complicaciones:

- Estenosis vascular: estenosis de la arteria iliaca izquierda o arteria del injerto renal que se manifestó como hipoperfusión del miembro izquierdo o hipertensión arterial de origen renovascular y confirmada por arteriografía.
- Hemorragia intraabdominal: definida como la presencia de un hematoma intraabdominal, hemoperitoneo o debito sanguíneo por el drenaje excesivo y continuado con necesidad de transfusión.
- Funcionamiento renal retrasado: retraso en el funcionamiento del injerto renal que provocó retraso en la extubación y/o necesidad de ultrafiltración o hemodiálisis
- Trombosis vascular: definida por la presencia de trombosis en el sistema arterial o venoso del injerto renal confirmada por ecografía o arteriografía.
- Fuga urinaria: salida de orina a través del tubo de drenaje y confirmada mediante inyección de contraste a través de una nefrostomía.
- Infección del sitio quirúrgico órgano/espacio profundo: definida como síntomas generales de infección asociados a hallazgos ecográficos o tomográficos de infección en espacio profundo (colección líquida) o salida de material por el drenaje con cultivo positivo.
- Hematuria: definida como hematuria macroscópica.
- Uropatía obstructiva: obstrucción de las vías urinarias del injerto confirmadas por ecografía y/o inyección de contraste por nefrostomía.

3. COMPLICACIONES TECNICAS GENERALES.

Se consideraron en este grupo al resto de complicaciones relacionadas con la intervención quirúrgica pero no directamente con los injertos.

VARIABLES RELACIONADAS CON LAS COMPLICACIONES INMUNOLOGICAS

Se incluyeron dentro de este grupo a las complicaciones relacionadas con el rechazo o el consumo de inmunosupresores.

1. TOXICIDAD.

- Toxicidad hematológica: presencia de citopenia sanguínea de cualquiera de las series relacionada con el consumo de inmunosupresores que ocurre en el postoperatorio inmediato o que precisó reingreso.
- Toxicidad renal: deterioro de la función renal relacionado con el consumo de inmunosupresores ocurrida en el postoperatorio inmediato o que precisó reingreso.
- Otras: cualquier otra complicación por inmunosupresores no incluida en los apartados anteriores y que precisó reingreso.

2. RECHAZO.

- Rechazo agudo.
 - ❖ Rechazo agudo aislado del páncreas: definido clínicamente por un aumento importante de las enzimas pancreáticas, edema pancreático en la ecografía acompañado o no de dolor abdominal en fosa iliaca derecha sin otra causa que lo justifique (infección) y con función renal normal.
 - ❖ Rechazo agudo aislado del riñón: definido histológicamente por grados I, II y III de la clasificación de BANFF (33). Cuando la sospecha clínica fue

muy alta, se descartaron otras causas de fallo renal y la biopsia fue borderline o no se pudo realizar, se trató y consideró como un rechazo agudo renal.

- ❖ Rechazo agudo asociado de ambos injertos: Cuando el paciente sufrió a lo largo del seguimiento rechazo agudo de ambos injertos según las definiciones previas, ya fuera simultáneo o separados por un periodo de tiempo inferior a un mes.
- Rechazo crónico.
 - ❖ Disfunción crónica del páncreas: definido clínicamente por un deterioro lento y progresivo de la función pancreática con poca o ninguna elevación de enzimas y pruebas de imagen normales.
 - ❖ Nefropatía crónica del injerto renal: definida histológicamente según la clasificación de BANFF (33).
 - ❖ Disfunción crónica de ambos injertos: disfunción crónica de ambos injertos según las definiciones previas ya fuera simultaneo o separada por un periodo inferior a 3 meses.
- Rechazo agudo córtico-resistente: rechazo agudo de uno o ambos injertos con falta de respuesta al tratamiento con bolos de metil-prednisolona y que precisó tratamiento con un segundo escalón terapéutico.
- Rechazo agudo histológicamente probado: rechazo agudo comprobado histológicamente mediante biopsia renal.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS NO QUIRURGICAS

Se consideraron dentro de este apartado a todas aquellas infecciones no relacionadas con la técnica quirúrgica (incluidas en complicaciones técnicas del páncreas y riñón) y

que ocurrieron en el postoperatorio inmediato o necesitaron de reingreso a lo largo del seguimiento. Las hemos clasificado en:

- Infecciones del tracto urinario: incluimos en este apartado las infecciones tanto del tracto urinario bajo como alto que no fueron tratadas ambulatoriamente por su severidad.
- Infecciones respiratorias: se incluyeron tanto infecciones de vías respiratorias como neumonías (incluidas dos neumonías víricas por gripe A).
- Infecciones gastrointestinales: tanto gastroenteritis como enterocolitis diagnosticadas clínicamente o confirmadas microbiológicamente.
- Bacteriemia: hemocultivo positivo asociado a contaminación del catéter central o de origen desconocido.
- Fiebre de origen desconocido: síndrome febril persistente sin que se pudiera identificar el germen o el origen del mismo.
- Infección fúngica sistémica.
- Infección vírica específica: incluyendo infecciones por citomegalovirus (CMV), Epstein Barr (VEB) y herpes simple (VHS).
- Colecistitis.
- Absceso esplénico.

SUPERVIVENCIA DE PACIENTES

Se consideraron fallecidos los pacientes que murieron durante el seguimiento. Los pacientes que estaban vivos en la fecha de finalización del estudio o en los que se perdió el seguimiento se consideraron casos censurados según el método de Kaplan-Meier.

Se registró para cada paciente la causa del fallecimiento, estas se agruparon en:

- Técnica: debido a complicaciones técnicas del páncreas.

- Infección no quirúrgica.
- Vascular: debido a complicaciones vasculares de la diabetes méllitus (ACV, IAM etc.)

Para los pacientes fallecidos se calculó la supervivencia como el tiempo trascurrido desde el trasplante hasta el momento de la muerte, en los casos censurados se calculó como el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la fecha de finalización del estudio o el momento en el que se vieron por última vez en consulta si se trataba de pacientes en los que se perdió el seguimiento.

SUPERVIVENCIA DE LOS INJERTOS

La supervivencia de los injertos se calculó según el método de Kaplan-Meier. Si no hubo pérdida del injerto, la supervivencia del mismo se calculó desde el momento del trasplante hasta la fecha de finalización del estudio, la muerte del paciente o la última visita a la consulta. Si hubo pérdida del injerto la supervivencia se calculó desde el momento del trasplante hasta el momento del inicio de la diálisis o el tratamiento con insulina. Las pérdidas de seguimiento se consideraron casos censurados según el método de Kaplan-Meier y las muertes con injerto funcionando como fracasos del injerto.

En los pacientes que perdieron el injerto renal y fueron retrasplantados de riñón se consideró solo la supervivencia y causas de pérdida del primer injerto.

Se identificaron para cada paciente las causas de fracaso de cada injerto y se agruparon en:

- Técnica: por complicaciones técnicas del injerto.
- Inmunológica: por rechazo agudo o disfunción crónica del injerto

- Exitus con injerto funcionante: pacientes que fallecieron con el injerto al que se hace referencia funcionante.
- Otras.

SELECCIÓN DE DONANTES.

Para la selección de los donantes se han empleado los criterios del Documento de Consenso sobre Trasplante de Páncreas e Islotes de la Organización Nacional de Trasplantes (2).

1. EDAD:

- Límites aceptados: entre 10-50 años
- Preferencia: menos de 45 años.

2. PESO:

- Límite inferior: 30 kg (a excepción del caso número 2)
- Límite superior: obesidad severa (>150% del peso ideal o IMC > 30)
- Preferible: IMC<27,5

3. ISQUEMIA FRÍA DEL PANCREAS.

- Preferible: < 18h.
- Valorar: hasta 30 horas con Wisconsin.

4. AUSENCIA DE:

- Diabetes tipo I ó II del donante.
- Diabetes tipo I en familiares de primer grado.
- Pancreatitis crónica o aguda.
- Traumatismo pancreático (tras realizar ecografía).
- Intervenciones pancreáticas previas.
- Esplenectomía.

- Traumatismo abdominal actual con contaminación bacteriana.
- Enfermedad tumoral.
- Infecciones: sepsis, tuberculosis, hepatitis, VIH, sífilis.
- Etilismo crónico o abuso de drogas.

5. EVALUACIÓN MACROSCÓPICA:

- Color y consistencia normal
- Ausencia de infiltración grasa del páncreas.
- No calcificaciones
- Ausencia de edema (evaluar si responde a albúmina y manitol)
- La presencia de arterioesclerosis marcada en la arteria mesentérica superior (AMS) o en el tronco celiaco hacen inviable el páncreas para trasplante.

6. CONTRAINDICACIONES RELATIVAS:

- Hiperamilasemia: > 2 veces el valor normal
- Hiperglucemia > 200 mg/100 ml.

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

- Presión arterial mayor de 100 mm Hg.
- Presión venosa central mayor de 5 cm de H₂O.
- Presión parcial de O₂ de 100 mm Hg y saturación arterial del 95%.
- El ritmo de diuresis debe ser al menos de 50 ml a la hora, con unos niveles de creatinina en sangre al ingreso dentro o próximos a la normalidad.
- Para mantener estos parámetros dentro de los valores aceptados se utilizan con frecuencia fármacos vasopresores.

CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES.

Las características más importantes de los donantes de nuestra serie están resumidas en la TABLA 11. Las variables cuantitativas se han expresado en medias, máximos y mínimos, las variables cualitativas en número de casos y porcentajes.

TABLA 11: CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES

| CARACTERÍSTICAS | RESULTADOS |
|----------------------------------|--------------------------------|
| EDAD | 30 años (4-49) |
| SEXO (hombres) | 34 (53%) |
| INDICE MASA CORPORAL | 23,5 kg/m ² (16-30) |
| CAUSA DE LA MUERTE | |
| TCE | 28 (44%) |
| ACV | 27 (42%) |
| ENCEFALOPATIA POSTANOXICA | 9 (14%) |
| ISQUEMIA FRIA PANCREAS | 11 horas (3-21) |
| ISQUEMIA FRIA RIÑON | 14 horas (7-23) |

SELECCIÓN DE RECEPTORES.

La selección de pacientes para TSPR se realiza según el Documento de Consenso de Trasplante de Páncreas e Islotes de la Organización Nacional de Trasplantes (2).

1. INDICACIONES DE TRASPLANTE SIMULTANEO DE RIÑÓN Y PANCREAS

- Enfermos con insuficiencia renal crónica por diabetes tipo 1 (péptido C < 0,5 ng/ml). Se pueden incluir pacientes en prediálisis con aclaramiento inferior a 30 ml/min en los cuales las lesiones de la diabetes serán más fácilmente reversibles.

- Edad menor de 50 años, valorando individualmente pacientes mayores.
- Ausencia de vasculopatía periférica y coronariopatía severas no tratadas.
- Ausencia de neuropatía motora o autonómica incapacitante.
- Criterios habituales para trasplante renal.
- Ausencia de trastornos psiquiátricos o psicológicos severos. Capacidad para entender lo que supone un trasplante de páncreas en relación a la colaboración en el postoperatorio, el cumplimiento del tratamiento y las complicaciones que pueden surgir.

2. CONTRAINDICACIONES RELATIVAS A VALORAR INDIVIDUALMENTE.

- Pacientes menores de 18 años y mayores de 50.
- Hemorragia retiniana reciente.
- Fumador activo.
- Obesidad con $IMC \geq 30$.
- Anticuerpos linfocitotóxicos circulantes $> 25\%$ requiere la selección de un donante más idóneo.
- Serología hepatitis B y C positivas.

3. ESTUDIO PRETRASPLANTE DE LOS CANDIDATOS.

- **Historia clínica.** Prestando especial atención a complicaciones relacionadas con la diabetes y sus tratamientos.
- **Exploración física general.** Valoración del estado nutricional (obesidad) y el síndrome metadiabético asociado.

- ***Exploración cardiológica.*** Rx de tórax, ECG, prueba de esfuerzo con Talio o ecocardiografía de estrés con dobutamina o dipiridamol. Se debe realizar una coronariografía en caso de que alguna de las pruebas de estrés sea positiva o si hay historia de infarto o angina previos. Si en la coronariografía se hallan lesiones severas susceptibles de revascularización esta debe realizarse previamente al trasplante, si hay lesiones severas no susceptibles de revascularización se contraindica el trasplante.
- ***Exploración vascular periférica.*** Examen de pulsos periféricos. Eco doppler abdominal y Angio-TAC aorto-ilíaco con reconstrucción coronal o Resonancia Magnética sin gadolinio para detectar posibles placas de ateroma en las arterias ilíacas que pudieran impedir la realización del trasplante. Eco doppler carotídeo si los antecedentes lo justifican.
- ***Exploración urológica.*** Ecografía urológica. Evaluar la funcionalidad vesical a criterio del nefrólogo.
- ***Estudio psiquiátrico si procede y valoración preanestésica.***
- ***Pruebas de laboratorio.***
 - ❖ Glucemia basal, niveles de péptido C y hemoglobina glicosilada.
 - ❖ Análisis sistemático de sangre, estudio de coagulación y de hipercoagulabilidad.
 - ❖ Electrolitos, creatinina, amilasa, lipasa, lípidos, proteinograma y gasometría arterial.
 - ❖ Análisis de orina (recolección de 24 horas): cultivo, aclaramiento de creatinina y proteinuria.

- ❖ Serología: hepatitis B y C, VIH, EB, VHS, virus varicela-zoster (VVZ), CMV y sífilis (VDRL).
- ❖ Estudios de histocompatibilidad: Grupo ABO, tipaje HLA, anticuerpos citotóxicos anti-HLA y crossmatch.

CARACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES.

Las características más importantes de los receptores de nuestra serie están resumidas en la TABLA 12.

TABLA 12: CRACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES.

| CARACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES | RESULTADOS |
|--|------------------------------|
| EDAD | 37 años (21-51) |
| SEXO (hombres) | 40 (62%) |
| IMC | 23 kg/m ² (17-33) |
| MODALIDAD DIALIS | |
| HD | 46 (72%) |
| DP | 10 (16%) |
| PD | 8 (12%) |
| TIEMPO EN DIALISIS | 15 meses (0-60) |
| TIEMPO EVOLUCIÓN DE LA DIABETES | 23 años (12-36) |
| RETINOPATIA DIABETICA | 59 (92%) |
| NEUROPATIA | 31 (48%) |
| VASCULOPATIA | 16 (25%) |

EXTRACCION Y CONSERVACION DEL PANCREAS.

La extracción pancreático-duodenal y hepática se inicia con una incisión cruciforme (xifopubiana y transversal supraumbilical). Se disecciona el colon derecho desplazándolo medial y cranealmente junto con el intestino delgado de modo que queda expuesto el retroperitoneo, se diseccionan y se preparan para la canulación la aorta y cava distales junto con la vena mesentérica inferior, se liga y secciona la arteria mesentérica inferior en su origen y se disecciona la AMS por encima de la vena renal izquierda sin ligarla.

A continuación se explora la vascularización hepática para comprobar la presencia o no de variantes anatómicas. Si no se observa una arteria hepática izquierda anómala, se realiza la sección del ligamento gastrohepático y del triangular izquierdo para poder movilizar el hígado y así tener un buen acceso a la aorta supraceliaca y a la unión gastroesofágica. En el caso de observarse una arteria hepática derecha rama de la AMS, la disección de la misma debe ser cuidadosa seccionando tras la perfusión la AMS del injerto pancreático por encima de la salida de la hepática derecha. Seguidamente se secciona el ligamento gastrocólico para observar el páncreas en su totalidad y evaluar su viabilidad para el trasplante.

En el hilio hepático se identifica el colédoco, ligándolo a nivel suprapancreático y seccionando el extremo proximal para posteriormente realizar la colecistotomía y lavado con suero salino de la vía biliar (esto puede realizarse también tras la perfusión).

La arteria gastroduodenal se secciona entre ligaduras a 0,5 cm de la arteria hepática en el caso de extracción hepática simultánea, también se puede ligar esta arteria más adelante cuando ya se hayan profundizado los injertos. Se disecciona la vena porta y la arteria hepática hasta el tronco celiaco, visualizando la arteria esplénica que se disecciona y se rodea con una cinta vascular.

A continuación se efectúa una maniobra de Kocher y se moviliza el duodeno y la cabeza del páncreas identificando la vena renal derecha y se pasa una cinta vascular a la cava por encima de la salida de esta, por último se seccionan los pilares diafragmáticos para poder aislar y rodear con ligadura la aorta infradiafragmática.

Se procede entonces a introducir las cánulas en la aorta distal, cava y vena mesentérica inferior ligándolas en su lado caudal, en este momento se procede a la administración e.v. de heparina a dosis de 3 mg/kg. Al tiempo que se comienza a infundir la solución de preservación (líquido de Wisconsin) por la aorta y vena mesentérica inferior y se deja drenando a bolsa la cava, se liga la aorta infradiafragmática y se secciona el diafragma para tener acceso a la aurícula derecha que se incide, rápidamente se enfrían los órganos mediante la introducción de hielo picado en la cavidad abdominal.

Una vez realizada la perfusión con la solución de Wisconsin, la extracción hepática se realiza antes que la pancreática seccionando sucesivamente la porta, la cava (por encima de la vena renal derecha y por debajo de la aurícula), la arteria esplénica, la gástrica izquierda, la arteria mesentérica superior en su origen aórtico y la gastroduodenal si no se ha realizado antes, el tronco celiaco permanece con el hígado y se extrae junto con un parche de aorta. Posteriormente se extrae el duodeno-páncreas junto con el bazo, se secciona el duodeno distal por debajo del ángulo de treitz y proximalmente por encima del píloro, se secciona el mesocolon transverso y el meso del intestino delgado. Se libera el bazo de los ligamentos colo-esplénico y espleno-diafragmático y cogiéndolo con la mano izquierda como guía se comienza la disección del páncreas del retroperitoneo desde la cola hacia la cabeza pancreática seccionando la vena mesentérica inferior y con cuidado de no lesionar la vena esplénica.

Por último se extrae el pantalón arterial compuesto por iliaca común, iliaca interna y externa que se utilizara en la cirugía de banco en la reconstrucción arterial.

CIRUGIA DE BANCO DEL INJERTO PANCREATICO.

Si se precisa el traslado del órgano o si el banco no se va a realizar inmediatamente después a la extracción se coloca el injerto en un recipiente rígido sumergido en solución de Wisconsin que se mantiene a 4° C mediante bolsas de suero helado. La cirugía de banco comienza con la esplenectomía de forma cuidadosa para no lesionar la cola del páncreas. Se continúa con la ligadura sistemática y minuciosa con seda de 3/0 de los pequeños vasos del mesenterio a lo largo del cuerpo y cabeza del páncreas, se reseca el duodeno redundante y los extremos duodenales se cierran en 3 planos: el más interno con grapado y los otros 2 con seda de 3/0.

A continuación se libera la vena porta para poder anastomosarla directamente en el receptor sin utilizar injerto venoso que se podría acodar favoreciendo la aparición de una trombosis venosa del injerto. La reconstrucción arterial se realiza mediante un injerto en “y” invertida de la arteria ilíaca común y sus ramas, interna y externa, que se anastomosan respectivamente con la arteria esplénica y mesentérica superior proximal del injerto (FIGURA 1 y 2). Por último se perfunde líquido de conservación mediante una cánula introducida en la iliaca del injerto arterial en “y” con objeto de identificar fugas de líquido y prevenir hemorragias molestas en la fase de implante.

FIGURA 1: PANTALON ARTERIAL ANASTOMOSADO A LA ESPLENICA Y AMS DEL INJERTO.

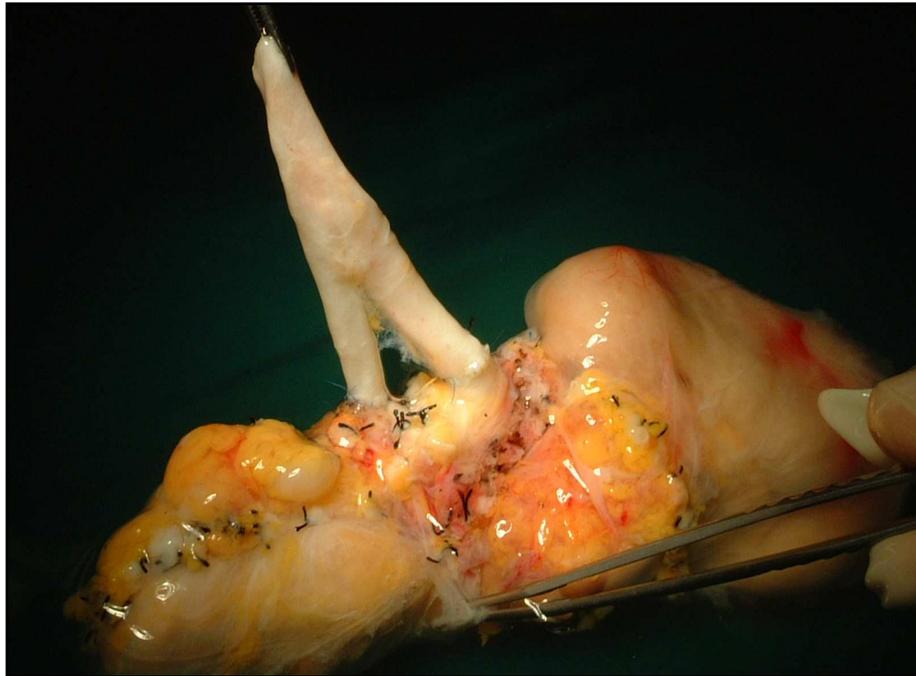
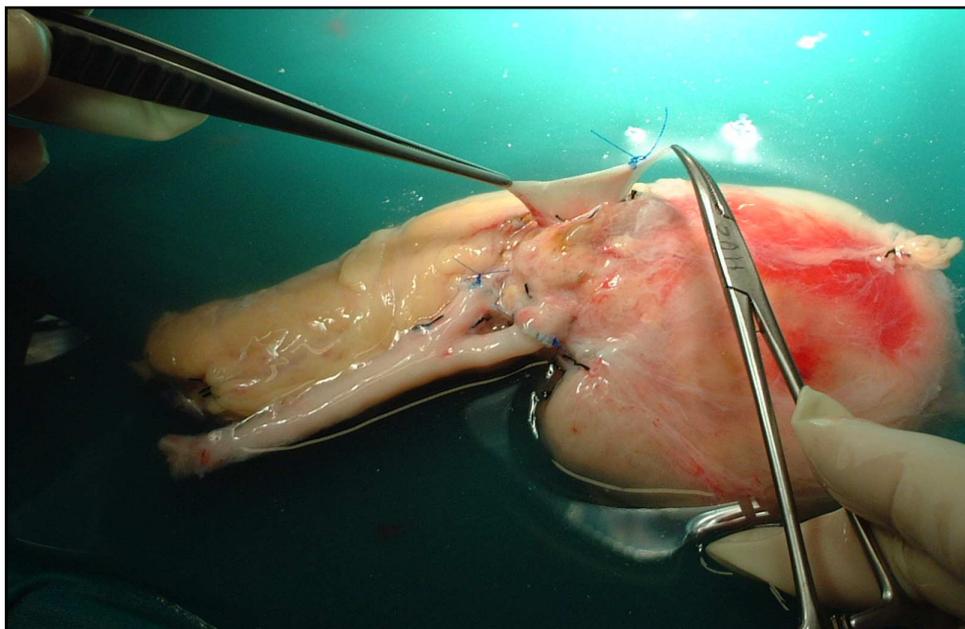


FIGURA 2: PANTALON ARTERIAL ANASTOMOSADO A LA ESPLENICA Y AMC DEL INJERTO JUNTO CON LA VENA PORTA.



IMPLANTE DEL INJERTO PANCREATICO.

Horas antes del trasplante los receptores fueron recibidos en la unidad de diálisis de nuestro hospital tras ser avisados en su domicilio por la coordinación de trasplantes. Se sometieron a sesiones de hemodiálisis en el caso de ser preciso, extrayéndose las analíticas correspondientes con determinaciones de hemograma, estudio de coagulación, bioquímica con iones y perfil hepático. Desde el momento del ingreso se mantuvieron en dieta absoluta, canalizando una vía periférica e instaurando sueroterapia si era precisa. Se efectuó el rasurado, administración de enema de limpieza e higiene preoperatoria de los pacientes, se cruzó sangre para su posterior disponibilidad y se realizó la prueba cruzada entre el donante y el receptor. Se pauta y administra la premedicación inmunosupresora, antitrombótica, la inducción con timoglobulina y la profilaxis antibiótica. Durante las diferentes fases del trasplante se deben realizar determinaciones periódicas de la glucemia, procediendo a la infusión de insulina y en muchas ocasiones retirándola tras la reperfusión del injerto por el buen funcionamiento del mismo.

Se realiza una laparotomía media infraumbilical con prolongación supraumbilical de 4-5 cm. A continuación se realiza la disección del ciego y del ileon terminal que se desplazan en sentido craneal junto con todo el intestino, manteniéndolo con un retractor automático. Se disecciona la arteria ilíaca común derecha desde su origen hasta la salida de sus ramas, la vena cava abdominal distal (7-8 cm) hasta el origen de la vena iliaca común derecha, eligiendo para la posterior anastomosis venosa preferentemente la vertiente distal derecha de la vena cava (FIGURA 3).

Previa oclusión vascular se realizan las anastomosis venosa y arterial. La venosa se comienza con 2 puntos entrecortados de polipropileno (habitualmente 5/0 o 6/0) colocados a mitad de ambas caras de la cava con objeto de mantenerla abierta y facilitar la anastomosis, a continuación se pasan dos puntos uno distal y otro proximal a través de ambos extremos de la porta del injerto y la cava del receptor que serán los extremos de la anastomosis venosa, se inicia la sutura continua en la cara izquierda por el extremo

proximal, rechazándose el injerto hacia la derecha del enfermo, se anuda con el cabo del punto distal y con la aguja de éste se realiza la sutura continua de la cara derecha rechazando el injerto hacia la izquierda anudándose con el cabo del punto proximal (FIGURA 4).

FIGURA 3: ARTERIA ILIACA COMUN RODEADA ENTRE CINTAS VASCULARES Y CAVA DISTAL PREPARADA PARA LA ANASTOMOSIS VENOSA.

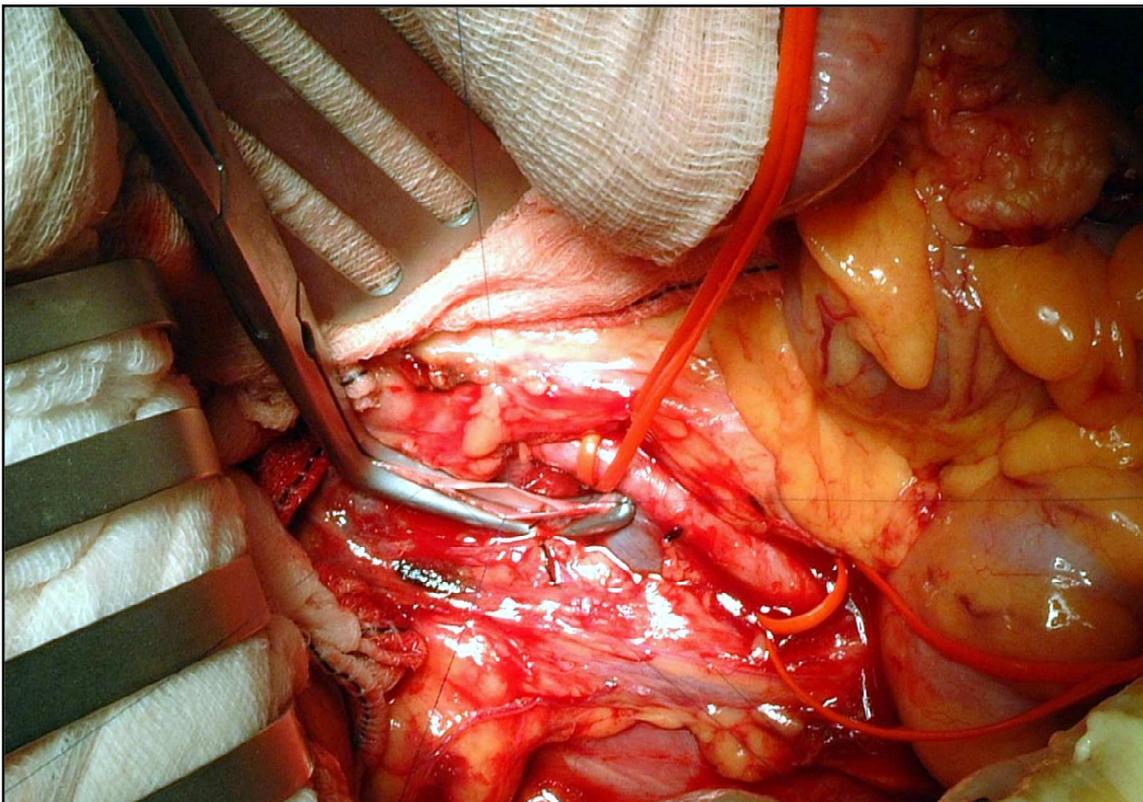
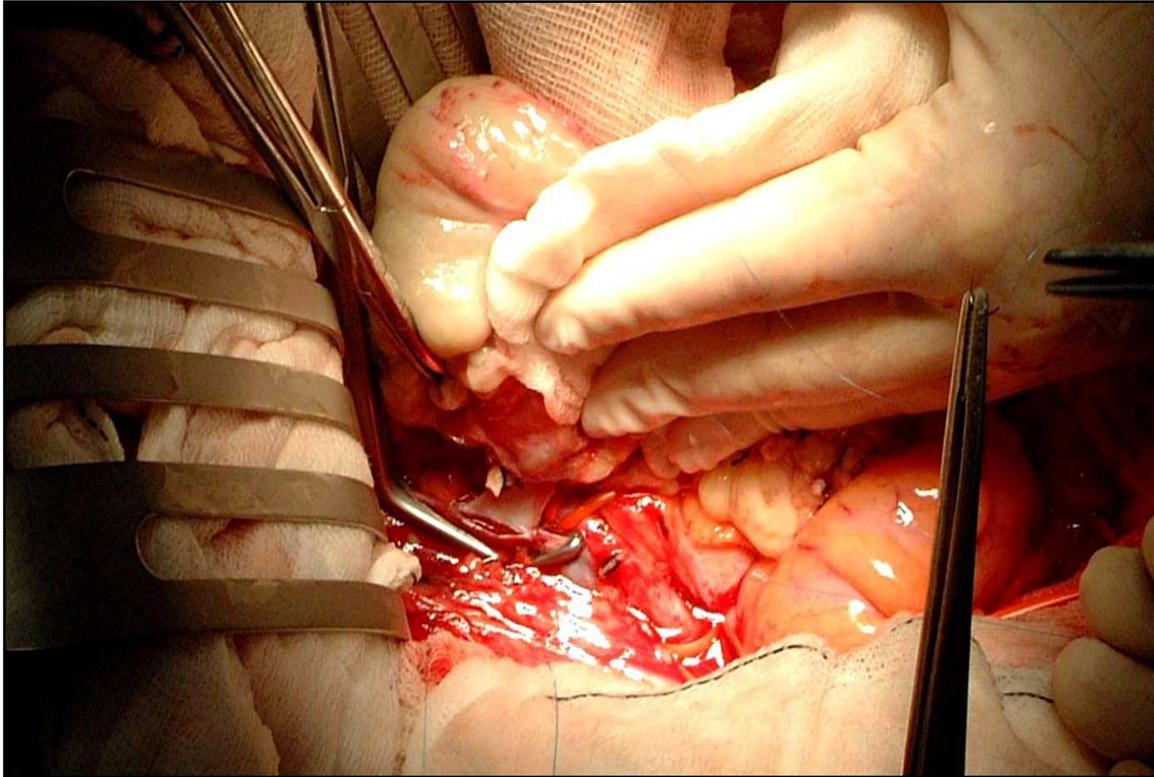
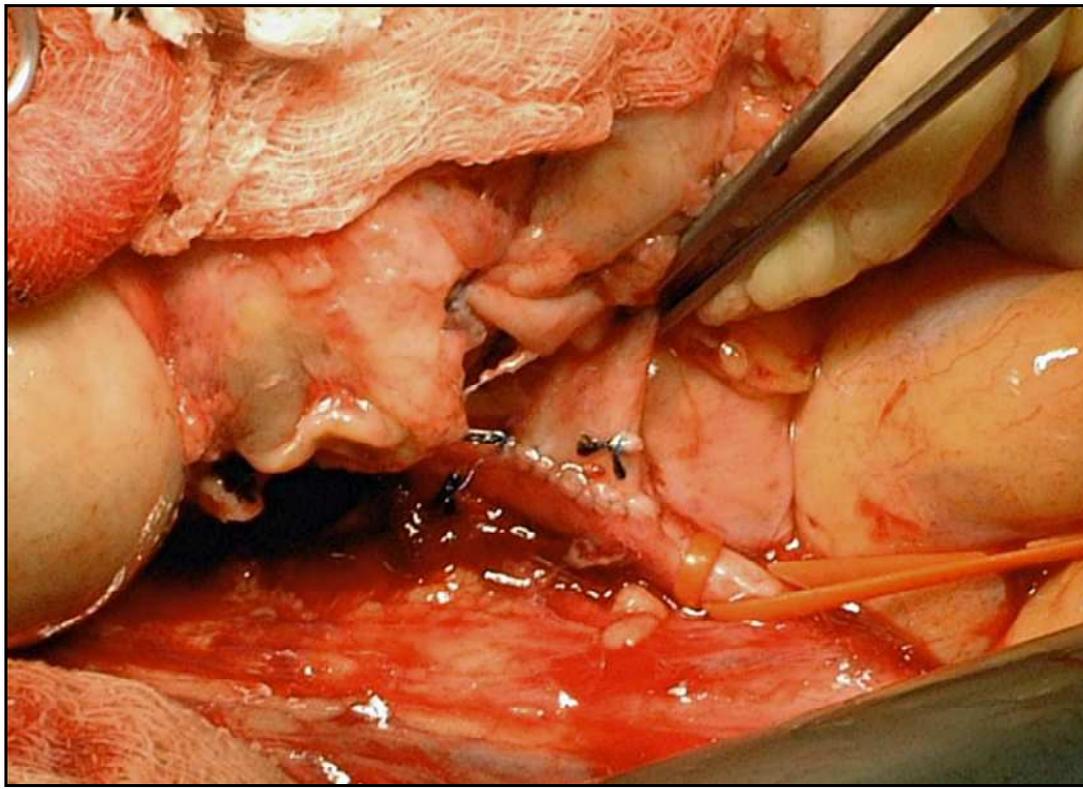


FIGURA 4: INJERTO RECHAZADO HACIA LA IZQUIERDA PREPARADO PARA REALIZAR VERTENTE DERECHA DE LA ANASTOMOSIS VENOSA.



La anastomosis arterial se efectúa a continuación, suturando en posición término-lateral la arteria ilíaca común del donante (injerto arterial en “y” invertida anastomosado a la AMS y a la arteria esplénica del injerto pancreático) con la arteria ilíaca común del receptor, se utiliza la misma técnica y el mismo material de sutura que en el caso de la anastomosis venosa. Antes de comenzar la anastomosis se escinde una elipse de arteria ilíaca común de unos 2 mm de eje menor (FIGURA 5).

FIGURA 5: ANASTOMOSIS ARTERIAL FINALIZADA.

Al finalizar la anastomosis arterial se retiran los clamps venosos y después los arteriales (primero el distal y luego el proximal) y se procede a realizar la hemostasia de las anastomosis vasculares y parénquima pancreático mediante puntos entrecortados de seda de 3/0, polipropileno de 5/0 o material hemostático.

Una vez finalizada la hemostasia se procede a realizar la derivación exocrina mediante una anastomosis duodeno-yeyunal manual en dos planos, el plano interno con material reabsorbible de media duración 3/0 impregnado en antiséptico y el plano externo con seda de 3/0 (FIGURA 6). Finalmente se cierra la parte superior de la laparotomía y el urólogo implanta el riñón en el lado izquierdo por vía extraperitoneal. En la FIGURA 7 puede observarse un grafico con la disposición del injerto pancreático una vez finalizado el implante.

FIGURA 6: ANASTOMOSIS DUODENO-YEYUNAL FINALIZADA.

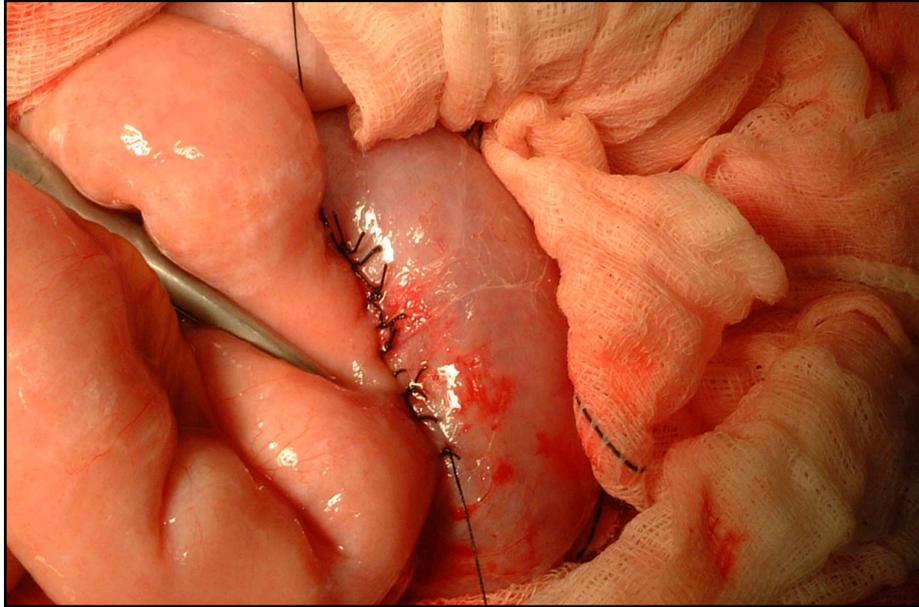
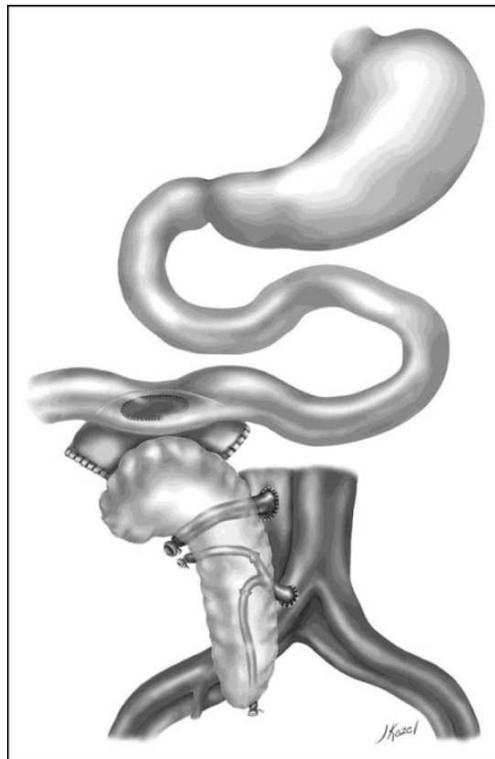


FIGURA 7: DISPOSICIÓN FINAL DEL INJERTO PANCREATICO TRAS FINALIZAR EL IMPLANTE.



PROFILAXIS ANTIBIOTICA.

Se realizó la profilaxis antibacteriana, antifúngica, para el pneumocistis *carinii* y antiviral. Estos fármacos se administraron según el protocolo de profilaxis infecciosa del HUC.

1. BACTERIANA:

- Vancomicina: 1 gr/ e.v. antes de bajar a quirófano.
- Cefotaxima: 1 gr /e.v. antes de bajar a quirófano. Posteriormente se mantiene durante 4 días tres veces al día.

2. FÚNGICA:

- Fluconazol: 100 mgr/día. A partir del segundo día durante 15 días. Inicialmente vía e.v. y posteriormente v.o.
- Nistatina: 1 cucharada/ v.o. /8h durante 3 meses.

3. CMV:

- Se inicia la profilaxis con ganciclovir e.v en el postoperatorio inmediato. Una vez obtenida la serología del donante, si donante y receptor son ambos negativos (D-/R-) no se administra más profilaxis, si D+/R- se administra valganciclovir oral 6 meses, y en los casos de D+/R+ o D-/R+ se administra valganciclovir oral 3 meses.

4. PNEUMOCYSTIS *CARINII*:

- Trimetoprim-sulfametoxazol 800/160 durante 6 meses.

PROFILAXIS ANTITROMBOTICA.

Con objeto de prevenir el trombo-embolismo pulmonar y la trombosis vascular del injerto pancreático se administra según protocolo:

- HBPM 2500 U sc/12h durante 10 días.
- AAS 100 mg día de forma indefinida. Se inicia previo al trasplante.

Con objeto de disminuir el riesgo de pancreatitis postrasplante se administró también octreotido a dosis de 100 mcgr sc/12h durante 10 días.

REGIMEN DE INMUNOSUPRESION.

PRETRASPLANTE:

1. INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA.

- Tacrólimus 0,1 mg/kg v.o. antes de bajar a quirófano.

2. ANTIMETABOLITOS.

- Micofenolato mofetil: 2gr v.o. antes de bajar a quirófano.

3. ESTEROIDES.

- Metilprednisolona: en quirófano 500 mg e.v.

4. TERAPIA DE INDUCCIÓN (ANTICUERPOS):

- Timoglobulina: 1,5 mgr/Kg/día. Viales de 25 mgr. Se diluye en 250 cc de suero salino al 0,9% y se administra en 8-12 horas a través de una vía central una vez en quirófano. Posteriormente se mantendrá durante 7 días con seguimiento estrecho de la serie hematológica y ajuste según cifras de leucocitos, plaquetas y hematíes.

POST-TRASPLANTE:

1. ESTEROIDES:

- 2º día: 125 mg e.v/ 24 horas.
- 3-5 día: 60 mg e.v/ 24 horas.
- 6-11 días: 40 mg v.o. día.
- 12-20 días: 30 mg v.o. día.
- 21-30 días: 20 mg v.o. día.
- A partir del primer mes, se continuará con una reducción progresiva hasta su supresión completa si es posible a los 6 meses.

2. INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA:

- Tacrólimus: 0,1 mg/Kg/12h según niveles (10-15 ng/ml). Mientras el paciente no pueda tolerar por vía oral se mantendrá en perfusión continua e.v.

3. ANTIMETABOLITOS:

- Micofenolato mofetil: 500 mg/12 horas v.o del 2º-5º día y 1 gr/12 h v.o. a partir del 6º día. En caso de diarrea se puede probar con la administración de micofenolato sódico con cubierta entérica a la dosis de 180 mg cada 12 horas v.o.

ANALISIS ESTADISTICO.

Para el cálculo de la supervivencia de pacientes e injertos se utilizó el método de Kaplan-Meier, los éxitos con injerto funcionante se consideraron como sucesos y las perdidas de seguimiento como casos censurados.

Para la identificación de variables del donante y receptor como factores de riesgo en la supervivencia del paciente e injerto pancreático, y dado que se cumplía la condición de riesgos proporcionales a lo largo del seguimiento, se utilizó un análisis

bivariado mediante regresión de Cox comparando probabilidades de supervivencia de Kaplan-Meier.

Para la evaluación de las diferentes complicaciones como factores de riesgo en la muerte del paciente y en la pérdida del injerto pancreático, y teniendo en cuenta que la aparición de éstas a lo largo del seguimiento no cumple la condición de riesgos proporcionales, se utilizó un análisis bivariado mediante regresión logística binaria.

En el análisis de los factores de riesgo relacionados con la supervivencia y pérdida del injerto pancreático los éxitos con injerto funcionante no se han considerado como pérdidas sino como casos censurados, ya que el objetivo es determinar los factores que influyen exclusivamente en la viabilidad del páncreas trasplantado sin que se vean afectados por aquellos que pueden producir la muerte del paciente.

Para la identificación de variables del donante-receptor como factores de riesgo en la aparición de complicaciones técnicas del páncreas se realizó también un análisis bivariado mediante regresión logística binaria.

Para evaluar la evolución de los factores de riesgo cardiovascular pre y postrasplante el análisis estadístico se ha realizado para las variables cuantitativas mediante la prueba de Friedman comparando las cuatro medidas (pretx, 1 año, 3 años y 5 años) de cada variable y cuando esta fue significativa se realizó una comparación par a par mediante la prueba de rangos de Wilcoxon. Las variables cualitativas se compararon mediante el test de la Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

Todos los análisis se realizaron mediante el programa informático SPSS 15.0. Una $p < 0,05$ fue considerada significativa.

RESULTADOS

SUPERVIVENCIA DE PACIENTES E INJERTOS

SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES.

De los 64 pacientes incluidos, 9 habían fallecido hasta la fecha de finalización del estudio, en dos pacientes se perdió el seguimiento estando vivos y los 53 restantes estaban vivos en el momento de cierre del estudio en mayo de 2011. La supervivencia media de la serie es de 94,495 meses (IC 95%: 86,3-102,6). La supervivencia acumulada a los 1, 3, 5 y 7 años ha sido respectivamente 96,9%, 91,9%, 85,3% y 82,1% (TABLA 13). En la TABLA 14 esta representada la curva de Kaplan-Meier de supervivencia con líneas de corte a los 12, 36 y 60 meses con sus respectivas supervivencias acumuladas.

En la TABLA 15 se muestran por año las supervivencias acumuladas a los 1, 3 y 5 años de los TSPR realizados en Estados Unidos y publicadas online en los informes anuales del U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients (31) del Departamento de Salud de los Estados Unidos. Así para los trasplantes realizados en el año 2003 (el más reciente con resultados a 5 años), la supervivencia al año es del 95,7%, la supervivencia a los 3 años del 91,7% y la de los 5 años del 87,5%, coincidiendo estos resultados con los obtenidos en nuestra serie.

TABLA 13: SUPERVIVENCIA ACUMULADA DE LOS PACIENTES POR AÑOS.

| AÑOS | SUPERVIVENCIA ACUMULADA | ERROR STD |
|---------------|--------------------------------|------------------|
| 1 AÑO | 96,9% | 0,022 |
| 3 AÑOS | 91,9% | 0,035 |
| 5 AÑOS | 85,3% | 0,049 |
| 7 AÑOS | 82,1% | 0,057 |

TABLA 14

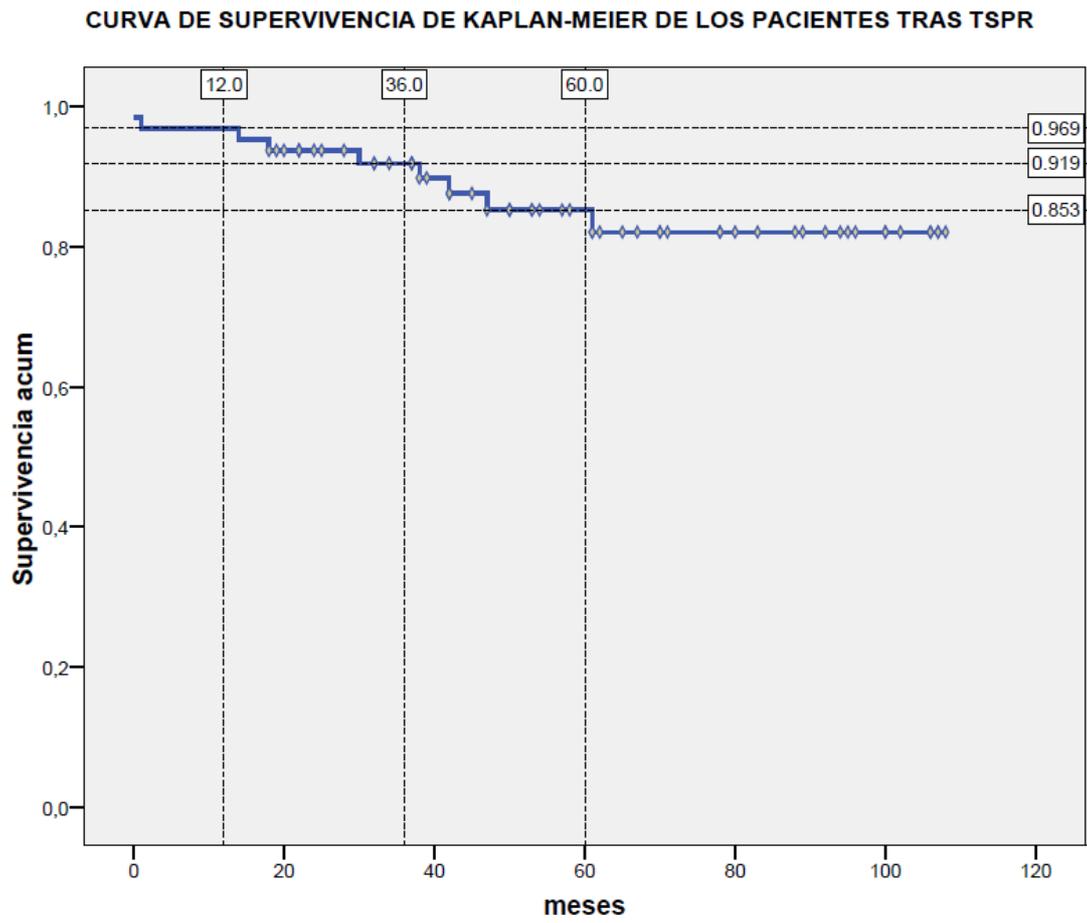


TABLA 15

**Unadjusted Patient Survival by Year of Transplant at 3 Months, 1 Year,
3 Years, 5 Years and 10 Years
Kidney-Pancreas Transplants**

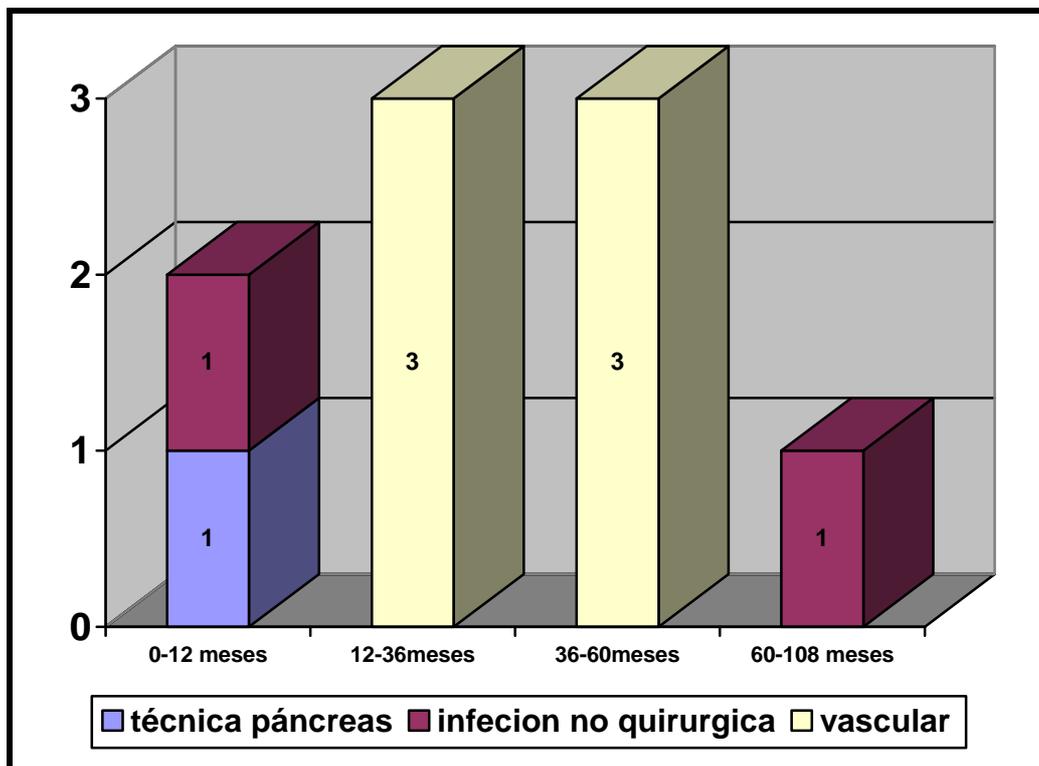
| Trans- # plant Year | Trans- plants | 3 Months | | 1 Year | | 3 Years | | 5 Years | | 10 Years | |
|---------------------------|------------------|----------|--------------|--------|--------------|---------|--------------|---------|--------------|----------|--------------|
| | | Surv. | Std. Err. | Surv. | Std. Err. | Surv. | Std. Err. | Surv. | Std. Err. | Surv. | Std. Err. |
| 1987 | 29 | 96.6% | 3.4% | 89.7% | 5.7% | 69.0% | 8.6% | 69.0% | 8.6% | 55.2% | 9.2% |
| 1988 | 171 | 93.6% | 1.9% | 87.7% | 2.5% | 80.1% | 3.1% | 77.2% | 3.2% | 62.6% | 3.7% |
| 1989 | 333 | 94.9% | 1.2% | 91.0% | 1.6% | 84.7% | 2.0% | 77.5% | 2.3% | 66.7% | 2.6% |
| 1990 | 458 | 93.9% | 1.1% | 88.0% | 1.5% | 80.8% | 1.8% | 74.5% | 2.0% | 58.3% | 2.3% |
| 1991 | 450 | 95.8% | 0.9% | 93.1% | 1.2% | 88.2% | 1.5% | 83.8% | 1.7% | 63.6% | 2.3% |
| 1992 | 491 | 95.7% | 0.9% | 90.8% | 1.3% | 83.5% | 1.7% | 77.0% | 1.9% | 61.9% | 2.2% |
| 1993 | 656 | 97.7% | 0.6% | 93.1% | 1.0% | 86.1% | 1.3% | 80.3% | 1.6% | 62.7% | 1.9% |
| 1994 | 738 | 95.0% | 0.8% | 91.1% | 1.1% | 87.0% | 1.2% | 81.3% | 1.4% | 64.6% | 1.8% |
| 1995 | 903 | 97.1% | 0.6% | 93.7% | 0.8% | 89.8% | 1.0% | 83.6% | 1.2% | 69.2% | 1.5% |
| 1996 | 841 | 97.4% | 0.6% | 93.9% | 0.8% | 89.9% | 1.0% | 83.6% | 1.3% | 67.5% | 1.6% |
| 1997 | 834 | 97.2% | 0.6% | 95.1% | 0.7% | 89.2% | 1.1% | 84.9% | 1.2% | 69.7% | 1.6% |
| 1998 | 960 | 96.7% | 0.6% | 94.0% | 0.8% | 89.8% | 1.0% | 85.8% | 1.1% | 71.4% | 1.5% |
| 1999 | 920 | 97.3% | 0.5% | 95.1% | 0.7% | 90.9% | 0.9% | 86.0% | 1.1% | + | + |
| 2000 | 900 | 97.0% | 0.6% | 95.2% | 0.7% | 90.3% | 1.0% | 85.3% | 1.2% | + | + |
| 2001 | 876 | 96.5% | 0.6% | 94.3% | 0.8% | 90.0% | 1.0% | 85.3% | 1.2% | + | + |
| 2002 | 893 | 97.4% | 0.5% | 95.0% | 0.7% | 90.7% | 1.0% | 86.3% | 1.1% | + | + |
| 2003 | 858 | 97.9% | 0.5% | 95.7% | 0.7% | 91.7% | 0.9% | 87.5% | 1.1% | + | + |
| 2004 | 870 | 97.6% | 0.5% | 94.6% | 0.8% | 90.6% | 1.0% | + | + | + | + |
| 2005 | 881 | 97.2% | 0.6% | 95.3% | 0.7% | 92.4% | 0.9% | + | + | + | + |
| 2006 | 899 | 97.6% | 0.5% | 94.8% | 0.7% | + | + | + | + | + | + |
| 2007 | 832 | 98.2% | 0.5% | 96.6% | 0.6% | + | + | + | + | + | + |

CAUSAS DE MORTALIDAD DE LOS PACIENTES.

De los 9 pacientes fallecidos, dos lo hicieron en el postoperatorio inmediato del TSPR, uno (1,6%) por complicación técnica del páncreas (fuga duodenal) y otro por complicación infecciosa no quirúrgica (neumonía nosocomial), un tercer paciente falleció también por neumonía nosocomial en el postoperatorio de un trasplante renal realizado a los 61 meses del TSPR tras haber perdido previamente ambos injertos por rechazo (3,1% de éxitus por complicaciones infecciosas no quirúrgicas). Los 6 pacientes restantes (9,4%) fallecieron todos por causa vascular (3 ACV y 3 IAM), siendo esta la causa de éxitus más frecuente en nuestra serie. Todas estas muertes de causa vascular se

produjeron en el postoperatorio tardío, mientras que los éxitos por causa técnica o infección no quirúrgica se produjeron en el postoperatorio inmediato del TSPR o de un trasplante renal. Existen por tanto dos tipos diferenciados de éxitos, los tempranos relacionados con el trasplante y que son de causa técnica o infecciosa y los tardíos que ocurren entre el segundo y quinto año de seguimiento y son de causa vascular y por tanto más relacionados con complicaciones de la diabetes. Esto queda reflejado en la TABLA 16 donde están representados los éxitos según la causa y periodo en el que se produjeron, hay que tener en cuenta que el éxitos por causa infecciosa ocurrido a los 61 meses ocurrió en el postoperatorio de un trasplante renal es por ello que su etiología es similar a la de los éxitos ocurridos en los primeros 12 meses del trasplante pancreático.

TABLA 16: NUMERO DE PACIENTES FALLECIDOS POR PERIODO Y SUS CAUSAS.



En la TABLA 17 puede verse especificada la causa de la muerte de cada uno de los 9 fallecidos y el tiempo en meses que transcurrió desde el trasplante hasta el fallecimiento. En la TABLA 18A y 18B quedan reflejadas las causas de la muerte en porcentaje con respecto al total de éxitos y al total de pacientes respectivamente.

Puede observarse que todos los fallecimientos ocurrieron aproximadamente dentro de los 5 años siguientes al trasplante (61 meses), pasado este periodo ninguno de los 27 pacientes seguidos mas de 61 meses y vivos hasta ese momento ha fallecido, esto se pone de manifiesto en la curva de Kaplan-Meier (TABLA 14) con una caída de la supervivencia concentrada entre los 12 y 61 meses siguientes al trasplante tras lo cual la curva se aplanan permaneciendo la supervivencia constante.

TABLA 17: SUPERVIVENCIAS Y CAUSAS DE MUERTE DE LOS PACIENTES FALLECIDOS.

| PACIENTE (N°) | SUPERVIVENCIA (MESES) | CAUSA DE LA MUERTE (GRUPO) | CAUSA DE LA MUERTE (ESPECIFICA) |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|--|
| 15 | 18 | VASCULAR | IAM |
| 16 | 1 | INFECCION NO QUIRÚRGICA | NEUMONIA NOSOCOMIAL |
| 17 | 47 | VASCULAR | ACV |
| 20 | 61 | INFECCION NO QUIRÚRGICA | NEUMONIA GRIPE A |
| 24 | 0 | TECNICA PÁNCREAS | FUGA DUODENAL |
| 25 | 42 | VASCULAR | IAM |
| 31 | 38 | VASCULAR | IAM |
| 38 | 14 | VASCULAR | ACV |
| 45 | 30 | VASCULAR | ACV |

TABLA 18A: CAUSAS DE MORTALIDAD EN PORCENTAJE CON RESPECTO AL TOTAL DE EXITUS.

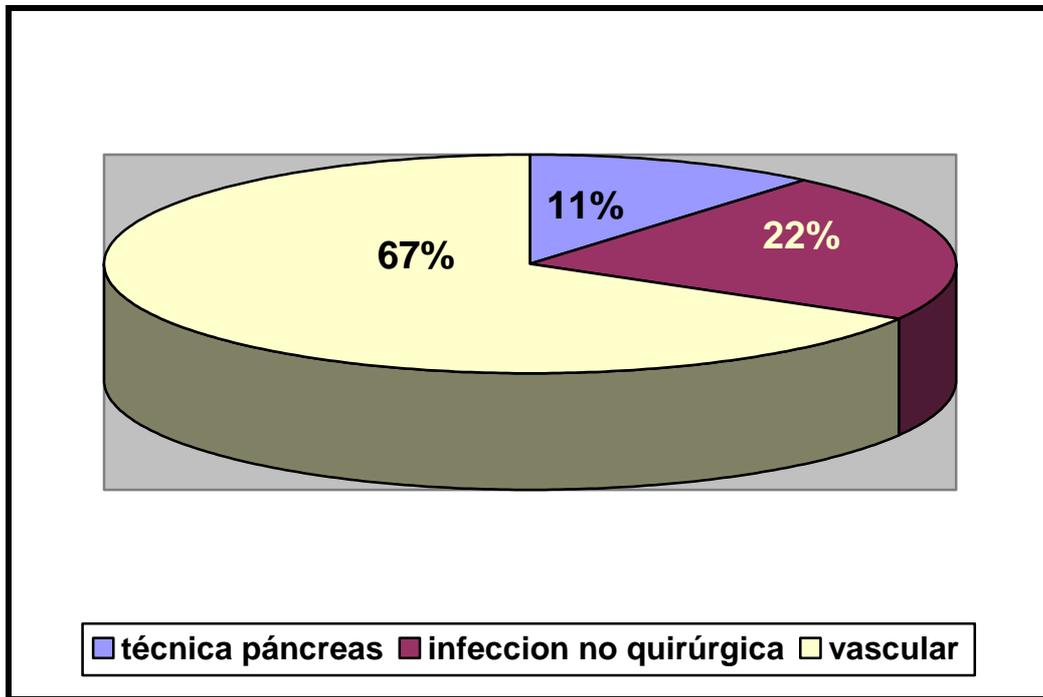
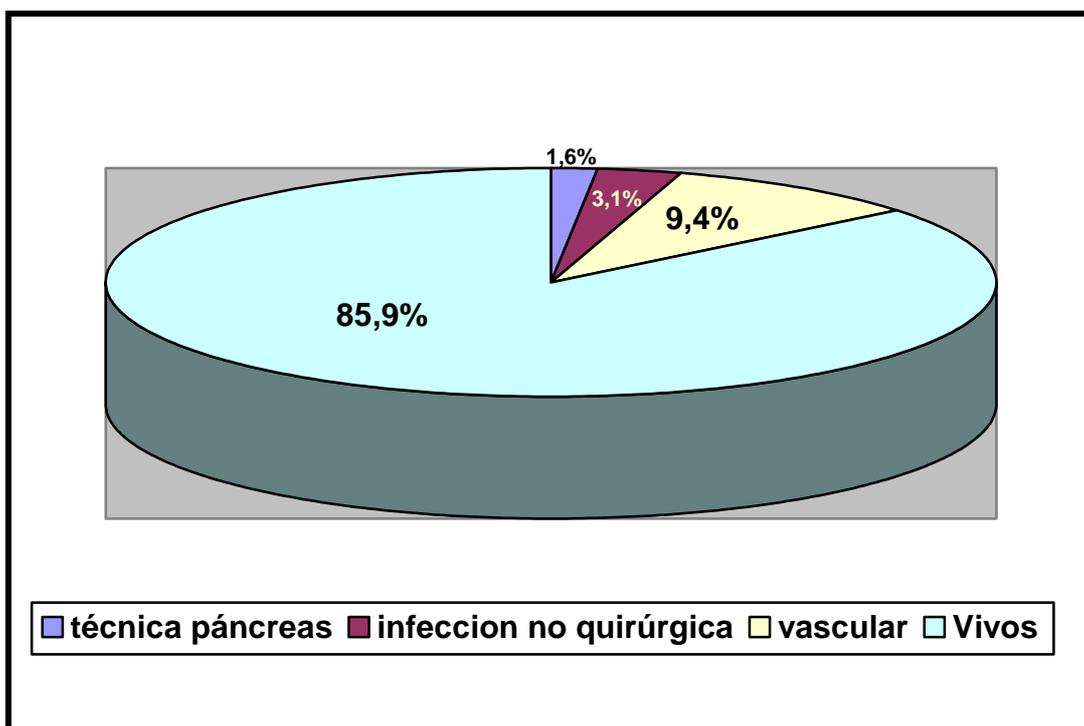


TABLA 18B: CAUSAS DE MORTALIDAD EN PORCENTAJE CON RESPECTO AL TOTAL DE PACIENTES.



SUPERVIVENCIA DEL INJERTO PANCREATICO.

Se ha calculado la supervivencia del injerto pancreático como el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el final del seguimiento, la muerte del paciente, la última visita a la consulta o el reinicio del tratamiento con insulina. Las pérdidas de seguimiento se consideraron casos censurados según el método de Kaplan-Meier y los éxitos con injerto funcionante como sucesos.

Así de los 64 pacientes incluidos, 18 pacientes habían perdido el injerto hasta la fecha de finalización del estudio, en dos pacientes se perdió el seguimiento a los 45 y 50 meses del trasplante con el injerto funcionante, mientras que los 44 restantes presentaban un injerto funcionante en el momento de cierre del estudio en mayo de 2011. La supervivencia media de los injertos pancreáticos fue de 82,6 meses (IC 95%: 72,04-93,27). La supervivencia acumulada de los injertos pancreáticos a los 1, 3 5 y 7 años ha sido respectivamente 87,4%, 82,3%, 71,6% y 66,5% (TABLA 19).

En la TABLA 20 se muestra la curva de supervivencia de Kaplan-Meier para los injertos pancreáticos con líneas de corte a los 12, 36 y 60 meses con sus respectivas supervivencias acumuladas.

En la TABLA 21 están reflejadas las supervivencias del injerto pancreático de los diferentes informes anuales del U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients (31), así por los TSPR realizados en el año 2003 las supervivencias del injerto pancreático en EEUU son respectivamente a los 1, 3 y 5 años 85,2%, 79,5% y 73,8% lo cual este en el rango de los resultados obtenidos en nuestra serie.

TABLA 19: SUPERVIVENCIA ACUMULADA DEL INJERTO PANCREATICO.

| AÑOS | SUPERVIVENCIA ACUMULADA | ERROR STD |
|--------|-------------------------|-----------|
| 1 AÑO | 87,4% | 0,042 |
| 3 AÑOS | 82,3% | 0,049 |
| 5 AÑOS | 71,6% | 0,066 |
| 7 AÑOS | 66,5% | 0,079 |

TABLA 20

CURVA DE KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA DEL INJERTO PANCREATICO TRAS TSPR

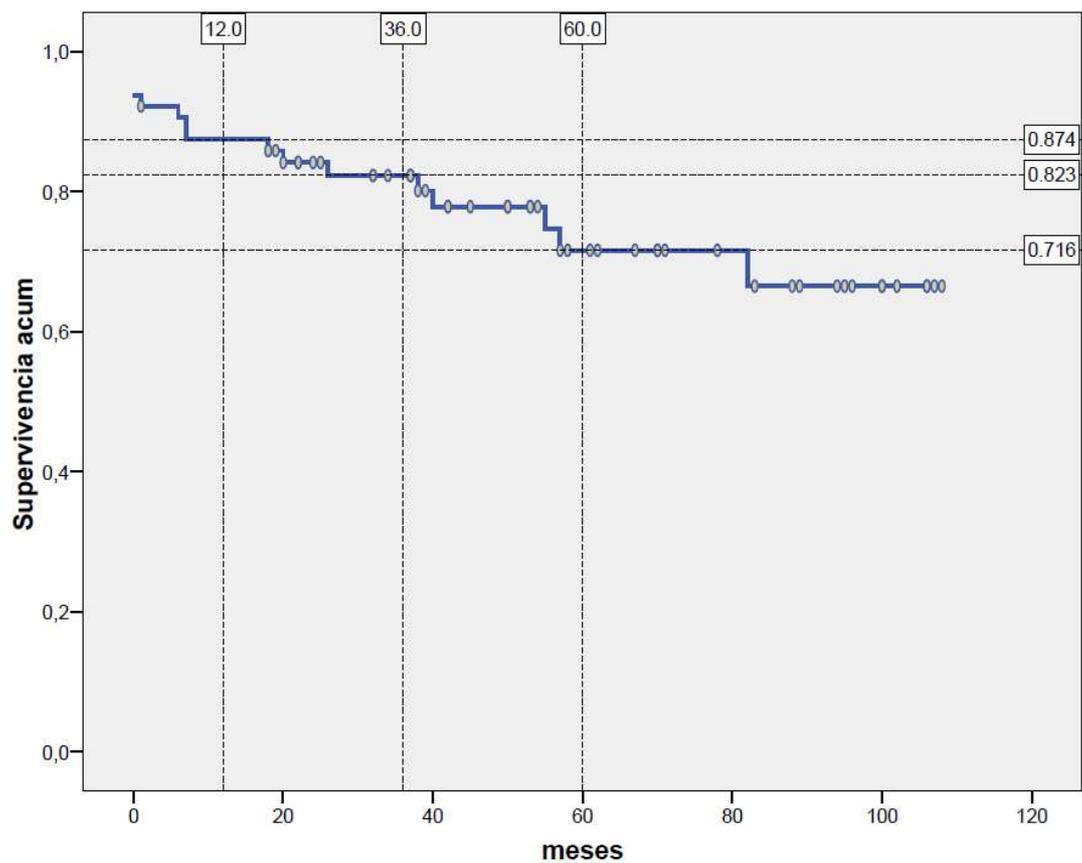


TABLA 21

**Unadjusted Graft Survival by Year of Transplant at 3 Months, 1 Year,
3 Years, 5 Years and 10 Years
Kidney-Pancreas Transplants - Pancreas Graft**

| Trans- # plant Year | 3 Months | | 1 Year | | 3 Years | | 5 Years | | 10 Years | |
|---------------------------|----------|-----------|--------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|----------|-----------|
| | Surv. | Std. Err. | Surv. | Std. Err. | Surv. | Std. Err. | Surv. | Std. Err. | Surv. | Std. Err. |
| 1987 | 72.4% | 8.3% | 65.5% | 8.8% | 51.1% | 9.4% | 51.1% | 9.4% | 39.6% | 9.3% |
| 1988 | 78.9% | 3.1% | 72.4% | 3.4% | 61.7% | 3.7% | 58.7% | 3.8% | 44.5% | 3.9% |
| 1989 | 84.3% | 2.0% | 77.0% | 2.3% | 68.8% | 2.6% | 61.7% | 2.7% | 51.5% | 2.8% |
| 1990 | 82.1% | 1.8% | 69.5% | 2.2% | 61.7% | 2.3% | 55.7% | 2.3% | 41.3% | 2.4% |
| 1991 | 87.1% | 1.6% | 80.7% | 1.9% | 73.5% | 2.1% | 65.7% | 2.3% | 45.4% | 2.5% |
| 1992 | 85.8% | 1.6% | 79.1% | 1.8% | 71.7% | 2.0% | 64.5% | 2.2% | 48.5% | 2.4% |
| 1993 | 85.1% | 1.4% | 77.7% | 1.6% | 70.6% | 1.8% | 64.7% | 1.9% | 50.0% | 2.0% |
| 1994 | 86.3% | 1.3% | 80.0% | 1.5% | 72.9% | 1.6% | 67.3% | 1.7% | 48.2% | 1.9% |
| 1995 | 87.2% | 1.1% | 82.0% | 1.3% | 75.8% | 1.4% | 68.6% | 1.6% | 53.6% | 1.8% |
| 1996 | 88.3% | 1.1% | 83.4% | 1.3% | 77.1% | 1.5% | 69.2% | 1.6% | 50.6% | 1.8% |
| 1997 | 88.3% | 1.1% | 84.4% | 1.3% | 77.0% | 1.5% | 69.4% | 1.6% | 53.7% | 1.8% |
| 1998 | 86.9% | 1.1% | 82.6% | 1.2% | 75.4% | 1.4% | 69.6% | 1.5% | 53.4% | 1.8% |
| 1999 | 85.9% | 1.1% | 82.3% | 1.3% | 75.4% | 1.4% | 68.0% | 1.6% | + | + |
| 2000 | 86.8% | 1.1% | 82.9% | 1.3% | 76.1% | 1.4% | 68.9% | 1.6% | + | + |
| 2001 | 88.5% | 1.1% | 84.5% | 1.2% | 77.8% | 1.4% | 71.2% | 1.6% | + | + |
| 2002 | 89.5% | 1.0% | 84.7% | 1.2% | 78.2% | 1.4% | 72.7% | 1.5% | + | + |
| 2003 | 89.1% | 1.1% | 85.2% | 1.2% | 79.5% | 1.4% | 73.8% | 1.5% | + | + |
| 2004 | 89.4% | 1.0% | 84.5% | 1.2% | 77.9% | 1.4% | + | + | + | + |
| 2005 | 90.0% | 1.0% | 86.9% | 1.1% | 82.0% | 1.3% | + | + | + | + |
| 2006 | 87.3% | 1.1% | 83.3% | 1.2% | + | + | + | + | + | + |
| 2007 | 90.2% | 1.0% | 86.2% | 1.2% | + | + | + | + | + | + |

CAUSAS DE PERDIDA DEL INJERTO PANCREATICO.

De los 18 injertos que se perdieron 7 fueron por complicaciones técnicas del páncreas (10,9%), dentro de este grupo encontramos: la pérdida por trombosis en 3 casos (4,6%), por fuga duodenal en 3 casos (4,6%) y por pancreatitis en 1 caso (1,5%); 7 injertos se perdieron por causa inmunológica (10,9%), dentro de este grupo inmunológico 5 injertos se perdieron por episodios de rechazo agudo (7,8%) y 2 (3,1%) por disfunción crónica del injerto. Dos pacientes fallecieron con el injerto pancreático funcionante (neumonía nosocomial e IAM) y los dos pacientes restantes perdieron el órgano por disfunción del páncreas en el seno de un tratamiento quimioterápico para un

adenocarcinoma de colon metastático y por disfunción crónica por falta de adherencia al tratamiento y consumo de tóxicos.

En la TABLA 22 están representados los 18 pacientes que perdieron el injerto pancreático junto con los meses de supervivencia del injerto tras el trasplante y las causas de la pérdida.

En la TABLA 23A están representadas en porcentajes las diferentes causas de pérdida del injerto con respecto al total de pérdidas, en la TABLA 23B el porcentaje de cada causa de pérdida con respecto al total de injertos. En la TABLA 23C están reflejadas las pérdidas técnicas y sus causas con respecto al total de injertos.

**TABLA 22 SUPERVIVENCIAS Y CAUSAS DE PERDIDA DE LOS INJERTOS
PANCREATICOS.**

| PACIENTE (Nº) | SUPERVIVENCIA (Meses) | CAUSA DE LA PÉRDIDA | CAUSA ESPECIFICA |
|------------------|--------------------------|---------------------|--------------------|
| 2 | 0 | TECNICA | FUGA DUODENAL |
| 12 | 82 | INMUNOLOGICA | DISFUNCION CRONICA |
| 15 | 18 | EXITUS INJ FUNC | IAM |
| 16 | 1 | EXITUS INJ FUNC | NEUMONIA NOSOC |
| 17 | 26 | INMUNOLOGICA | RECHAZO AGUDO |
| 19 | 38 | INMUNOLOGICA | DISFUNCION CRONICA |
| 20 | 55 | INMUNOLOGICA | RECHAZO AGUDO |
| 21 | 0 | TECNICA | TROMBOSIS |
| 24 | 0 | TECNICA (EXITUS) | FUGA DUODENAL |
| 25 | 40 | OTRAS | FALTA ADHERENCIA |
| 30 | 0 | TECNICA | PANCREATITIS |
| 31 | 20 | TECNICA | TROMBOSIS |
| 34 | 57 | OTRAS | QTX CA DE COLON |
| 38 | 7 | INMUNOLOGICA | RECHAZO AGUDO |
| 44 | 7 | INMUNOLOGICA | RECHAZO AGUDO |
| 45 | 6 | INMUNOLOGICA | RECHAZO AGUDO |
| 56 | 1 | TECNICA | FUGA DUODENAL |
| 61 | 18 | TECNICA | TROMBOSIS |

TABLA 23A: CAUSAS DE PERDIDA DEL INJERTO PANCREATICO.

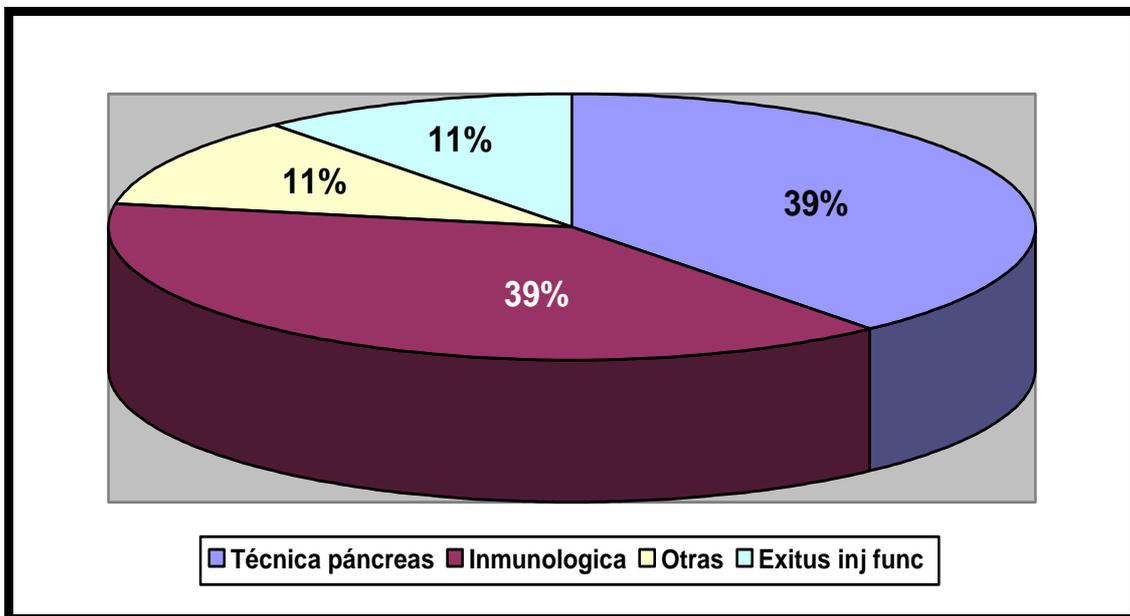


TABLA 23B: CAUSAS DE PERDIDA CON RESPECTO AL TOTAL DE INJERTOS.

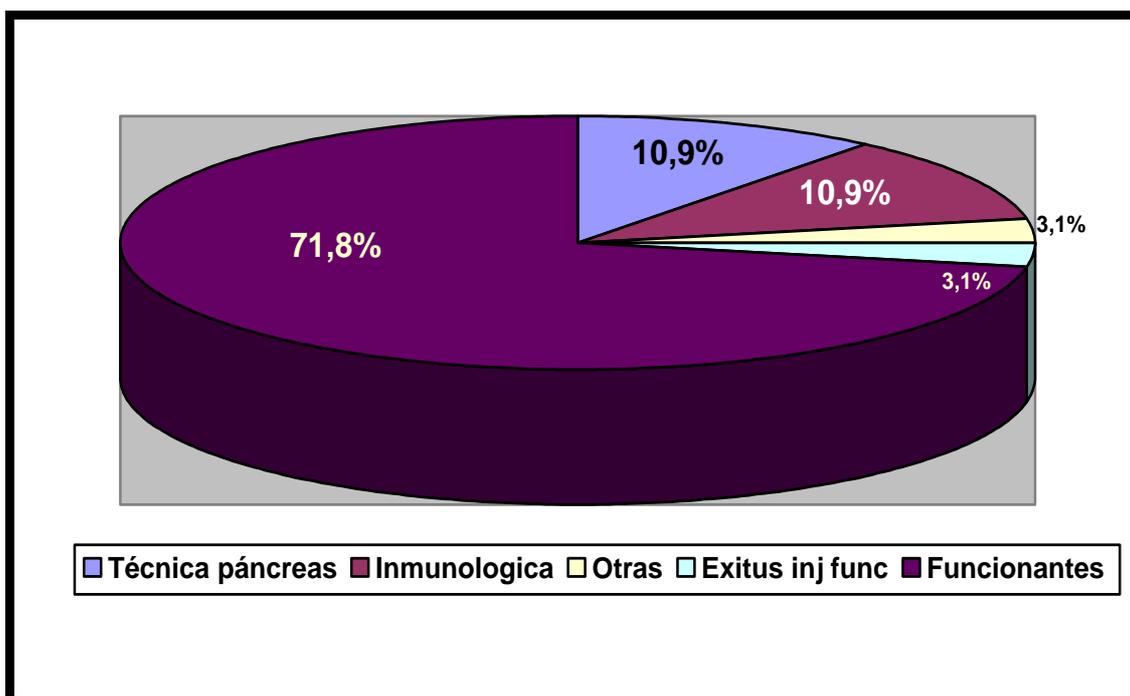
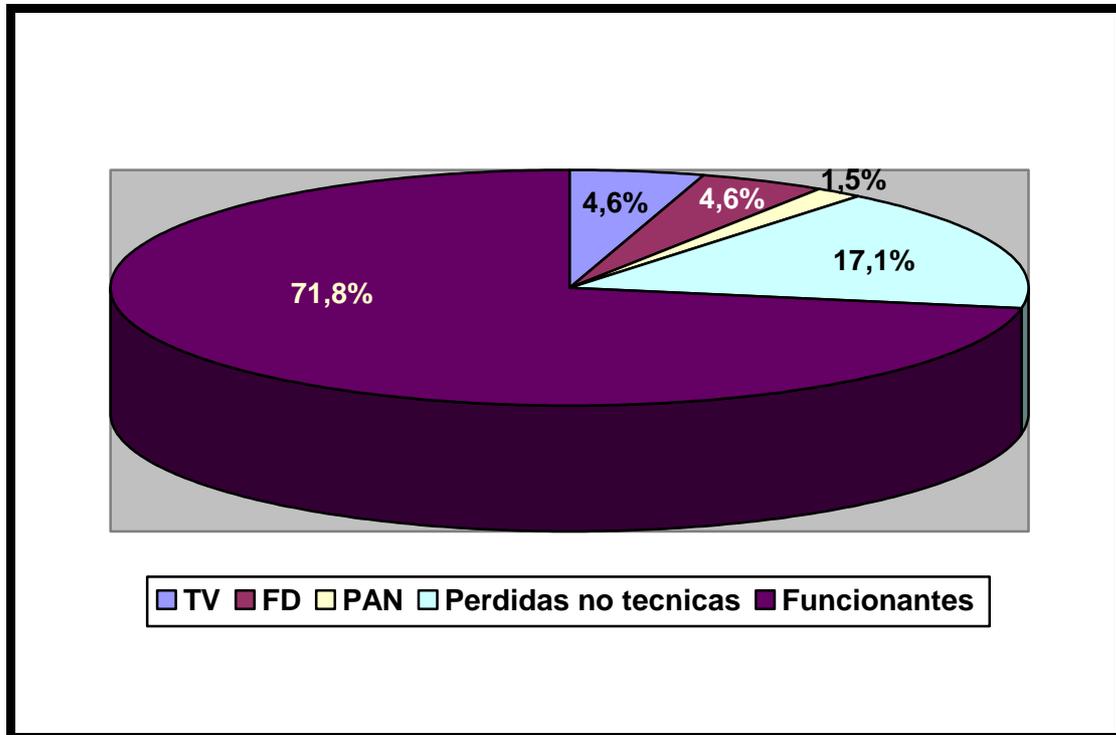
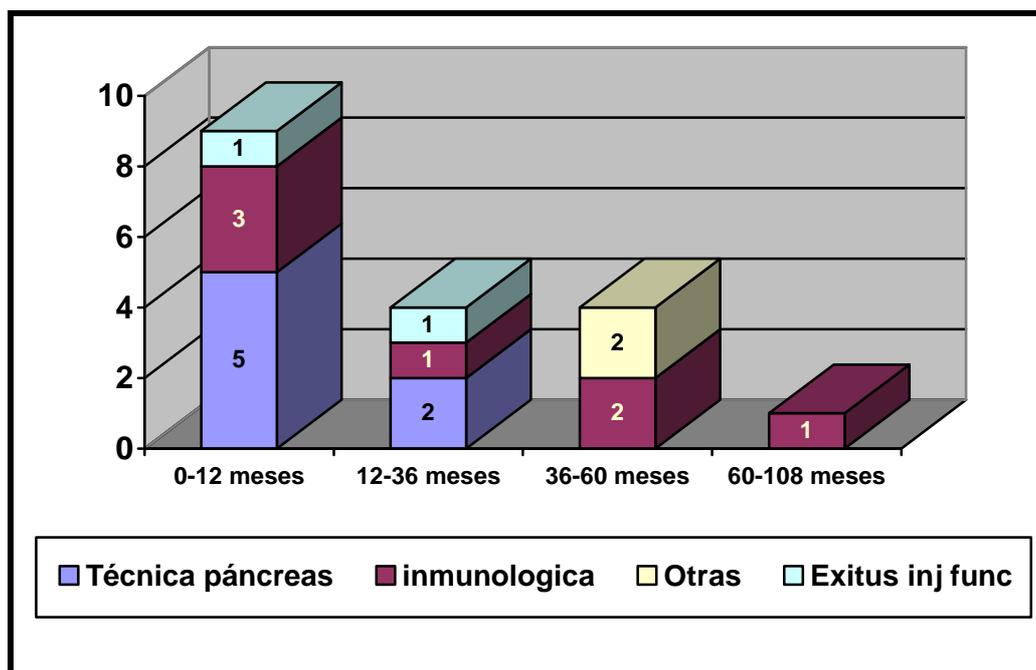


TABLA 23C: PORCENTAJE DE PERDIDAS PARA CADA TIPO DE COMPLICACIÓN TÉCNICA.



Si analizamos las causas de la pérdida de los injertos por periodos vemos que la mayoría de las pérdidas se produjeron en el primer año (50%) siendo la causa más frecuente en este periodo la pérdida técnica seguida por la inmunológica, a medida que avanzamos hasta los 3 años el número de injertos perdidos disminuye persistiendo la causa técnica a expensas de las trombosis tardías como principal motivo de fallo del injerto seguido por la inmunológica. A partir del 3 año la pérdida inmunológica constituye la causa predominante de fallo del injerto no observándose ya pérdidas técnicas. Pasados los 5 años el número de pérdidas es mínimo y en nuestra serie solo están producidas por causa inmunológica. Esto se puede ver gráficamente reflejado en la TABLA 24.

TABLA 24: CAUSAS DE PERDIDA DE LOS INJERTOS PANCREATICOS POR PERIODOS.



SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL.

Se ha calculado la supervivencia del injerto renal como el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el final del seguimiento, la muerte del paciente, la última visita a la consulta o el reinicio de la diálisis. Las pérdidas de seguimiento se consideraron casos censurados según el método de Kaplan-Meier y los éxitos con injerto funcionando como sucesos.

De los 64 pacientes incluidos, 13 pacientes perdieron el injerto renal durante el seguimiento, dos de estos pacientes recibieron un retrasplante renal, de los cuales uno falleció en el postoperatorio del mismo; por otro lado se perdió el seguimiento de dos pacientes con creatininas normales en el último control, por lo que al final del estudio 50 pacientes presentaban un injerto renal viable (los 2 retrasplantes no se han incluido en el estudio de supervivencia del injerto renal). La supervivencia media de los injertos renales fue 92,05 meses (IC95%: 83,1-100,94). La supervivencia a los 1, 3, 5 y 7 años fue respectivamente 93,6, 87,9%, 84,8% y 74,7% (TABLA 25). En la TABLA 26 esta

representada la curva de supervivencia de Kaplan-Meier para los injertos renales de nuestra serie.

En la TABLA 27 están reflejadas las supervivencias para el injerto renal de los diferentes informes anuales del U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients (31), así para los TSPR realizados en el año 2003 las supervivencias del injerto renal en EEUU son respectivamente a los 1, 3 y 5 años 92,3%, 84,9% y 77,9% lo cual este en el rango de nuestros resultados.

TABLA 25: SUPERVIVENCIA ACUMULADA DEL INJERTO RENAL.

| AÑOS | SUPERVIVENCIA ACUMULADA | ERROR STD |
|--------|-------------------------|-----------|
| 1 AÑO | 93,6% | 0,031 |
| 3 AÑOS | 87,9% | 0,043 |
| 5 AÑOS | 84,8% | 0,052 |
| 7 AÑOS | 74,7% | 0,081 |

TABLA 26

CURVA DE KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL TRAS TSPR

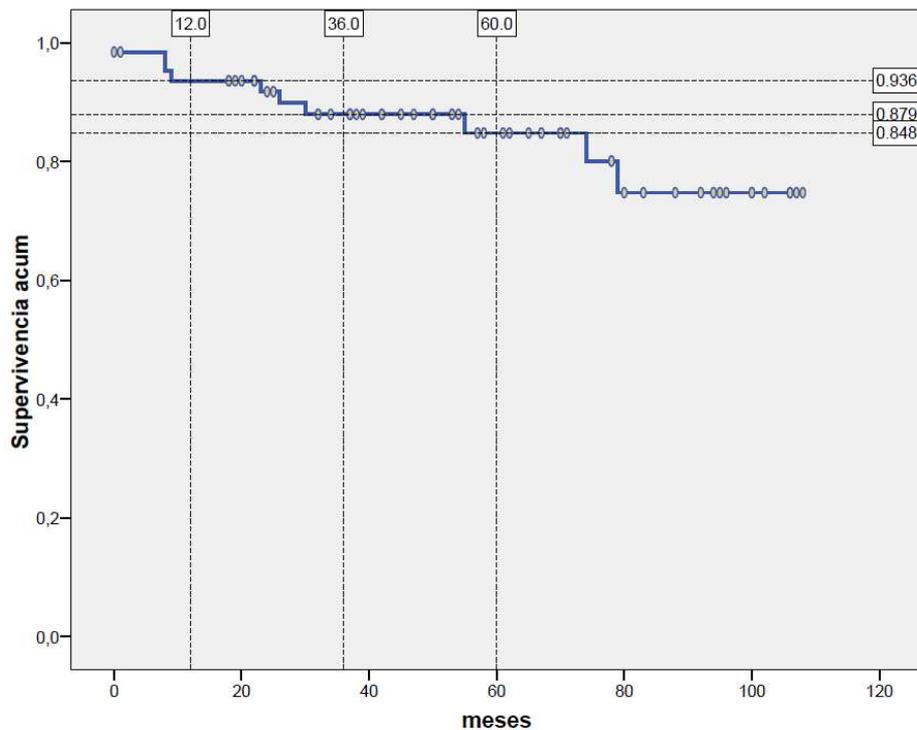


TABLA 27

**Unadjusted Graft Survival by Year of Transplant at 3 Months, 1 Year,
3 Years, 5 Years and 10 Years
Kidney-Pancreas Transplants - Kidney Graft**

| | 3 Months | | 1 Year | | 3 Years | | 5 Years | | 10 Years | |
|--|----------|-----------|--------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|----------|-----------|
| | Surv. | Std. Err. | Surv. | Std. Err. | Surv. | Std. Err. | Surv. | Std. Err. | Surv. | Std. Err. |
| Trans- # plant Year Trans- plants | | | | | | | | | | |
| 1987 29 | 93.1% | 4.7% | 79.3% | 7.5% | 62.1% | 9.0% | 62.1% | 9.0% | 44.8% | 9.2% |
| 1988 171 | 88.9% | 2.4% | 81.9% | 2.9% | 73.7% | 3.4% | 69.0% | 3.5% | 45.6% | 3.8% |
| 1989 333 | 90.1% | 1.6% | 85.3% | 1.9% | 75.4% | 2.4% | 65.8% | 2.6% | 48.9% | 2.7% |
| 1990 458 | 87.8% | 1.5% | 77.5% | 2.0% | 68.8% | 2.2% | 59.6% | 2.3% | 36.5% | 2.2% |
| 1991 451 | 90.9% | 1.4% | 85.4% | 1.7% | 80.3% | 1.9% | 72.1% | 2.1% | 45.9% | 2.3% |
| 1992 492 | 90.2% | 1.3% | 83.9% | 1.7% | 75.2% | 1.9% | 65.4% | 2.1% | 43.7% | 2.2% |
| 1993 659 | 91.8% | 1.1% | 84.8% | 1.4% | 76.6% | 1.6% | 69.0% | 1.8% | 46.4% | 1.9% |
| 1994 746 | 90.3% | 1.1% | 85.5% | 1.3% | 78.7% | 1.5% | 70.0% | 1.7% | 46.0% | 1.8% |
| 1995 910 | 93.3% | 0.8% | 89.1% | 1.0% | 82.2% | 1.3% | 73.6% | 1.5% | 54.7% | 1.7% |
| 1996 848 | 94.1% | 0.8% | 89.4% | 1.1% | 82.3% | 1.3% | 72.8% | 1.5% | 53.1% | 1.7% |
| 1997 841 | 94.8% | 0.8% | 91.9% | 0.9% | 83.9% | 1.3% | 76.2% | 1.5% | 54.0% | 1.7% |
| 1998 967 | 94.5% | 0.7% | 91.3% | 0.9% | 84.3% | 1.2% | 77.5% | 1.3% | 57.3% | 1.6% |
| 1999 930 | 94.7% | 0.7% | 91.6% | 0.9% | 83.5% | 1.2% | 75.1% | 1.4% | + | + |
| 2000 908 | 95.0% | 0.7% | 92.4% | 0.9% | 83.4% | 1.2% | 76.3% | 1.4% | + | + |
| 2001 886 | 94.8% | 0.7% | 91.5% | 0.9% | 83.9% | 1.2% | 77.0% | 1.4% | + | + |
| 2002 902 | 95.2% | 0.7% | 91.7% | 0.9% | 86.7% | 1.1% | 78.9% | 1.4% | + | + |
| 2003 866 | 96.2% | 0.7% | 92.3% | 0.9% | 84.9% | 1.2% | 77.9% | 1.4% | + | + |
| 2004 880 | 95.3% | 0.7% | 92.2% | 0.9% | 84.5% | 1.2% | + | + | + | + |
| 2005 895 | 96.0% | 0.7% | 93.3% | 0.8% | 88.0% | 1.1% | + | + | + | + |
| 2006 913 | 95.5% | 0.7% | 91.8% | 0.9% | + | + | + | + | + | + |
| 2007 848 | 96.5% | 0.6% | 93.4% | 0.9% | + | + | + | + | + | + |

CAUSAS DE PERDIDA DEL INJERTO RENAL.

A diferencia de lo que ocurre con el injerto pancreático, donde las pérdidas técnicas tienen un peso importante como causa de fallo del injerto (TABLA 23B), las pérdidas por complicaciones técnicas del injerto renal son mínimas y solo se han producido en un caso (1,5%), esta enferma posteriormente se retrasplantó. La pérdida inmunológica constituye el motivo principal de fracaso del injerto renal con 8 órganos perdidos (12,5%), tres pacientes fallecieron con injerto renal funcionante (neumonía nosocomial, IAM y fuga duodenal) y el injerto restante se perdió por falta de adherencia al tratamiento.

En la TABLA 28 podemos ver la relación de los 13 enfermos que perdieron el injerto renal y sus causas, en la TABLA 29A están representadas las diferentes causas de

pérdida del injerto renal con respecto al total de injertos perdidos y en la 29B con respecto al total de pacientes trasplantados.

TABLA 28: SUPERVIVENCIA Y CAUSAS DE PERDIDA DE LOS INJERTOS RENALES.

| PACIENTE (Nº) | SUPERVIVENCIA MESES | CAUSA DE LA PERDIDA GLOBAL | CAUSA ESPECIFICA |
|------------------|------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| 2 | 74 | INMUNOLOGICA | RECHAZO AGUDO |
| 13 | 79 | INMUNOLOGICA | NEFROPATIA CRONICA INJERTO |
| 15 | 18 | EXITUS INJ FUNC | IAM |
| 16 | 1 | EXITUS INJ FUNC | NEUMONIA NOSOC |
| 17 | 26 | INMUNOLOGICA | RECHAZO AGUDO |
| 20 | 55 | INMUNOLOGICA | RECHAZO AGUDO (RTX) |
| 24 | 0 | EXITUS INJ FUNC | FUGA DUODENAL |
| 25 | 30 | OTRAS | FALTA ADHERENCIA |
| 31 | 23 | INMUNOLOGICA | NEFROPATIA CRONICA INJERTO |
| 34 | 0 | TECNICA RIÑON | TROMBOSIS(RTX) |
| 38 | 8 | INMUNOLOGICA | RECHAZO AGUDO |
| 45 | 9 | INMUNOLOGICA | RECHAZO AGUDO |
| 56 | 8 | INMUNOLOGICA | RECHAZO AGUDO |

TABLA 29A: CAUSAS DE PERDIDA DEL INJERTO RENAL.

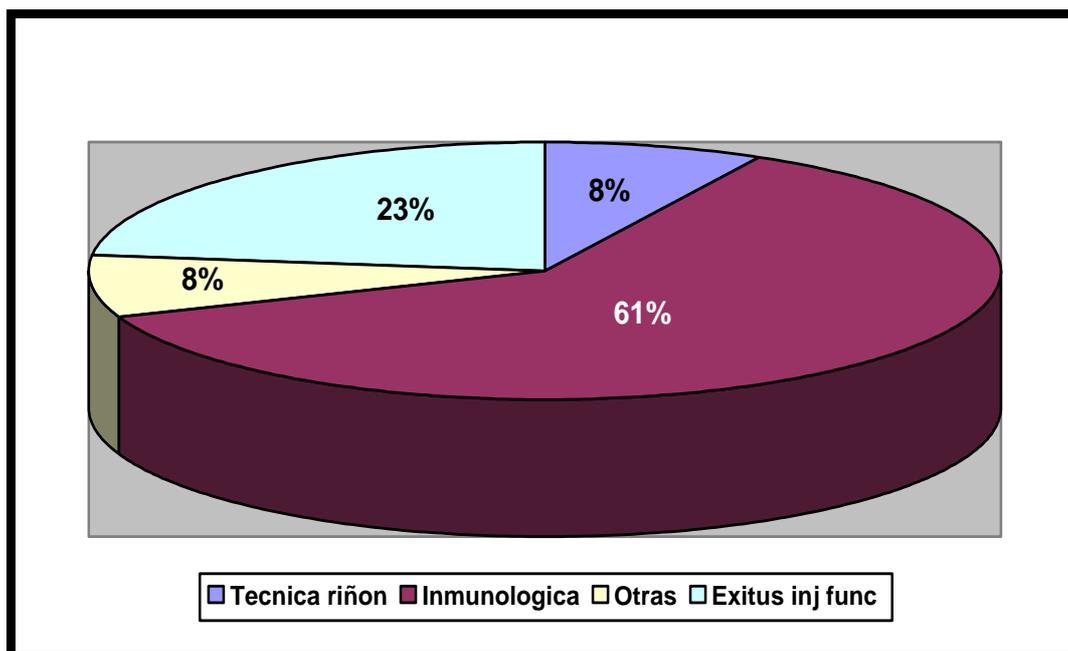
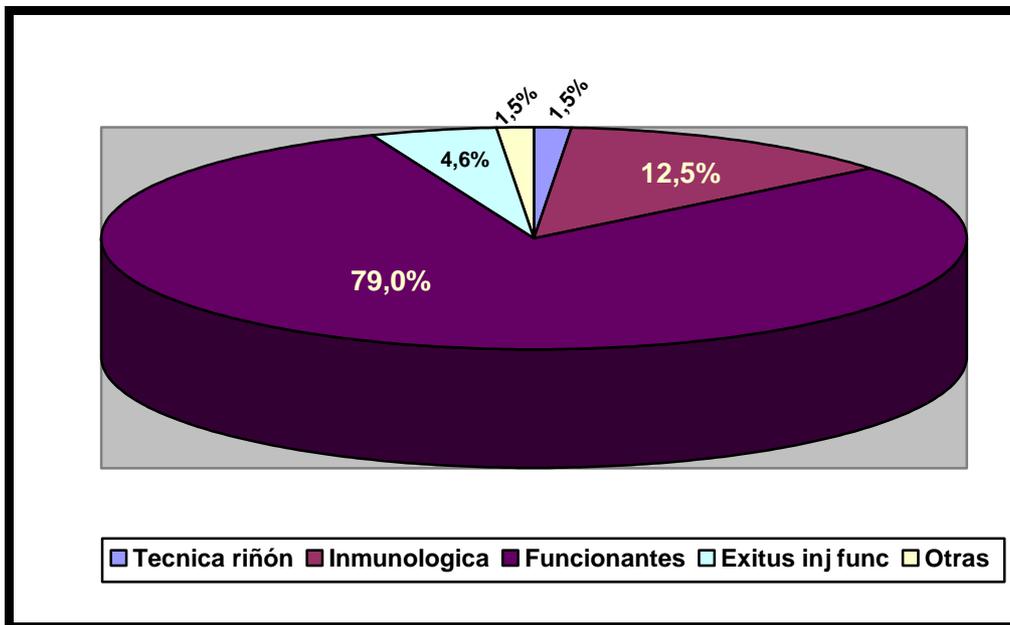
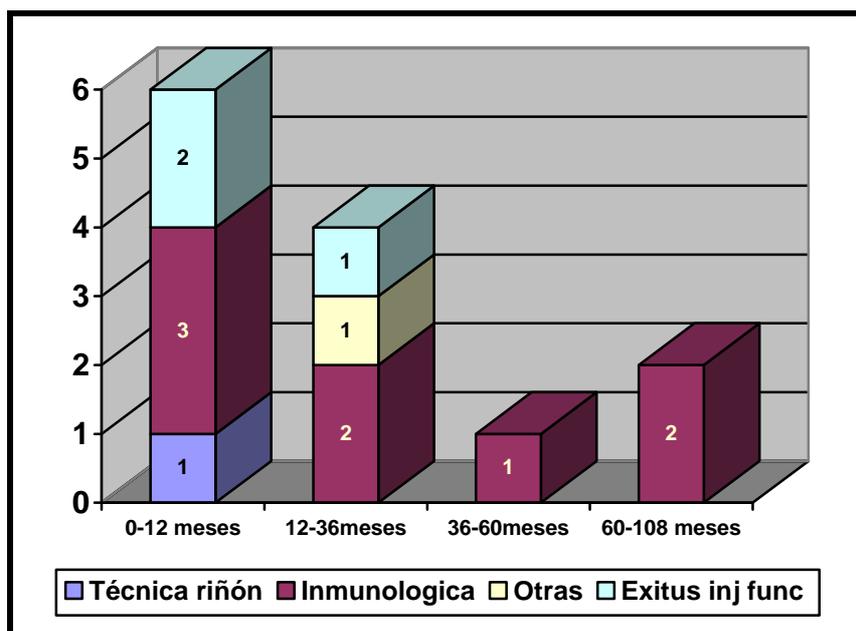


TABLA 29B: CAUSAS DE PERDIDA DEL INJERTO RENAL CON RESPECTO AL TOTAL DE TRASPLANTES.



En la TABLA 30 están representadas las diferentes pérdidas por periodos, observamos que la pérdida técnica se produjo en el postoperatorio inmediato y que las pérdidas inmunológicas se producen en todos los periodos aunque en los primeros 36 meses son mucho más frecuentes que en el resto del seguimiento.

TABLA 30: PERDIDA DEL INJERTO RENAL POR PERIODOS



COMPLICACIONES TECNICAS.

Hemos considerado como complicaciones técnicas a aquellas que son consecuencia del procedimiento quirúrgico y las hemos clasificado según estuvieran relacionadas con el injerto pancreático, el injerto renal o con ninguno de los dos. Estas complicaciones son frecuentes tras el TSPR, sobre todo las relacionadas con el injerto pancreático, y muchas veces no están asociadas a una técnica quirúrgica poco depurada sino más bien a las características del donante-receptor y del propio injerto pancreático (18, 30,32). Hemos excluido dentro de este grupo a las infecciones no relacionadas con el procedimiento quirúrgico.

COMPLICACIONES TECNICAS DEL INJERTO PANCREATICO.

Las complicaciones técnicas relacionadas con el páncreas han sido: la fuga duodenal (FD), hemorragia digestiva baja (HDB), hemorragia intraabdominal (HI), trombosis vascular del injerto (TV), la fístula pancreática (FP), la infección del sitio quirúrgico órgano/espacio profundo (ISQ), pancreatitis del injerto (PAN) y otras (OT). En nuestra serie el 45% de los pacientes no presentaron ninguna complicación técnica pancreática, un 36% de los pacientes presentó una y un 19% presentaron varias complicaciones asociadas (TABLA 33).

En la TABLA 34 se puede ver el porcentaje de cada tipo de complicación destacando la hemorragia digestiva baja como la complicación más frecuente en nuestra serie (26,5%), seguida por la infección del sitio quirúrgico y la hemorragia intraabdominal (12,5%).

TABLA 33: COMPLICACIONES TECNICAS DEL IMPLANTE PANCREATICO

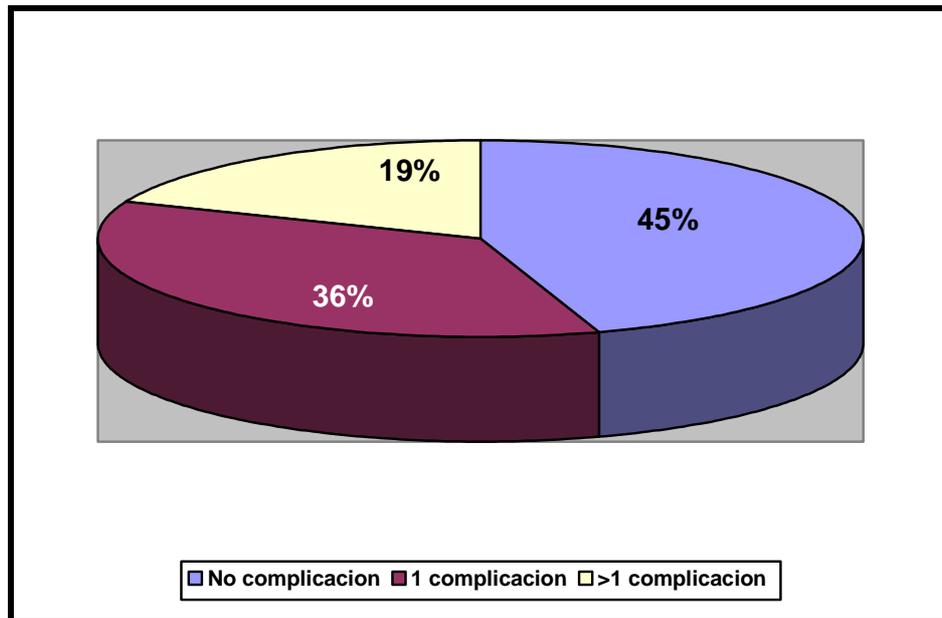
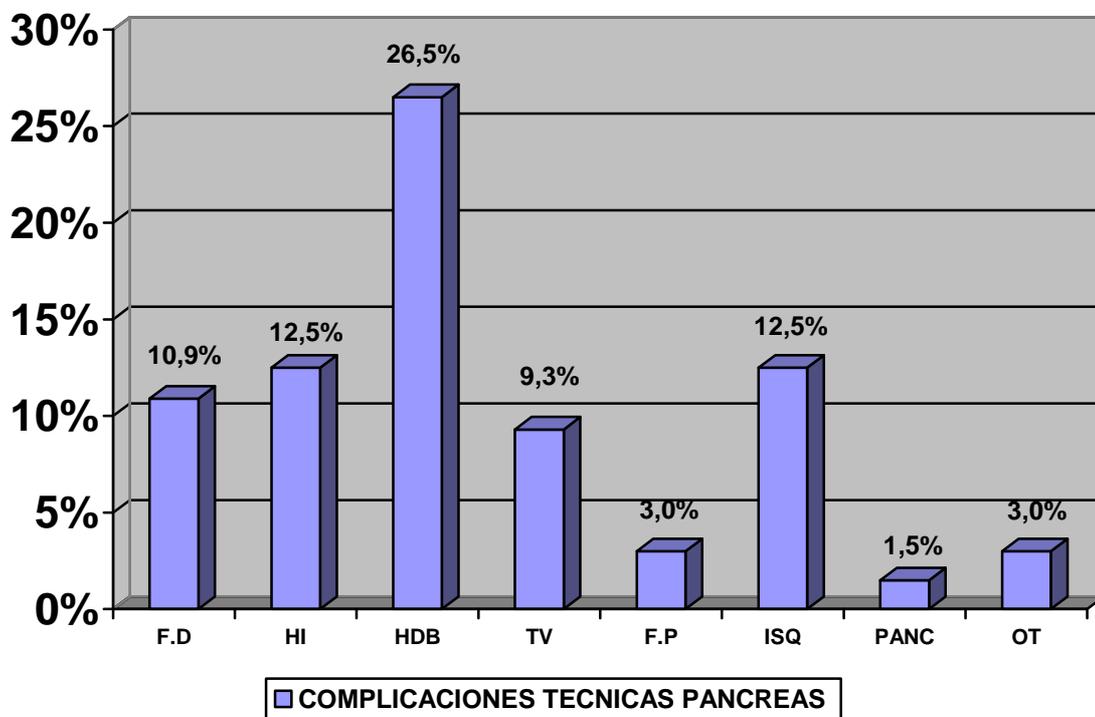


TABLA 34: PORCENTAJE DE APARICION DE CADA UNA DE LAS COMPLICACIONES TECNICAS DEL PANCREAS.



FUGA DUODENAL.

Definida por la salida de contenido intestinal por el tubo de drenaje o su identificación intraoperatoria en una relaparotomía. De los 64 pacientes trasplantados 7 presentaron fuga del segmento duodenal del injerto (ya sea de la anastomosis o de las líneas de sección laterales) lo cual supone el 10,9% de los trasplantados. De estos 7 casos en 2 (29%) la fuga supuso la causa directa de la pérdida del injerto pancreático, en 3 casos (43%) la complicación se solventó sin pérdida del injerto con una reintervención, en uno de los casos (14%) la fuga fue la causa directa del éxitus del paciente y en otro caso el paciente falleció por una neumonía nosocomial con el injerto funcionando tras haber sido reparada la fuga (TABLA 35). En todos los pacientes con fuga duodenal fue necesaria una laparotomía para solventar la complicación no siendo subsidiaria de tratamiento conservador en ningún caso, además todos los pacientes en los que se intentó salvar el injerto con sutura de la fuga y esta primera laparotomía fracasó precisaron posteriormente varias revisiones quirúrgicas y la evolución fue desfavorable con éxitus o pérdida del injerto, por tanto el éxito en la primera reintervención se muestra en nuestra serie como un factor pronóstico en la supervivencia del injerto. Considerando todos los pacientes trasplantados, la FD provocó el éxitus en el 1,5% de los casos, la pérdida del injerto pancreático en el 4,6% y relaparotomía en el 11%, es por tanto la complicación más seria de nuestro estudio.

SANGRADO INTRABDOMINAL.

Hemos considerado sangrado intraabdominal a la presencia de un hematoma intraabdominal, hemoperitoneo o débito sanguíneo por el drenaje excesivo y continuado con necesidad de transfusión. De los 64 pacientes trasplantados 8 presentaron alguna forma de sangrado intraabdominal lo que supone un 12,5% de los casos. De estos 8

pacientes, 3 (38%) precisaron laparotomía para solventar la complicación, mientras que los 5 restantes (62%) se trataron de forma conservadora mediante transfusión y suspensión temporal de la anticoagulación y antiagregación (TABLA 36). En ninguno de los 8 casos la hemorragia provocó la muerte del paciente o la pérdida del injerto pancreático pero si fue causa de reintervención en el 4,6% de los pacientes trasplantados.

TABLA 35: EVOLUCION TRAS FUGA DUODENAL

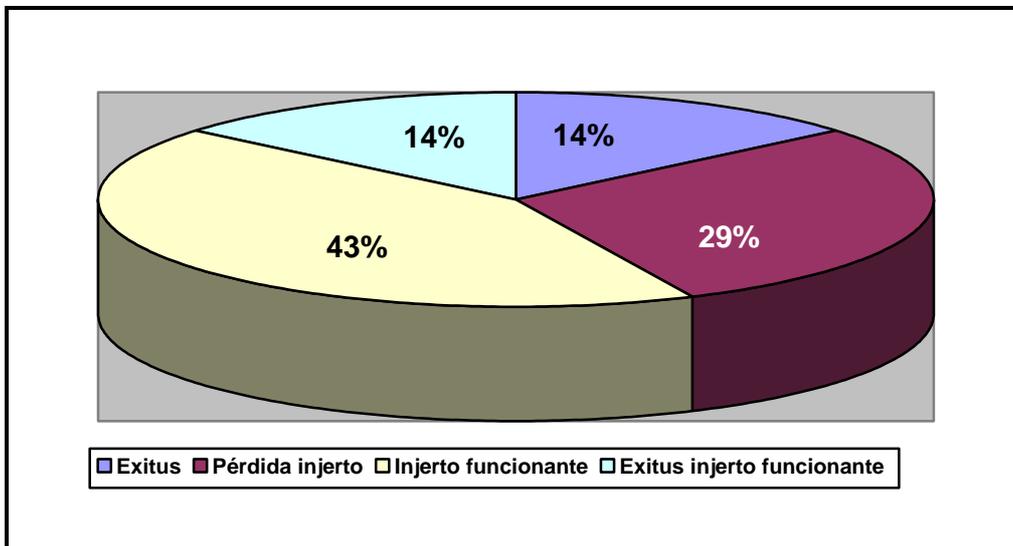
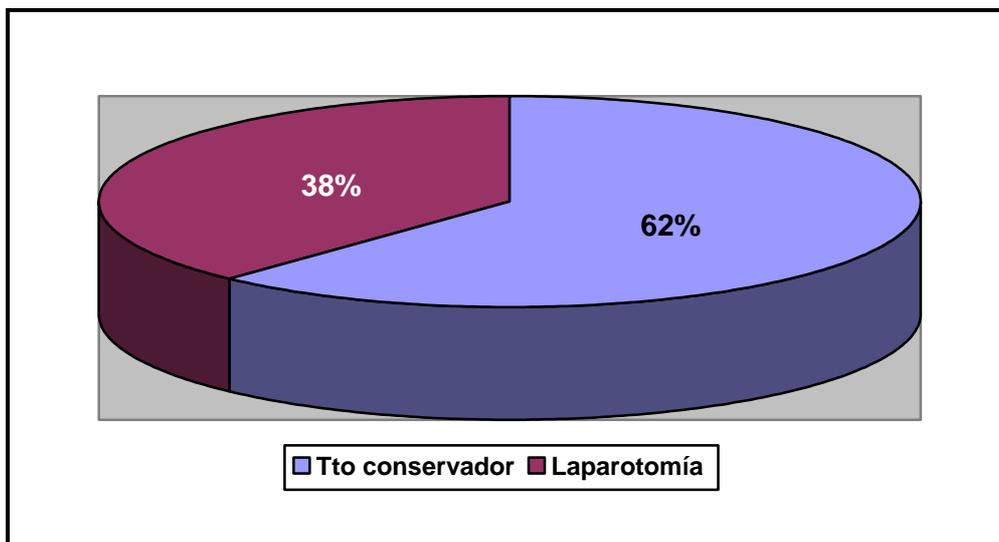


TABLA 36: MANEJO DEL SANGRADO INTRAABDOMINAL.



HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA.

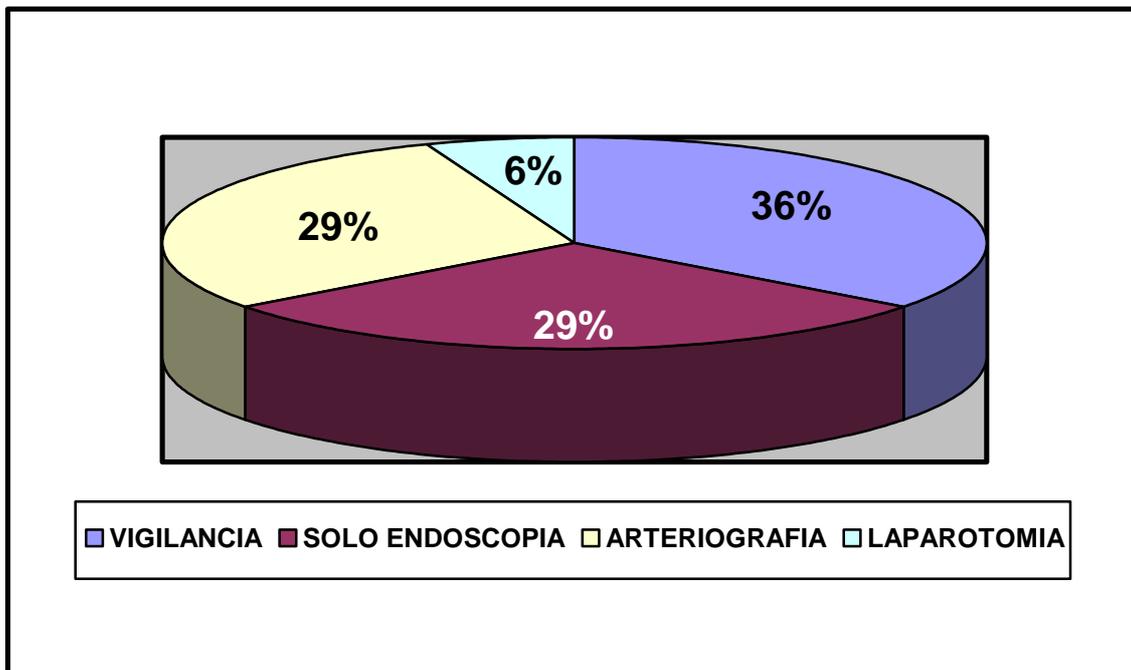
Se consideró hemorragia digestiva baja al sangrado clínicamente evidente por vía rectal en forma de rectorragia o melenas, o a la presencia de una caída del hematocrito sin otra causa aparente y con sangre oculta en heces positiva.

De los 64 pacientes 17 presentaron algún episodio de hemorragia digestiva baja lo que supone un porcentaje del 26,5% siendo con diferencia la complicación técnica más frecuente de nuestra serie.

El manejo de la hemorragia ha variado dependiendo de la severidad y recurrencia de la misma, así en 6 de los 17 casos (36%) no se realizó ninguna prueba diagnóstica ni terapéutica debido a que la hemorragia fue leve y a que los estudios endoscópicos en estos pacientes son poco útiles pues el origen del sangrado es el segmento duodenal del injerto no accesible con esta prueba, en 5 de los 17 casos (29%) se realizó solo un estudio endoscópico y en todos ellos fue negativo, en 5 de los 17 casos (29%) la gravedad o recurrencia de la hemorragia hizo necesaria una arteriografía (tres de ellos con endoscopia previa negativa), sin embargo solo en 2 de los casos (12%) la prueba fue diagnóstica y permitió un tratamiento de la causa del sangrado, en un caso (6%) la hemorragia fue lo suficientemente grave como para justificar una revisión quirúrgica del duodeno, este paciente posteriormente presentó una fuga de la duodenotomía (TABLA 37). Tenemos por tanto 11 casos (65%) de hemorragia leve autolimitada y 6 casos (35%) de hemorragia grave o recurrente que precisó arteriografía o laparotomía. La hemorragia digestiva no constituyó en ninguno de los pacientes causa directa de muerte o de la pérdida del injerto aunque fue causa de reintervención en un 1,5% de los trasplantados. Hay que tener en cuenta que la revisión quirúrgica de la anastomosis

duodeno-yeyunal puede aumentar el riesgo de fuga duodenal como ocurrió en nuestro caso.

TABLA 37: MANEJO DE LOS PACIENTES CON HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

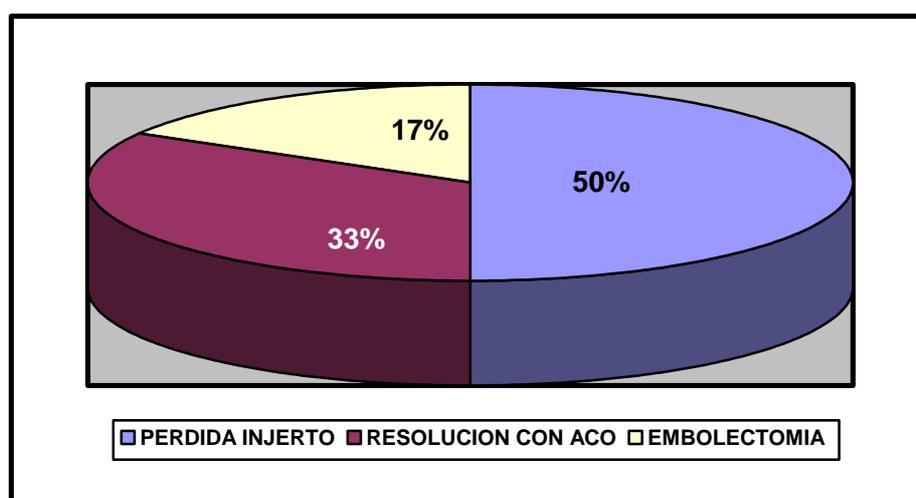


TROMBOSIS

Definida por presencia de trombosis en el sistema arterial o venoso del injerto confirmada por ecografía o arteriografía. En los 64 trasplantes estudiados se detectaron 6 casos de trombosis vascular del injerto (9,3%), 3 casos de trombosis venosa (4,6%) y otros 3 de trombosis arterial (4,6%). En cuanto a las trombosis venosas, en un caso se observó una trombosis de la porta una vez realizada la anastomosis venosa lo que obligo a explantar el páncreas en el mismo acto quirúrgico, en los otros 2 casos se produjo una trombosis de la vena esplénica con algún trombo flotante en la porta que fueron tratados con anticoagulación oral durante 6 meses con resolución del cuadro en ambos casos. Con respecto a las trombosis arteriales, en un caso se produjo una trombosis precoz de

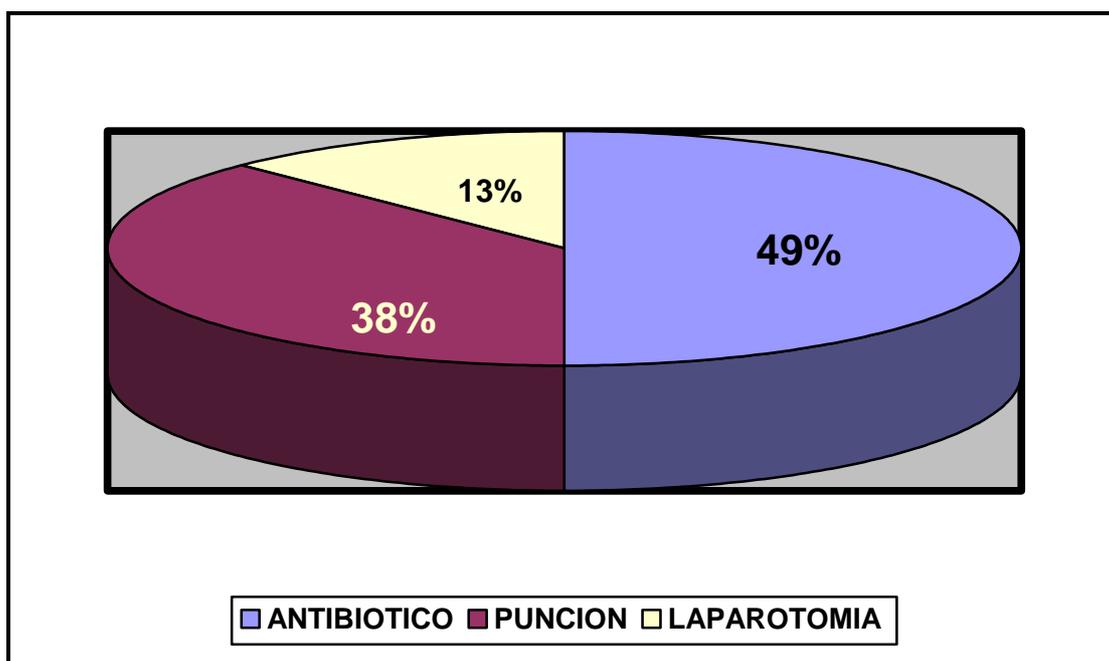
la arteria esplénica realizándose una embolectomía quirúrgica de la misma con resolución de cuadro y adecuado funcionamiento del injerto pancreático, los dos pacientes restantes presentaron trombosis arteriales tardías a los 18 y 20 meses tras el trasplante que se diagnosticaron en la consulta por disfunción del injerto y en los cuales el cuadro estaba muy evolucionado en el momento del diagnóstico lo que supuso la pérdida ambos injertos a pesar del tratamiento con anticoagulantes. Podemos considerar la trombosis una complicación grave, que aunque no pone en peligro la vida del paciente, provoca la pérdida del injerto en el 50% de los casos (TABLA 38). La trombosis venosa, sobre todo cuando no afectó al tronco de la vena porta, respondió bien al tratamiento anticoagulante, sin embargo, la trombosis arterial solo respondió al tratamiento cuando se diagnosticó precozmente, precisando embolectomía para salvar el injerto; cuando esta trombosis arterial se diagnostica ya evolucionada en nuestra serie provocó siempre la pérdida del injerto. Aunque no es causa de éxitus, la trombosis constituye una complicación seria que provocó pérdida del injerto pancreático en el 4,6% de los trasplantados y reintervención en el 1,5%.

TABLA 38: MANEJO DE LAS TROMBOSIS DEL INJERTO



INFECCION DEL SITIO QUIRURGICO ORGANO/ESPACIO PROFUNDO.

Definida como síntomas generales de infección asociados a hallazgos ecográficos o tomográficos de infección de espacio profundo (colección líquida) o salida de líquido por el drenaje con cultivo positivo. De los 64 trasplantes realizados 8 pacientes (12,5%) presentaron una infección del sitio quirúrgico, en 4 casos (49%) esta se resolvió exclusivamente con tratamiento antibiótico, en 3 casos (38%) se resolvió con drenaje percutáneo y un caso (13%) mediante laparotomía (TABLA 39). La ISQ no fue causa directa de pérdida del injerto ni de muerte en los pacientes, pero si fue motivo de laparotomía en el 1,5% de los casos.

TABLA 39: TRATAMIENTO DE LA INFECCION DEL SITIO QUIRURGICO.**FISTULA PANCREATICA.**

Se ha considerado como fístula pancreática al débito de forma persistente de líquido claro y rico en amilasa por el tubo de drenaje. Esta complicación, poco frecuente en nuestra serie, se presentó en 2 de los 64 pacientes trasplantados (3%), en un caso el

paciente debutó con un abdomen agudo y precisó una laparotomía para lavado y drenaje y posterior tratamiento con somatostatina endovenosa y dieta, el otro caso apareció tras una laparotomía para tratar una perforación de ciego y se resolvió también de forma conservadora.

PANCREATITIS POR ISQUEMIA-REPERFUSION

Cuadro caracterizado por aumento de enzimas pancreáticas junto con hallazgos ecográficos o tomográficos de pancreatitis que ocurre en el postoperatorio inmediato. Ocurrió en 1 paciente (1,5%), este injerto presentó un no funcionamiento primario y tuvo que ser explantado por presentar una infección del sitio quirúrgico persistente y absceso pancreático.

OTRAS.

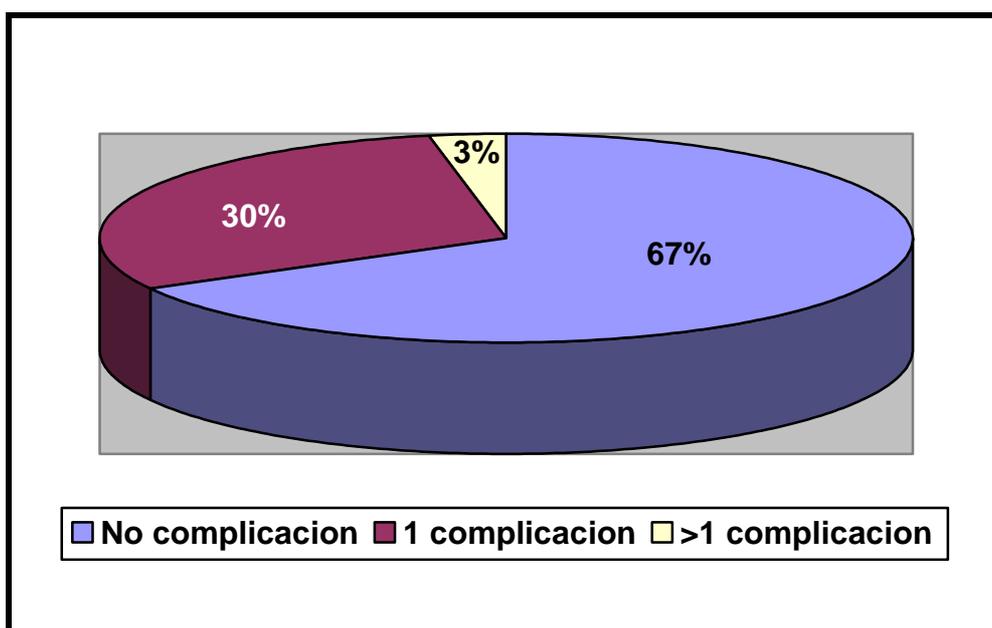
Dos pacientes (3%) presentaron otras complicaciones técnicas relacionadas con el injerto pancreático, estas fueron un síndrome compartimental tras una laparotomía para resolver una hemorragia intraabdominal que precisó un cierre diferido con malla de PTFE y una perforación de ciego que requirió laparotomía

COMPLICACIONES TECNICAS DEL INJERTO RENAL.

Las complicaciones técnicas relacionadas con el injerto renal son mucho menos frecuentes que las del injerto pancreático debido a que en el injerto pancreático el segmento duodenal es fuente de gran parte de la morbilidad (fugas duodenales y hemorragias digestivas) y además se trata de un órgano que por su vascularización presenta flujo lento lo que favorece la aparición de trombosis vasculares con más frecuencia que en el injerto renal, por otro lado, en el riñón la vascularización del tejido peri-injerto es mucho menor que en el páncreas haciendo que el riesgo de hemorragia intraabdominal sea menor. El injerto renal sin embargo es más sensible a

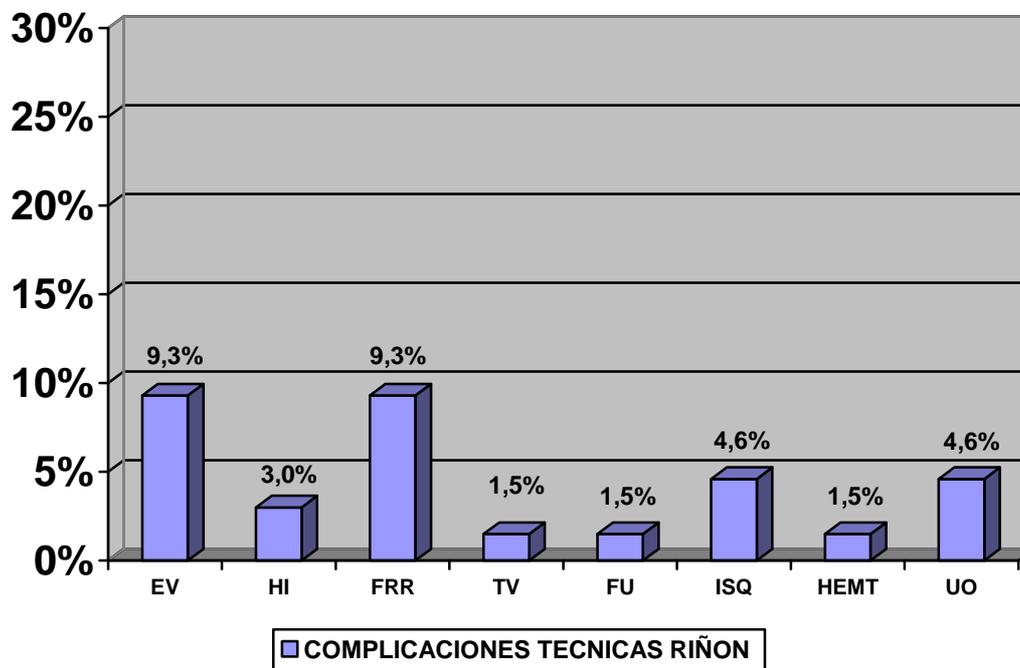
complicaciones en la anastomosis arterial provocando problemas de hipertensión arterial o bajo flujo al miembro inferior izquierdo. Un 67% de los pacientes no presentó ninguna complicación relacionada con el injerto renal, un 30% presentó una complicación y solo un 3% presentó más de una complicación asociada (TABLA 39).

TABLA 39: COMPLICACIONES TECNICAS ASOCIADAS AL INJERTO RENAL



Las complicaciones técnicas del injerto renal han sido: estenosis vascular (EV), hemorragia intraabdominal (HI), función renal retrasada (FRR), infección del sitio quirúrgico órgano/espacio profundo (ISQ), hematuria (HEMT), trombosis vascular (TV), uropatía obstructiva (UO) y fuga urinaria (FU). Las 4 complicaciones más frecuentes fueron la función renal retrasada y la estenosis vascular en un 9,3% de los casos y la infección del sitio quirúrgico y uropatía obstructiva también en un 4,6% de los casos, el resto de complicaciones fue muy poco frecuente (TABLA 40).

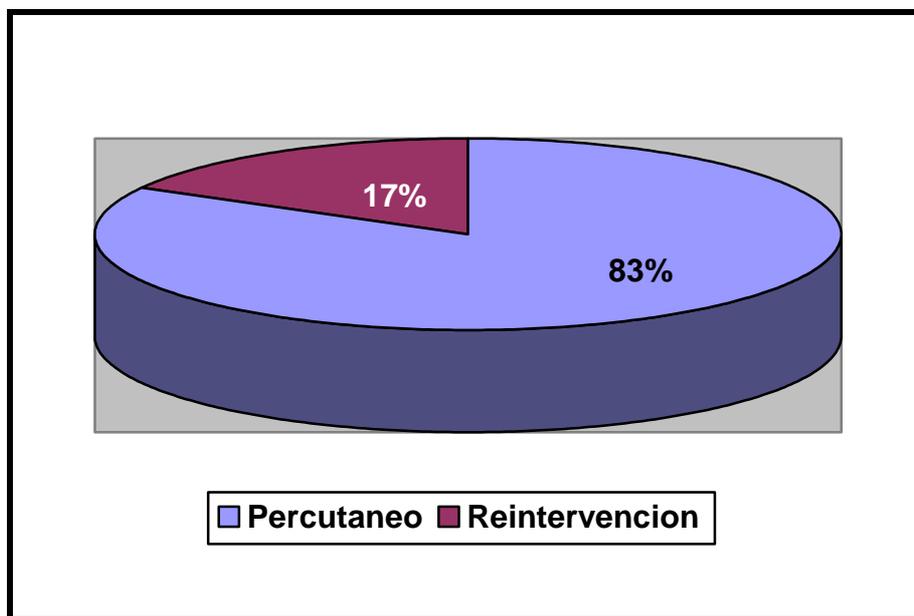
**TABLA 40: COMPLICACIONES TECNICAS RELACIONADAS CON EL INJERTO RENAL
EN PORCENTAJE DE APARICION.**



ESTENOSIS VASCULAR.

Definida como estenosis de la arteria iliaca izquierda o de la arteria del injerto renal que se manifestó como hipoperfusión del miembro izquierdo o hipertensión arterial de origen renovascular y confirmada por arteriografía. De los 64 pacientes incluidos, 6 presentaron esta complicación lo que supone un 9,3% de los casos. En 2 casos se manifestó como hipoperfusión del miembro izquierdo y en los 4 restantes como hipertensión arterial de origen renovascular. Cinco casos (83%) se solventaron mediante angioplastia o colocación de stent mientras que uno de ellos (17%) precisó revisión quirúrgica de la anastomosis (TABLA 42). En ningún caso esta complicación supuso la pérdida del injerto aunque si reintervención en el 1,5% de los pacientes.

TABLA 42: MANEJO DE LAS ESTENOSIS VASCULARES DEL TRASPLANTE RENAL.



HEMORRAGIA INTRABDOMINAL.

Dos pacientes de los 64 (3%) presentaron algún tipo de sangrado intraabdominal relacionado con el injerto renal. En los dos casos se trató de un hematoma perirrenal, uno precisó reintervención mientras que en el otro se trató de forma percutánea. Esta complicación no provocó muertes ni pérdidas de injerto aunque si fue causa de reintervención en el 1,5% de los pacientes.

FUNCION RENAL RETRASADA.

Se define como retraso en el funcionamiento del injerto renal que provocó retraso en la extubación y/o necesidad de ultrafiltración o hemodiálisis. Se produjo en 6 de los 64 trasplantados (9,3%). Los días de función retrasada variaron entre 1 y 18 con una media de 6 días. Dos de los pacientes afectados fallecieron posteriormente por otra causa (fuga duodenal y neumonía nosocomial), en el resto de los casos el cuadro se resolvió tras el tratamiento de soporte y reajuste de la medicación nefrotóxica. La función retrasada del

injerto renal aparece en nuestra serie asociada a otras complicaciones graves de tipo séptico en un 33% de los casos.

INFECCION DEL SITIO QUIRURGICO.

Tres de los 64 pacientes presentaron infección en el sitio quirúrgico del implante renal (4,6%), en 2 casos se resolvió con drenaje percutáneo, sin embargo el tercer caso fue una infección residual tras trasplantectomía renal por trombosis que precisó drenaje quirúrgico.

TROMBOSIS.

Se produjo en un solo paciente (1,5%) afecto de una coagulopatía no detectada previamente al trasplante. La paciente perdió el injerto y fue retrasplantada meses después siendo actualmente funcionante el nuevo injerto renal. La trombosis es la complicación técnica renal más seria en nuestros pacientes siendo responsable de pérdida del injerto renal en el 1,5% de los trasplantados y fue responsable de laparotomías repetidas en el 1,5% de los pacientes.

UROPATIA OBSTRUCTIVA.

Se produjo en 3 de los 64 pacientes (4,6%), las causas fueron un linfocelo, una estenosis ureteral y una obstrucción por coágulos. En los tres casos los pacientes precisaron nefrostomía; la obstrucción por coágulos se resolvió espontáneamente, el linfocelo preciso esclerosis percutánea y la estenosis ureteral la colocación de un stent.

FUGA URINARIA.

Se produjo solo en un paciente (1,5%) y se trato mediante nefrostomía temporal.

HEMATURIA.

Un paciente (1,5%) presento hematuria macroscópica severa que se resolvió espontáneamente pero precisó de transfusión.

COMPLICACIONES QUIRURGICAS NO RELACIONADAS CON LOS INJERTOS.

Además de las complicaciones descritas hasta ahora se produjeron otras complicaciones quirúrgicas generales no relacionadas directamente con ninguno de los injertos que fueron las siguientes: 3 eventraciones, 1 evisceración y 2 cuadros de oclusión intestinal, uno tratado conservadoramente y otro que precisó una laparotomía para liberar una brida postquirúrgica.

RELAPAROTOMIAS RELACIONADAS CON COMPLICACIONES TÉCNICAS DE LOS INJERTOS.

En 17 de los 64 pacientes trasplantados (26%) se realizaron 27 laparotomías para solventar alguna complicación técnica de los injertos, 6 de ellos (9%) precisaron más de una reintervención. Quince pacientes (23%) precisaron 22 laparotomías por complicaciones técnicas del páncreas, mientras que 3 pacientes (5%) precisaron 5 laparotomías por complicaciones técnicas del riñón.

En cuanto a las 22 laparotomías por complicación técnica del páncreas, 12 de ellas fueron por FD (54%) siendo con diferencia la causa más frecuente de reintervención, 3 por HI (9%) y el resto por una FP, un síndrome compartimental, una HDB, una PANC, una ISQ, una perforación de ciego, una laparotomía en blanco y una TV (asociada a una de las HI).

En cuanto a las 5 reintervenciones por complicación técnica del riñón sus causas fueron: una EV, una HI, una ISQ y 2 por TV.

En la TABLA 43A vemos las causas de las 27 relaparotomías considerando conjuntamente las complicaciones técnicas de ambos injertos. En la TABLA 43B el porcentaje de pacientes que sufren relaparotomía según el injerto causante.

TABLA 43A: CAUSAS DE LAS 27 RELAPAROTOMÍAS POR COMPLICACIONES TECNICAS DE ALGUNO DE LOS INJERTOS

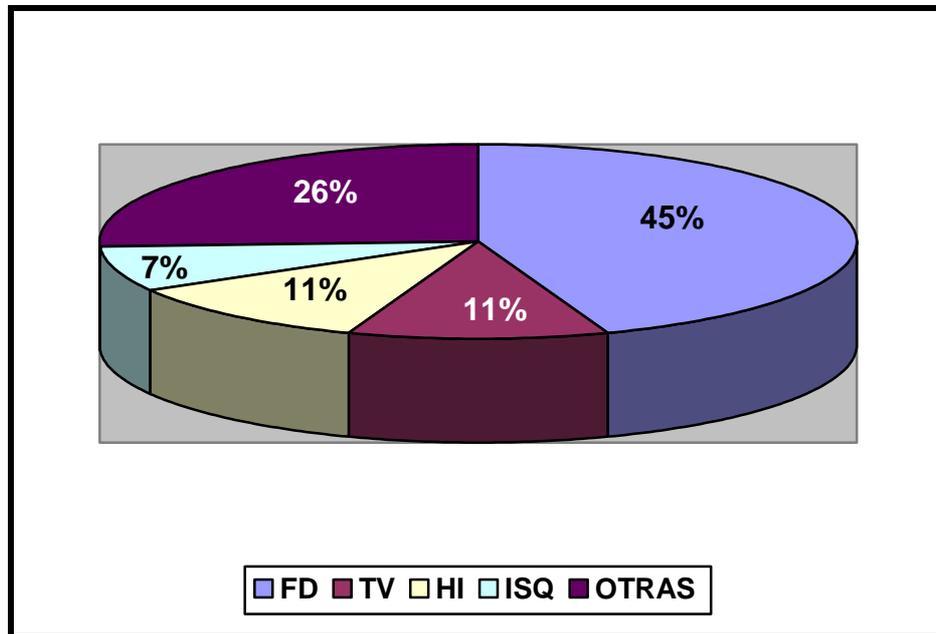
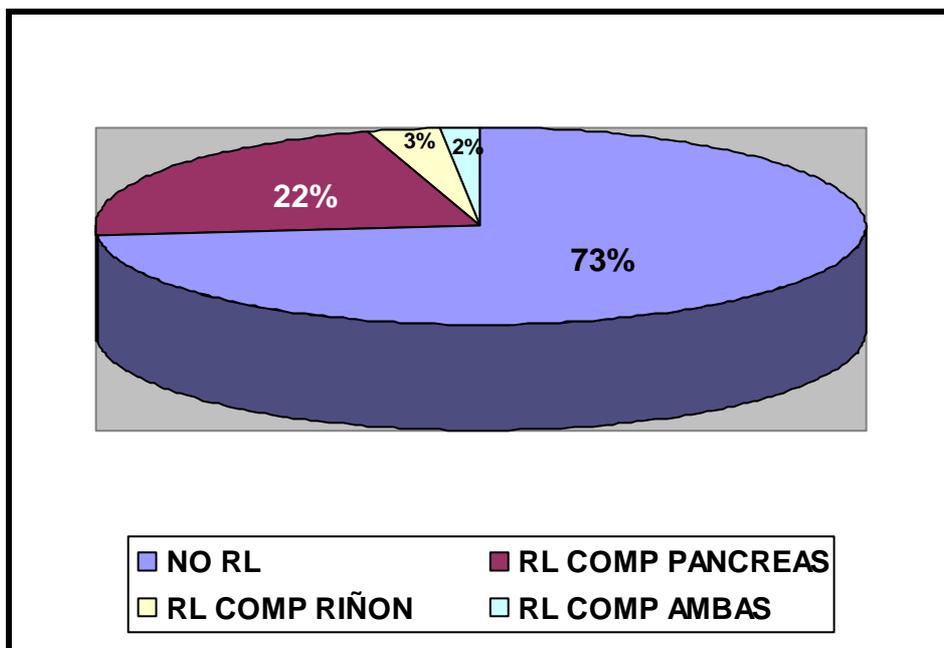


TABLA 43B: PORCENTAJE DE PACIENTES QUE SUFREN RELAPAROTOMIA SEGÚN EL ORGANISMO CAUSANTE.



COMPLICACIONES INMUNOLOGICAS.

Dentro de este grupo hemos incluido los episodios de rechazo y la toxicidad asociada al tratamiento con inmunosupresores.

RECHAZO.

Hemos clasificado los rechazos según si se trató de un rechazo agudo o crónico y según cual fue el órgano afectado (solo páncreas, solo riñón o ambos).

El rechazo agudo renal se define por los grados I,II y III de la clasificación de BANFF (33) y el rechazo crónico renal por la nefropatía crónica del injerto renal (NCR) de dicha clasificación. Con respecto al páncreas, dado que en nuestro grupo no utilizamos la biopsia pancreática, la diferencia entre rechazo agudo y crónico se realizó basándonos en su diferente comportamiento clínico, el rechazo agudo se caracterizó por un aumento brusco e importante de las enzimas pancreáticas y edema pancreático en la ecografía, acompañado o no de dolor abdominal en fosa iliaca derecha; la disfunción crónica (DCP) se definió por un deterioro lento y progresivo de la función pancreática con poca o ninguna elevación de enzimas y pruebas de imagen normales.

En cuanto al órgano afectado tenemos el rechazo agudo aislado del páncreas (RAP) cuando solo se afectó el páncreas, el rechazo agudo aislado del riñón (RAR) cuando solo se afectó el riñón y el rechazo agudo asociado de ambos injertos (RAA) cuando se afectaron ambos injertos simultáneamente o con un intervalo inferior a 3 meses.

En cuanto al diagnóstico cuando hubo sospecha clínica de RAR, RAA o NCR este se trató de confirmar mediante biopsia del injerto renal, en caso de RAP o DCP el diagnóstico se realizó por la clínica, enzimas y ecografía dado que en nuestro centro no practicamos la biopsia del injerto pancreático de rutina, en los casos de sospecha clínica de RAP se trató de descartar siempre la infección por CMV. El cuadro de rechazo agudo

pancreático puede ser sin embargo muy difícil de distinguir de otras causas de pancreatitis como la pancreatitis aguda tardía del injerto (80), microfugas duodenales tardías, infecciones, pancreatitis por fármacos u obstructivas.

En cuanto al tratamiento hemos dividido los rechazos agudos en córtico-resistentes o córtico-sensibles según su respuesta a los bolos de metil-prednisolona.

Hemos calculado el porcentaje de rechazos de dos formas: global (sobre los 64 pacientes trasplantados) y considerando solo los pacientes que tras el trasplante no habían perdido el injerto por complicación técnica o éxitus (61 pacientes).

En nuestra serie de 64 pacientes trasplantados 25 presentaron al menos algún episodio de rechazo durante el seguimiento lo que supone un 39% del total (43% de los pacientes con injertos funcionantes al alta), si consideramos solo rechazos con diagnóstico histológico el porcentaje global es del 21% (23% en pacientes con injertos funcionantes al alta) (TABLA44). En la TABLA 45 esta representado el número de pacientes que sufrieron rechazo agudo o crónico y la distribución por órganos de cada grupo.

TABLA 44: PORCENTAJE DE PACIENTES DE LA SERIE QUE SUFREN ALGUN EPISODIO DE RECHAZO (DCHA) O ALGUN EPISODIO HISTOLOGICAMENTE PROBADO (IZDA)

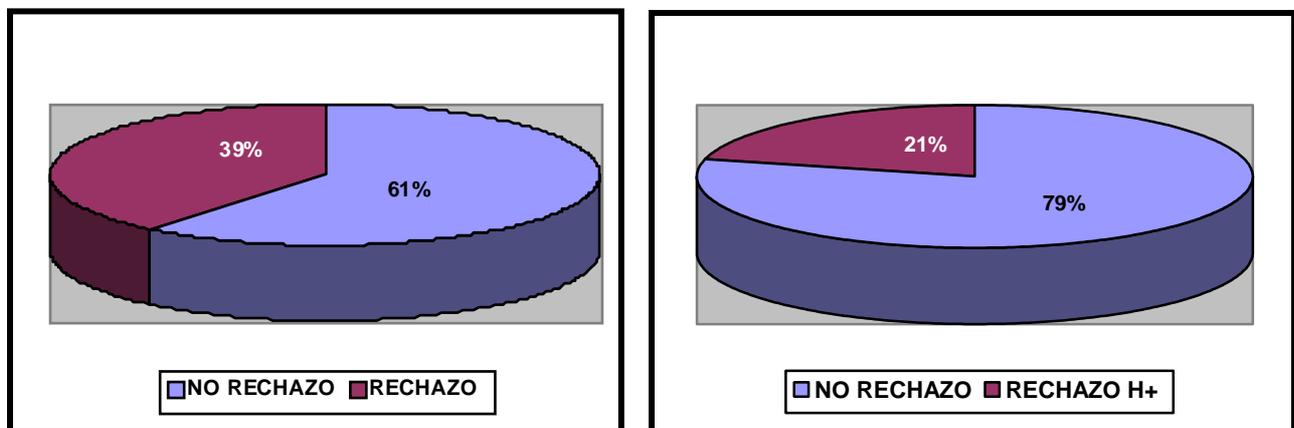
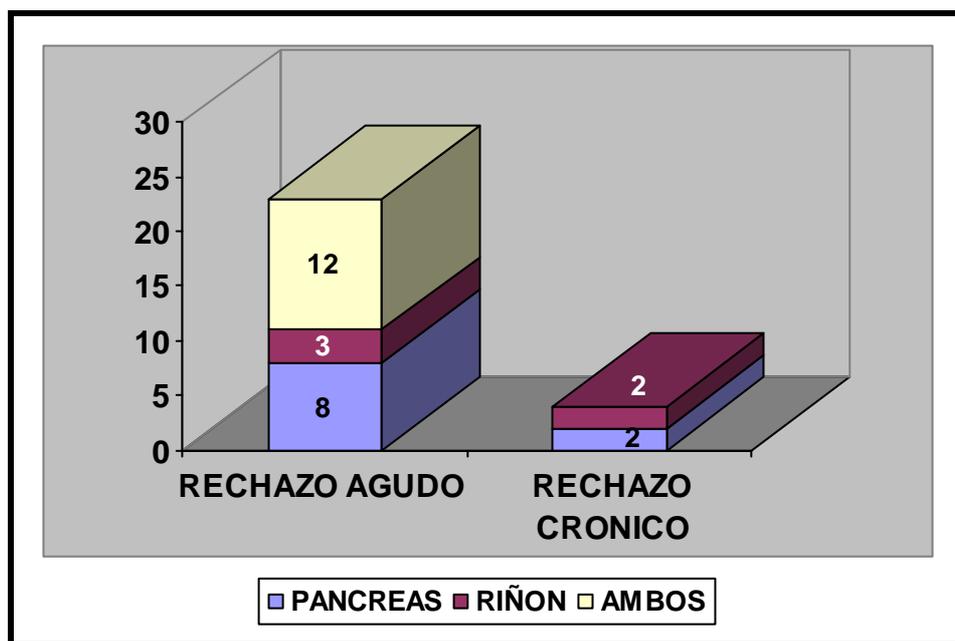


TABLA 45: NUMERO DE PACIENTES AFECTADOS POR ORGANO Y TIPO DE RECHAZO.



RECHAZO AGUDO ASOCIADO DE AMBOS INJERTOS:

Es el tipo de rechazo más frecuente en nuestra serie y se produjo en 12 de los 25 pacientes (48%). En 11 pacientes se realizó biopsia del injerto renal para confirmar el diagnóstico, en 8 de ellas se confirmó (72%) y en 3 pacientes el resultado de la biopsia fue no concluyente/borderline, en el paciente restante la biopsia no se pudo completar y por tanto el diagnóstico fue clínico. Es un rechazo que suele ocurrir precozmente de modo que en 9 de los 12 pacientes el primer episodio de rechazo se produjo en los primeros 12 meses postrasplante mientras que en los 3 restantes fue tardío y se produjo entre el primer y tercer año postrasplante. De los 12 pacientes, 7 (58%) presentaron rechazo córtico-resistente. Tres pacientes con RAA recurrente, córtico-resistente y confirmado histológicamente presentaron finalmente una biopsia NCR pero han sido incluidos en este apartado por considerarse el rechazo agudo el proceso primario. Este tipo de rechazo fue el responsable de la pérdida de 5 injertos pancreáticos y 4 injertos renales en 5 pacientes, los 7 pacientes restantes no perdieron ninguno de los injertos.

Todas las pérdidas se produjeron cuando el rechazo fue precoz y se produjo en los primeros 12 meses.

RECHAZO AGUDO AISLADO DEL PANCREAS:

Es el segundo tipo de rechazo en frecuencia apareciendo en 8 de los 25 pacientes (32%). El diagnóstico siempre fue clínico-analítico-radiológico aunque en un paciente con rechazo córtico-resistente recurrente se realizó biopsia del injerto renal para intentar confirmar el diagnóstico, sin embargo esta fue negativa. En 6 pacientes el rechazo se produjo en los 12 meses postrasplante mientras que en los 2 restantes ocurrió entre el primer y tercer año. De los 8 rechazos, 7 (85%) fueron córtico-sensibles. Dos pacientes con RAP asociaron posteriormente una NCR. Ninguno de los 8 pacientes perdió el injerto pancreático por este tipo de rechazo aunque uno de ellos presentó glucemias anómalas desde el episodio pero sin necesidad de insulina, otro paciente posteriormente al RAP perdió el riñón y el páncreas por una NCR y una trombosis arterial tardía respectivamente, no pudiendo descartarse en este último paciente que la trombosis fuera una manifestación tardía de un rechazo que pasó desapercibido.

RECHAZO AGUDO AISLADO RENAL:

Apareció en 3 de los 25 pacientes (12%). En los 3 casos se realizó biopsia y se confirmó el diagnóstico. En 2 pacientes el rechazo ocurrió en los 12 meses postrasplante mientras que el caso restante fue muy tardío apareciendo tras 5 años del trasplante. Los 3 rechazos fueron córtico-resistentes y 2 pacientes perdieron el injerto renal.

DISFUNCION CRONICA DEL PANCREAS:

Apareció en 2 pacientes de los 25 (8%). En un caso la DCP apareció a los 3 años del trasplante y en otro después de los 5 años, en los dos casos supuso la pérdida del injerto pancreático.

NEFROPATIA CRONICA DEL INJERTO RENAL:

Ocurrió también en 2 de los 25 pacientes (8%), los 2 casos asociaron un RAP en los primeros meses postrasplante. Los 2 casos se confirmaron con biopsia, este rechazo apareció siempre tardíamente entre el primer y tercer año postrasplante y en los 2 casos supuso la pérdida del injerto.

Tres pacientes que sufrieron un RAA recurrente y córtico-resistente presentaron finalmente una biopsia de NCR pero estos pacientes se han incluido en el grupo RAA pues la causa del deterioro de la función renal realmente fue un rechazo agudo recurrente.

DISFUNCION CRONICA DE AMBOS INJERTOS:

Este tipo de disfunción se dio en un paciente con mala adherencia al tratamiento inmunosupresor y antihipertensivo y con consumo de tóxicos en el postrasplante lo cual provocó la disfunción crónica y pérdida de ambos injertos. Este caso no ha sido contabilizado como pérdida inmunológica ni como rechazo en los análisis realizados pues la pérdida se produjo por falta de cumplimiento terapéutico.

En la TABLA 46 están representados el número de pacientes para cada tipo de rechazo y el número de órganos que se perdieron con el rechazo, el RAA esta desglosado en dos columnas, una en la que se expresan las pérdidas pancreáticas (RAAp) y en otra las renales (RAAr). Se puede comprobar que todas las disfunciones crónicas acabaron con la pérdida de los injertos y que en los rechazos agudos el RAA y el RAR produjeron pérdida de injertos mientras que el RAP no.

En la TABLA 47A esta representado el número de pérdidas de injertos provocadas por los rechazos agudos según si fueron resistentes o no a corticoides, observamos que

ningún rechazo agudo córtico-sensible produjo pérdidas y que el 100% de las pérdidas se produjeron en rechazos agudos córtico-resistente. En la TABLA 47B esta representado el número de pérdidas de injertos provocadas por rechazo agudo según si su diagnóstico fue clínico o histológico, vemos que el número de pérdidas en los rechazos clínicos es del 9%, mientras que en los confirmados histológicamente es del 45%.

TABLA 46: NUMERO DE PACIENTES QUE PIERDEN ALGUN INJERTO PARA CADA TIPO DE RECHAZO.

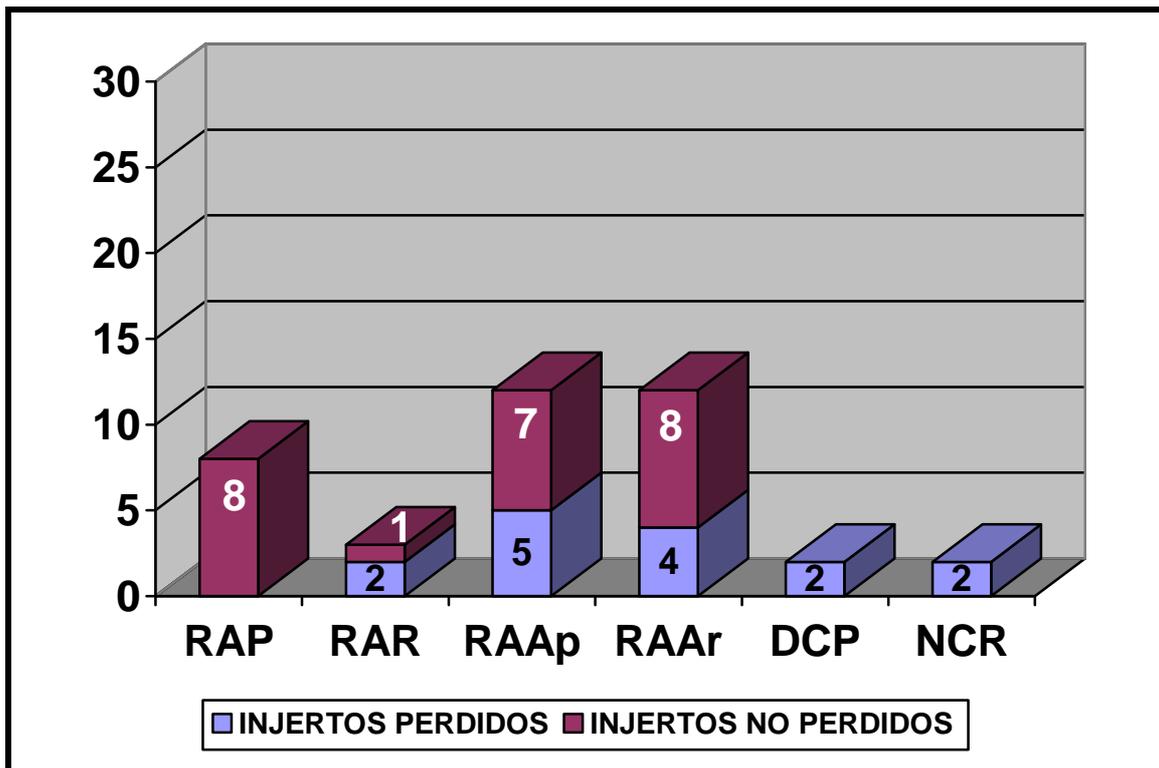


TABLA 47A: RECHAZOS AGUDOS CON PERDIDA DE ALGUN INJERTO SEGÚN SU RESPUESTA A CORTICOIDES.

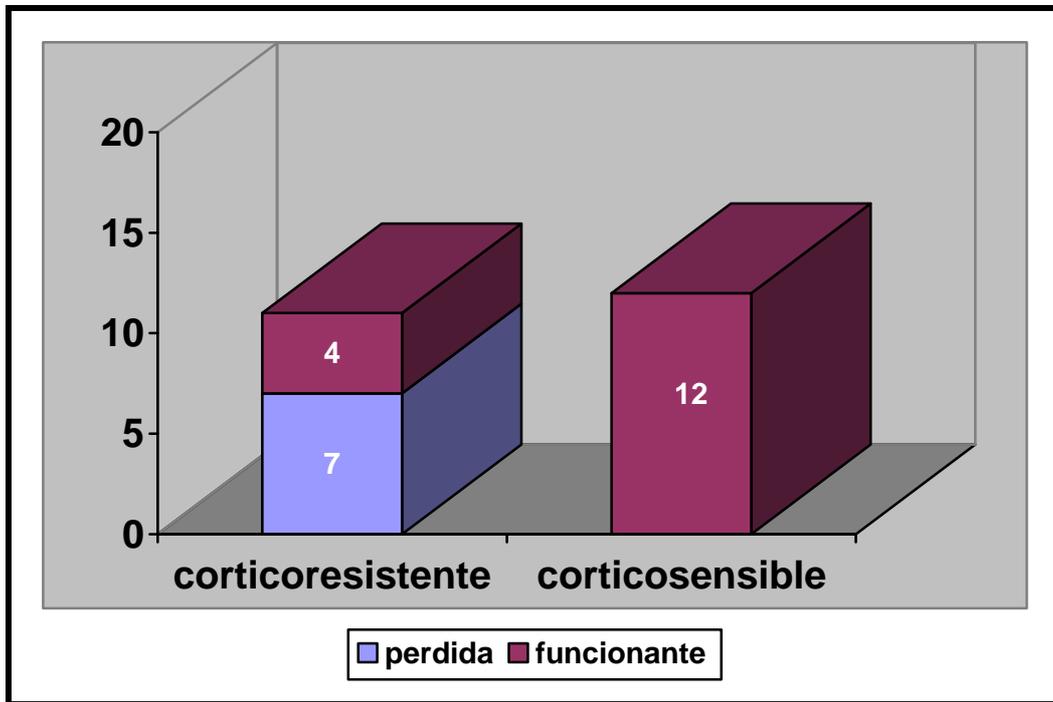
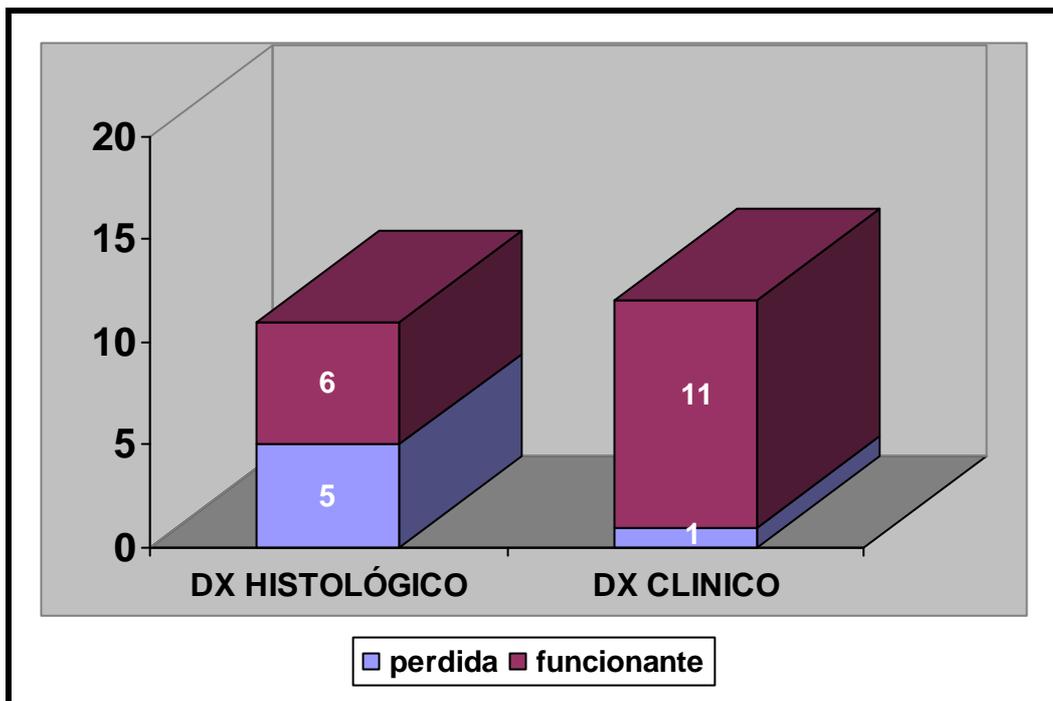


TABLA 47B: RECHAZOS AGUDOS CON PERDIDA DE ALGUN INJERTO SEGÚN MODO DE DIAGNOSTICO.



TOXICIDAD POR INMUNOSUPRESORES.

El tratamiento con inmunosupresores es imprescindible tras cualquier tipo de trasplante para minimizar el riesgo de rechazo y más aun en el TSPR debido a la gran inmunogenicidad del injerto pancreático. En nuestro centro utilizamos una cuádruple terapia con inducción mediante globulina antitimocítica (ATG), tacrólimus, micofenolato mofetil (MMF) y metilprednisolona, posteriormente en el tratamiento de mantenimiento se suspende o minimiza al máximo la dosis de corticoides. El MMF y el tacrólimus tienen sin embargo efectos secundarios, así el MMF tiene principalmente como efectos secundarios los trastornos digestivos y la toxicidad hematológica mientras que para el tacrólimus destaca como efecto secundario más importante la nefrotoxicidad, que está relacionada con la presencia de niveles plasmáticos supratrapéuticos y que se suele corregir con la disminución de la dosis, otros efectos indeseables de este fármaco son la hipertensión arterial, la hiperlipidemias y la toxicidad para las células b del páncreas.

Hemos analizado en nuestra serie el número de pacientes que presentaron toxicidad grave por efectos secundarios de los inmunosupresores en el primer ingreso o que provocaron un reingreso posterior del paciente. La mayor parte de las reacciones adversas se debieron a toxicidad hematológica en forma de diferentes citopenias sanguíneas por MMF y al deterioro de la función renal por nefrotoxicidad secundaria al tratamiento con tacrólimus, solo 2 pacientes presentaron otro tipo de toxicidad (diarreas y linfocitosis hemofagocítica).

TOXICIDAD RENAL.

Un 18 % (11/64) de los pacientes de la serie presentó algún episodio importante de deterioro de la función renal relacionado con el tratamiento con tacrólimus, el 63% ocurrieron durante el ingreso del trasplante probablemente debido a que en este periodo se asocia el tratamiento inmunosupresor con otros fármacos nefrotóxicos como son los antibióticos utilizados para prevenir las infecciones postrasplante, esto fue especialmente evidente en los pacientes que presentaron complicaciones infecciosas donde el tratamiento antibiótico se prolongó en el tiempo. En todos los casos el trastorno se corrigió disminuyendo la dosis del fármaco y disminuyendo en la medida de lo posible los fármacos nefrotóxicos asociados.

TOXICIDAD HEMATOLOGICA.

La toxicidad hematológica apareció en un 31% de los pacientes (19/64) pero a diferencia de la toxicidad renal es de aparición más tardía de modo que el 83% de los casos se dio una vez el paciente había sido dado de alta, provocando el reingreso. Se trato con la suspensión temporal o disminución de la dosis del MMF y la administración de factores estimulantes de colonias en los casos más graves.

OTRAS.

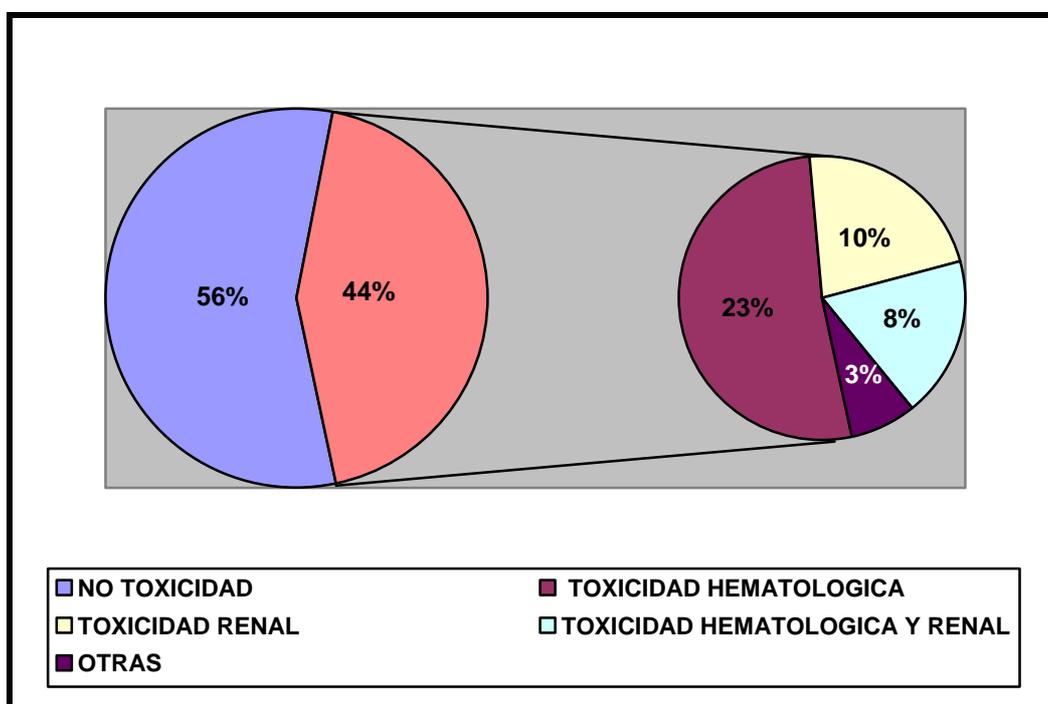
Dos pacientes (3%) presentaron otro tipo de toxicidad, estas fueron un síndrome diarreico secundario al tratamiento con MMF y una linfocitosis hemofagocítica (34) tratada con corticoides y la sustitución del tacrólimus por ciclosporina.

Todas estas complicaciones se produjeron en la mayoría de los casos en los 12 meses posteriores al trasplante, de modo que solo dos pacientes necesitaron reingresos por

toxicidad tras el primer año de seguimiento, uno por citopenia y otro por deterioro de la función renal

En la TABLA 48 están representados el porcentaje de pacientes que presentaron toxicidad y dentro de ellos el tipo de efecto adverso que sufrieron.

TABLA 48: DISTRIBUCIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE TOXICIDAD.



COMPLICACIONES INFECCIOSAS.

La incidencia de infecciones en receptores de TSPR es muy alta sobre todo durante el primer año postrasplante. El espectro de gérmenes patógenos responsables de las infecciones es muy amplio ya que a la habitual flora endógena o nosocomial hay que añadir la oportunista o atípica que rara vez afecta a la población normal pero que produce enfermedad en la población trasplantada. El tipo y grado de inmunosupresión están directamente relacionados con el riesgo de infección, así el periodo de

inmunosupresión más intensa (el postoperatorio inmediato y los 6 primeros meses postrasplante) es el de máximo riesgo de infección. Son típicas las infecciones del sitio quirúrgico, respiratorias, urinarias, gastrointestinales y bacteriemias. Los gérmenes más frecuentes son las bacterias gram positivas o negativas, hongos (fundamentalmente *Candida spp*, y más raro el *Aspergillus spp*), virus o la combinación de éstos.

Hemos analizado el número de infecciones ocurridas en nuestra serie. No se han contemplado en este apartado las infecciones del sitio quirúrgico que se trataron en el apartado de las complicaciones técnicas, sin embargo, estas indudablemente también se ven favorecidas por la inmunosupresión. Debido al amplio espectro de infecciones que pueden aparecer las hemos clasificado para facilitar su comprensión en: infecciones del tracto urinario (ITU), infecciones respiratorias (IRESP), infecciones gastrointestinales (IGI), bacteriemias (BAC), infecciones fúngicas (IFUN), cuadros de fiebre de origen desconocido (FOD), infecciones víricas específicas (IVIR) que incluye infecciones por CMV, virus EB y VHS, colecistitis (COLE) y absceso esplénico (AB). Hemos incluido únicamente aquellas infecciones que fueron lo suficientemente severas para provocar un reingreso o alargar la estancia hospitalaria si se produjeron en el ingreso del trasplante, aquellas infecciones leves tratadas ambulatoriamente no se han incluido.

En nuestra serie, 43 pacientes (67%) han presentado al menos un episodio de infección importante, debemos tener en cuenta que de estos 43 pacientes un 39% presentaron varias infecciones asociadas a lo largo del seguimiento (TABLA 49). A pesar de esta alta incidencia, las infecciones fueron causa directa de la muerte del paciente solo en 2 casos de las 9 que hubo en nuestra serie. En la TABLA 50 podemos ver el porcentaje de pacientes que sufrieron cada tipo de infección.

TABLA 49: PORCENTAJE DE PACIENTES QUE SUFRIERON ALGUNA INFECCION

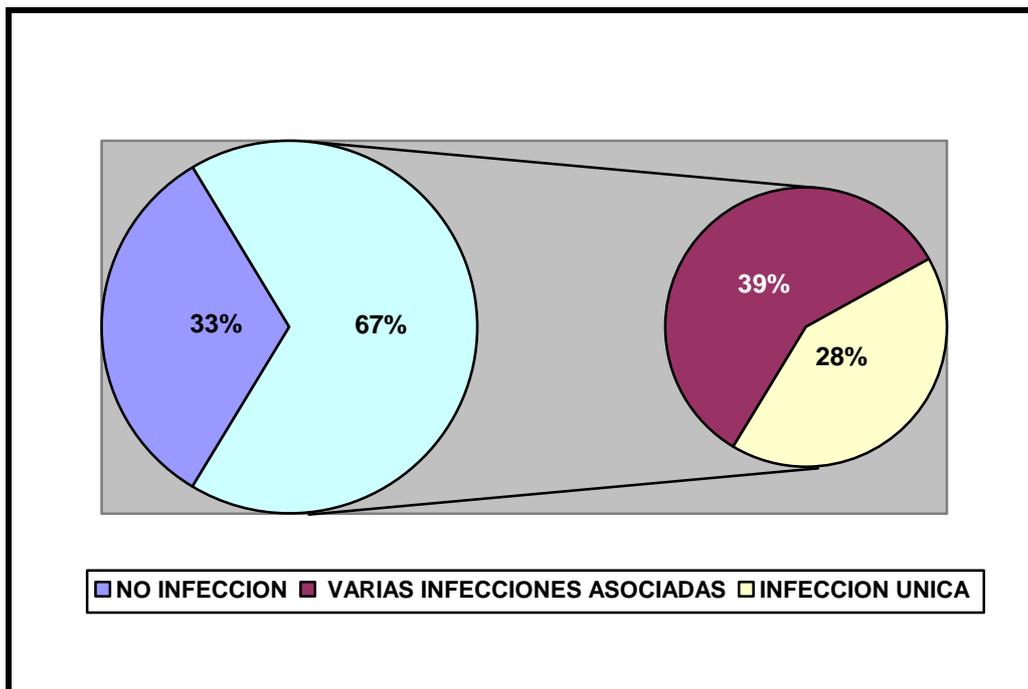
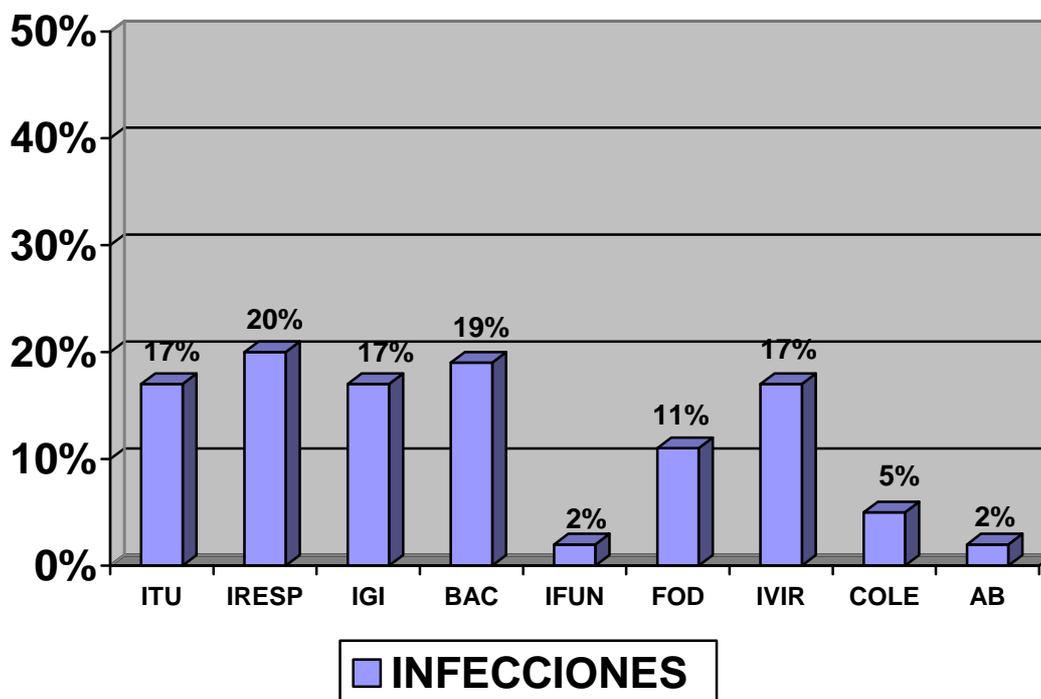


TABLA 50: PORCENTAJE DE PACIENTES QUE SUFRIERON INFECCION DIVIDIDOS POR CATEGORIA



INFECCION DEL TRACTO URINARIO: incluimos en este apartado infecciones tanto del tracto urinario bajo como alto y que no fueron tratadas ambulatoriamente por su severidad. Se dieron en 11 de los 64 pacientes (17%), en todos los casos se produjeron por gérmenes gram negativos fundamentalmente enterococo y e. coli. En el 50% de los casos se trato de infecciones de repetición con más de 3 episodios en el mismo paciente.

INFECCIONES RESPIRATORIAS: incluimos en este apartado infecciones tanto de vías respiratorias como neumonías (incluidas 2 por gripe A). Fue la causa de infección más frecuente en nuestra serie, apareciendo en 13 pacientes (20%), aunque si consideramos solo las neumonías el porcentaje es del 9%. Todas evolucionaron bien a excepción de dos pacientes que fallecieron, uno en el postoperatorio inmediato del trasplante pancreático por una neumonía nosocomial y otro en el postoperatorio de un retrasplante renal por una neumonía por gripe A.

INFECCIONES GASTROINTESTINALES: aparecieron también en 11 pacientes de los 64 (17%), estas infecciones normalmente se asociaron a vómitos o diarreas por lo que en la mayoría de los casos provocaron deterioro de la función renal por deshidratación siendo esta la causa del ingreso. Solo dos casos recibieron tratamiento antibiótico específico al tratarse de colitis por clostridium difficile, el resto se resolvió con tratamiento de soporte.

BACTERIEMIAS: se dieron en 12 pacientes (19%), apareciendo el cuadro en 10 de los casos en el postoperatorio inmediato del trasplante. En 6 casos la bacteriemia tuvo su origen en una contaminación del catéter central, en los otros 6 casos no se pudo identificar el origen del hemocultivo positivo. El germen más frecuentemente implicado fue la pseudomona aureginosa. En todos los casos el tratamiento fue antibiótico específico. No hubo éxitos por esta causa en nuestra serie.

FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO: 7 pacientes (11%) presentaron síndrome febril persistente sin que se pudiera identificar el germen o el origen del mismo. En la mayoría de los casos se atribuyó a infección vírica sin embargo los casos con mayor repercusión del estado general (4 pacientes) se trataron con antibióticos de forma empírica. Todos los pacientes fueron dados de alta sin consecuencias.

INFECCIONES FUNGICAS: un paciente (2%) presentó una sepsis por aspergillus que se trató de forma específica sin consecuencias.

INFECCIONES VIRICAS ESPECIFICAS: 9 pacientes (14%) presentaron alguna infección vírica específica. Ocho pacientes (12%) presentaron enfermedad por CMV que requirió ingreso para tratamiento endovenoso con ganciclovir, un paciente presentó una úlcera esofágica de origen herpético tratada con éxito y otro paciente presentó infección por virus Epstein Barr que precisó reingreso para tratamiento con aciclovir. Todos los cuadros evolucionaron satisfactoriamente.

COLECISTITIS AGUDA: 3 pacientes (5%) presentaron cuadros de colecistitis aguda, 2 en el postoperatorio inmediato y otro que requirió reingreso. Dos de los cuadros fueron graves presentando los pacientes colecistitis gangrenosas que necesitaron intervención quirúrgica urgente.

ABCESO ESPLENICO: un paciente (2%) presentó un absceso esplénico que se resolvió mediante drenaje percutáneo.

FACTORES DE RIESGO SOBRE LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES.

INFLUENCIA DE LAS VARIABLES DEL DONANTE-RECEPTOR EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES.

A pesar de que tanto los donantes como receptores de nuestro programa han sido altamente seleccionados según el Documento de Consenso de Trasplante de Páncreas e Islotes de la ONT (2), hemos querido analizar como influyen las diferentes variables del donante-receptor en la supervivencia a largo plazo de los pacientes. Dado que se cumple el principio de riesgos proporcionales, el análisis se ha realizado mediante la comparación bivalente de las probabilidades de supervivencia de Kaplan-Meier mediante regresión de Cox. En la TABLA 51A se pueden ver los resultados para cada variable del donante-receptor con sus respectivos valores de p y hazard ratios (HR).

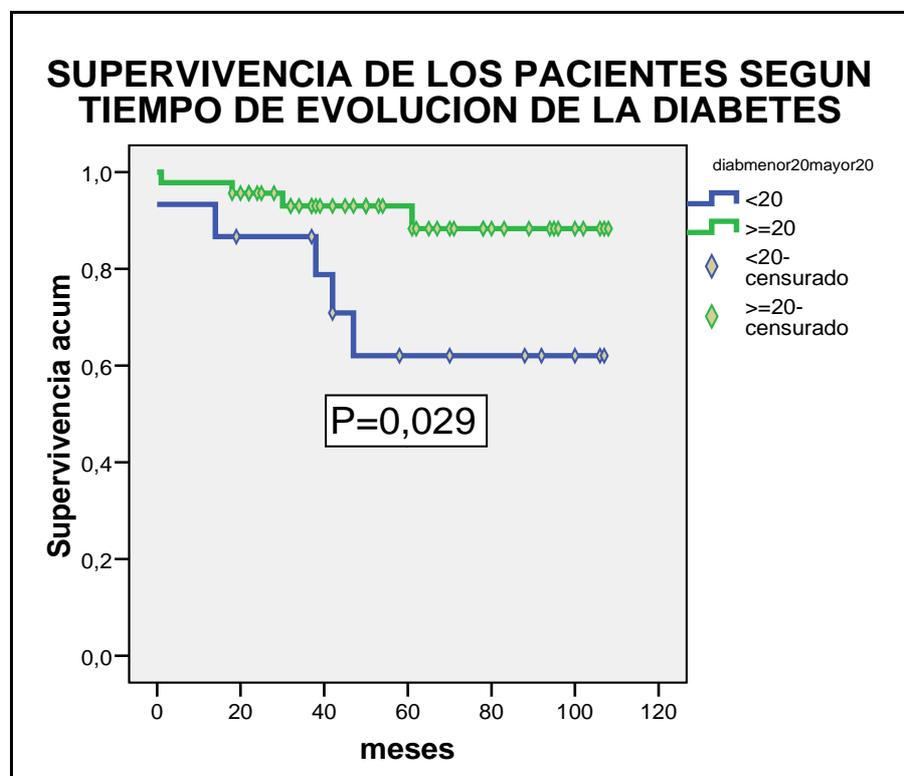
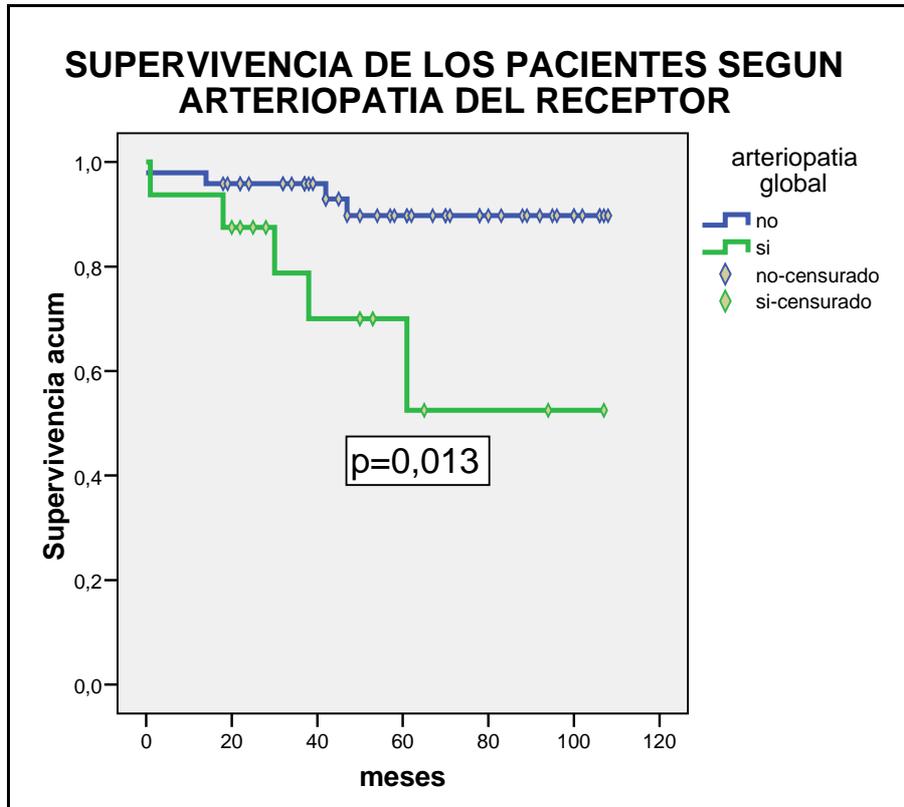
Dos variables resultaron ser significativas, estas fueron la presencia de vasculopatía y el tiempo de evolución de la diabetes en el receptor. Para esta última se observa que los pacientes con tiempo de evolución inferior a 20 años presentan peor supervivencia que los que tienen un tiempo de evolución mayor a 20 años ($p=0,029$); tomando como referencia la probabilidad de supervivencia de los pacientes con tiempo de evolución de la diabetes intermedio (20-30 años), los pacientes con tiempo de evolución menor a 20 años presentan una hazard ratio de mortalidad 6 veces superior, esta diferencia no se observa sin embargo con los de tiempo de evolución mayor a 30 años ($p=0,096$). En cuanto a la vasculopatía pretrasplante, a pesar de que el protocolo de selección es estricto en este aspecto, aquellos pacientes con antecedentes de cardiopatía revascularizada, ACV o arteriopatía periférica presentan peor supervivencia a largo plazo que los que no han sufrido enfermedad vascular antes del trasplante ($p=0,013$). En

la TABLA 51B pueden observarse las diferentes curvas de supervivencia de los pacientes según la presencia de vasculopatía en el receptor y el tiempo de evolución de la diabetes.

TABLA 51: INFLUENCIA DE LAS VARIABLES DONANTE-RECEPTOR EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES.

| VARIABLE | GRUPOS | P | HR (IC 95%) |
|------------------------------------|---|-----------------------|------------------------|
| CURVA APRENDIZAJE | 02-04 vs 05-06 vs 07-09 | N.S. | |
| EDAD DEL DONANTE | <45 vs >=45 | N.S. | |
| SEXO DEL DONANTE | H vs M | N.S. | |
| IMC DONANTE | <25 vs >=25 | N.S. | |
| CAUSA MUERTE DONANTE | Cv vs no Cv Tce vs no Tce Enc anox vs otras | N.S. N.S. N.S. | |
| ISQUEMIA FRIA PANCREAS | <12h vs >=12h <10 vs >=15h | N.S. N.S. | |
| EDAD RECEPTOR | <45 vs >=45 | N.S. | |
| SEXO RECEPTOR | H vs M | N.S. | |
| IMC RECEPTOR | <25 vs >=25 | N.S. | |
| MODALIDAD DIALISIS | HD vs DP vs PD | N.S. | |
| TIEMPO EN DIALISIS | < 30 m vs >= 30 m <=5 vs >=30 | 0,09 N.S. | |
| AÑOS DE DIABETES | <20 vs >20 | 0,029 | 4,8 (1,2-18,3) |
| AÑOS DE DIABETES | 20-30 años (ref) < 20 años >30 años | 0,026 0,096 | 6,4 (1,2-33,2) |
| TTO HIPERTENSIVO RTOR | <=2 vs >=2 | N.S. | |
| TTO HIPOLIPEMIENTE RECEPTOR | SI vs NO | N.S. | |
| VASCULOPATIA RTOR | SI vs NO | 0,013 | 5,73 (1,2-17,1) |
| GLICOSILADA PRETX | <7 vs >=7 | N.S. | |

TABLA 52



INFLUENCIA DE LAS COMPLICACIONES POSTRASPLANTE EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES.

Hemos analizado también como han influido las complicaciones postrasplante en la muerte de los pacientes. Dado que la aparición de una complicación puede ocurrir en cualquier momento del seguimiento del paciente, no se cumple el principio de riesgos proporcionales (es decir que el factor de riesgo analizado este presente de forma constante a lo largo de todo el seguimiento), por tanto esta comparación no puede realizarse mediante la comparación de probabilidades de supervivencia y se ha realizado con un análisis bivariante mediante regresión logística binaria. Los resultados pueden verse en la TABLA 53 con los diferentes valores de p y odds ratio (OR).

El análisis nos muestra que son las variables relacionadas con el rechazo y con las infecciones no quirúrgicas las que presentan significación estadística, sin embargo las complicaciones técnicas no mostraron influencia estadística a pesar de que uno de los pacientes falleció por causa directa de ellas. Tampoco presentaron influencia en la muerte de los pacientes los episodios de toxicidad.

Analizado por tipos de rechazo son el RAA ($p=0,006$) y el rechazo agudo córtico-resistente ($p=0,03$) los que constituyen los principales factores de riesgo de mortalidad en nuestra serie, sin embargo el RAP, el RAR y el resto de los rechazos no influyeron en la supervivencia. En general la mayoría de las complicaciones infecciosas no tuvieron influencia sobre la mortalidad a excepción de la neumonía que fue causa directa de dos éxitos en nuestros pacientes ($p= 0,019$).

TABLA 53: INFLUENCIA DE LAS COMPLICACIONES POSTRASPLANTE EN LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES.

| N=64 | VIVOS N=55 (86%) | MUERTOS N=9 (14%) | P | OR (IC 95%) |
|---|-----------------------------|------------------------------|--------------|------------------------|
| COMPLICACIONES TECNICAS PANCREAS NO HEMORRAGICAS 20 (31%) | 17 (85%) | 3 (15%) | N.S. | |
| COMPLICACIONES TECNICAS PANCREAS HEMORRAGICAS 23 (36%) | 19 (83%) | 4 (17%) | N.S. | |
| FUGA DUODENAL 7 (11%) | 5 (71,4%) | 2 (28,6%) | N.S. | |
| HEMORRAGIA INTRABDOMINAL 8 (13%) | 6 (75%) | 2 (25%) | N.S. | |
| HDB 17 (27%) | 15 (88%) | 2 (12%) | N.S. | |
| TROMBOSIS 6 (9%) | 5 (83%) | 1 (17%) | N.S. | |
| FISTULA PANCREATICA 2 (3%) | 2 (100%) | 0 (0%) | N.S. | |
| PANCREATITIS 1 (2%) | 1 (100%) | 0 (0%) | N.S. | |
| ISQ PANCREAS 8 (13%) | 8 (100%) | 0 (0%) | N.S. | |
| RELAPAROTOMIA PANCREAS 15 (23%) | 12 (80%) | 3 (20%) | N.S. | |
| COMPLICACIONES TECNICAS RIÑON 21 (33%) | 18 (86%) | 3 (14%) | N.S. | |
| FUNCION RENAL RETRASADA 6 (9%) | 4 (67%) | 2 (33%) | N.S. | |
| TOXICIDAD HEMATOLOGICA 19 (31%) | 18 (95%) | 1 (5%) | N.S. | |
| TOXICIDAD RENAL 11 (18%) | 9 (82%) | 2 (18%) | N.S. | |
| RECHAZO AGUDO SOLO PANCREAS 8 (12,5%) | 7 (88%) | 1 (12%) | N.S. | |
| RECHAZO AGUDO SOLO RIÑON 3 (5%) | 3 (100%) | 0 (0%) | N.S. | |
| RECHAZO AGUDO AMBOS 12 (19%) | 7 (58%) | 5 (42%) | 0,006 | 8,5 (1,8-39,7) |
| RECHAZO CRONICO PANCREAS 2 (3%) | 2(100%) | 0(0%) | N.S. | |
| RECHAZO CRONICO RENAL 2 (3%) | 1 (50%) | 1 (50%) | N.S. | |
| RECHAZO CORTICORESISTENTE 11 (17%) | 7 (64%) | 4 (36%) | 0,03 | 5,4 (1,1-25,4) |
| RECHAZO H+ 11 (17%) | 8 (73%) | 3 (27%) | N.S. | |
| INFECCION 43 (67%) | 36 (84%) | 7 (16%) | N.S. | |
| BACTERIEMIA 12 (19%) | 10(83%) | 2(17%) | N.S. | |
| INFECCION RESPIRATORIA 13 (20%) | 10 (77%) | 3 (23%) | N.S. | |
| CMV 8 (12%) | 8 (100%) | 0 (0%) | N.S. | |
| NEUMONIA 6 (9%) | 3 (50%) | 3 (50%) | 0,019 | 8,6 (1,4-52,9) |

INFLUENCIA DE LA PERDIDA DE LOS INJERTOS EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES.

Hemos analizado la influencia de la pérdida de función de cada injerto en la supervivencia a largo plazo de los pacientes, para ello hemos excluido a los 3 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato del trasplante (2 tras TSPR y otro tras trasplante renal) puesto que en ellos el estado funcional de los injertos no influyó en el éxito. Observamos que en ambos casos el resultado es significativo (TABLA 54), presentando la pérdida del injerto renal una mayor influencia estadística. Sin embargo sabemos que la pérdida de injertos por rechazo con frecuencia ocurre asociada por lo cual hemos realizado un análisis más específico para determinar como influye en la mortalidad la pérdida de un solo injerto o de ambos, para ello hemos dividido a los 61 pacientes incluidos en 3 grupos según el estado funcional de los injertos al final del seguimiento, en el momento en que fallecieron o en el momento en el que se perdió el seguimiento si ese fue el caso, así tenemos pacientes con ambos injertos funcionantes (P+R+), pacientes que han perdido ambos injertos (P-R-) y pacientes que han perdido solo el injerto pancreático (P-R+), no hemos incluido al grupo de pacientes que solo perdieron el injerto renal (P+R-) pues se trata de un único enfermo y no es posible hacer comparaciones estadísticas con él. Una paciente perdió el injerto renal precozmente por trombosis y fue trasplantada perdiendo tardíamente el injerto pancreático por efecto secundario de la quimioterapia, esta paciente se consideró P-R+. La comparación entre los tres grupos se realizó mediante regresión logística binaria tomando como categoría de referencia los pacientes con ambos injertos funcionantes (P+R+) que teóricamente deberían ser los que tuvieran menor mortalidad.

Tenemos por tanto un total de 60 pacientes (4 excluidos), con 46 pacientes P+R+ de los cuales falleció uno (éxito con ambos injertos funcionantes), 7 pacientes P-R- de los cuales fallecieron 5 pacientes (todos por causa vascular) y 7 pacientes P-R+ de los cuales no falleció ninguno (TABLA 55). No hubo diferencias significativas en cuanto a número de fallecidos entre los grupos P+R+ y P-R+ pero si con el grupo P-R- (TABLA 55), por tanto la pérdida de ambos injertos se mostró como un factor de riesgo de mortalidad en nuestra serie pero no la pérdida solo del páncreas.

TABLA 54: INFLUENCIA DE LA PERDIDA DE FUNCION DE CADA INJERTO EN LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO.

| N=61 | VIVOS | MUERTOS | P | OR (IC 95%) |
|------------------------------|------------|-----------|------------------|-------------------------|
| | N=55 (90%) | N=6 (10%) | | |
| PERDIDA PANCREAS 14 (23%) | 9 (64%) | 5 (36%) | 0,005 | 25,5 (2,6-245,5) |
| PERDIDA RIÑON 8 (13%) | 3(37%) | 5 (63%) | <0,001 | 86,6 (7,5-996,4) |

TABLA 55: INFLUENCIA DEL NUMERO DE INJERTOS PERDIDOS EN LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO.

| N=60 | VIVOS | MUERTOS |
|---------------|------------|-----------|
| | N=54 (90%) | N=6 (10%) |
| P+R+ 46 (75%) | 45 (98%) | 1 (2%) |
| P-R- 7 (11%) | 2 (29%) | 5 (71%) |
| P- R+ 7 (11%) | 7 (100%) | 0 (0%) |

| N=60 | P | OR (IC 95%) |
|------------|------------------|-------------------------|
| P+R+ (ref) | | |
| P-R+ | 0,868 | |
| P-R- | <0,001 | 112,5 (8,5-1473) |

FACTORES DE RIESGO SOBRE LA SUPERVIVENCIA DEL PANCREAS.

INFLUENCIA DE LAS VARIABLES DEL DONANTE-RECEPTOR EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO PANCREATICO.

La influencia de las variables del donante-receptor en la supervivencia del injerto pancreático se ha estudiado mediante la comparación de probabilidades de supervivencia de Kaplan Meier del injerto con respecto a cada variable mediante regresión de Cox (TABLA 56). La comparación no ha mostrado ninguna variable estadísticamente significativa a diferencia de lo que ocurre con la supervivencia de los pacientes. Los pacientes que recibieron órganos de un donante fallecido por encefalopatía anóxica presentaron una mayor supervivencia del injerto pancreático sin embargo la diferencia no llegó a ser significativa ($p=0,1$).

INFLUENCIA DE LAS COMPLICACIONES POSTRASPLANTE EN LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO PANCREATICO.

El análisis de la influencia de las complicaciones postrasplante en la supervivencia del injerto pancreático se ha realizado con un análisis bivariante mediante regresión logística binaria. Los resultados muestran que el rechazo agudo de ambos injertos, el rechazo confirmado histológicamente y el córtico-resistente son los factores de riesgo más importante para la pérdida de función del páncreas trasplantado, la DCP esta cercana a la significación ($P=0,06$) y probablemente con un mayor número de casos y un seguimiento más largo lo sería (TABLA 57). Ni las complicaciones técnicas del páncreas, ni las infecciones tuvieron influencia significativa en la pérdida del injerto pancreático.

TABLA 56: INFLUENCIA DE LAS VARIABLES DONANTE-RECEPTOR SOBRE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DEL INJERTO PANCREATICO.

| N=64 | GRUPOS | P |
|----------------------------------|-------------------------|------------|
| CURVA APRENDIZAJE | 02-04 vs 05-06 vs 07-09 | N.S |
| | 02-04 vs 07-09 | N.S |
| EDAD DEL DONANTE | <45 vs >=45 | N.S |
| | <=25 vs >=40 | N.S |
| SEXO DEL DONANTE | H vs M | N.S |
| IMC DONANTE | <25 vs >=25 | N.S |
| | <20 vs >25 | N.S |
| CAUSA MUERTE DONANTE | Cv vs no Cv | N.S |
| | Tce vs no Tce | N.S |
| | Enc anox vs otras | 0,1 |
| ISQUEMIA FRIA PANCREAS | <12h vs >=12h | N.S |
| | <10 vs >=15h | N.S |
| EDAD RECEPTOR | <45 vs >=45 | N.S |
| | <=35 vs >=40 | N.S |
| SEXO RECEPTOR | H vs M | N.S |
| IMC RECEPTOR | <25 vs >=25 | N.S |
| | <=22 vs >22 | N.S |
| MODALIDAD DIALISIS | HD vs DP vs PD | N.S |
| | HD vs No HD | N.S |
| TIEMPO EN DIALISIS | < 30 m vs >= 30 m | N.S |
| | <=5 vs >=30 | N.S |
| AÑOS DE DIABETES | <20 vs >20 | N.S |
| | <20 vs > 30 | N.S |
| | <20 vs 20-30 | N.S |
| TTO HIPERTENSIVO RECEPTOR | <=1 vs 2 vs >2 | N.S |
| TTO HIPOLIPEMIENTE | SI vs No | N.S. |
| VASCULOPATIA | SI vs NO | N.S |
| GLICOSILADA PRETX ECEPTOR | <7 vs >=7 | N.S |

TABLA 57: INFLUENCIA DE LAS COMPLICACIONES POSTRASPLANTE EN LA PERDIDA DEL INJERTO PANCREATICO

| N=64 | NO PÉRDIDA N=48 (75%) | PÉRDIDA N=16 (25%) | P | OR (IC 95%) |
|--|----------------------------------|-------------------------------|-------------------|------------------------|
| COMPLICACIONES TECNICAS PANCREAS NO HEMORRAGICAS 20 (31%) | 13 (65%) | 7 (35%) | 0,218 | |
| COMPLICACIONES TECNICAS PANCREAS HEMORRAGICAS 23 (36%) | 17 (74%) | 6 (26%) | N.S | |
| FUGA DUODENAL 7 (11%) | 4 (57%) | 3 (43%) | 0,260 | |
| HEMORRAGIA INTRABDOMINAL PANCREAS 8 (12,5%) | 6 (75%) | 2 (25%) | N.S | |
| HDB 16 (26,5%) | 13 (76%) | 4 (24%) | N.S | |
| TROMBOSIS 6 (9,4%) | 3 (50%) | 3 (50%) | 0,156 | |
| PANCREATITIS 1 (1,6%) | 0 (0%) | 1 (100%) | N.S | |
| FISTULA PANCREATICA 2 (3%) | 2 (100%) | 0 (0%) | N.S | |
| ISQ PANCREAS 8 (12,5%) | 6 (75%) | 2 (25%) | N.S | |
| RELAPAROTOMIA PRECOZ 15 (23%) | 10 (67%) | 5 (33%) | N.S | |
| RECHAZO AGUDO SOLO PANCREAS 8 (13%) | 7 (87%) | 1 (13%) | N.S | |
| RECHAZO AGUDO AMBOS 12 (19%) | 6 (50%) | 6 (50%) | 0,034 | 4,2 (1,1-15,8) |
| RECHAZO CRONICO PANCREAS 2 (3%) | 0 (0%) | 2(100%) | 0,060 | |
| RECHAZO AGUDO H+ 11 (17%) | 4 (36%) | 7 (64%) | 0.003 | 8,5 (2-35,4) |
| RECHAZO AGUDO C-RESISTE 11 (17%) | 3 (27%) | 8 (73%) | < 0,001 | 15 (3,2-68,9) |
| INFECCION 43 (67%) | 32 (74%) | 11 (26%) | N.S | |
| BACTERIEMIA 12 (19%) | 8 (67%) | 4 (33%) | N.S | |
| CMV 8 (12%) | 8 (100%) | 0(0%) | N.S | |
| INFECCION RESPIRATORIA 13 (20%) | 9 (69%) | 4 (31%) | N.S | |

Como vimos en el análisis de las complicaciones, un porcentaje importante de injertos pancreáticos se pierde por complicaciones técnicas, sin embargo únicamente la trombosis vascular mostró una tendencia estadística a producir la pérdida del injerto pero la diferencia no llegó a ser significativa ($p=0,156$).

Puesto que las complicaciones técnicas del páncreas constituyen un grupo muy heterogéneo de eventos, hemos estudiado cuales de ellas tienen mayor significación clínica en la pérdida del injerto pancreático, para ello hemos comparado mediante regresión logística binaria la influencia de éstas en la pérdida técnica del trasplante pancreático (TABLA 58).

TABLA 58: INFLUENCIA DE LAS DIFERENTES COMPLICACIONES TÉCNICAS EN LA PERDIDA TECNICA DEL INJERTO PANCREÁTICO.

| N=64 | NO PÉRDIDA TECNICA N=57 (89%) | PERDIDA TECNICA N=7 (11%) | P | OR (IC 95%) |
|---|--|--|-------------------|------------------------|
| COMPLICACIONES TECNICAS PANCREAS NO HEMORRAGICAS 20 (31%) | 13 (65%) | 7 (35%) | < 0,001 | 24,5 (4-inf) |
| COMPLICACIONES TECNICAS DEL PANCREAS HEMORRAGICAS 23 (36%) | 20 (87%) | 3 (13%) | N.S | |
| FUGA DUODENAL 7 (11%) | 4 (57%) | 3 (43%) | 0,013 | 9,9 (1,6-60,6) |
| HEMORRAGIA INTRABDOMINAL PANCREAS 8 (12,5%) | 7 (88%) | 1 (12%) | N.S | |
| HDB 17 (26,5%) | 15 (88%) | 2 (12%) | N.S | |
| TROMBOSIS 6 (9%) | 3 (50%) | 3 (50%) | 0,007 | 13,5 (2-89,8) |
| FISTULA PANCREATICA 2 (3%) | 2 (100%) | 0 (0%) | N.S | |
| PANCREATITIS 1 (1,6%) | 0 (0%) | 1 (100%) | N.S | |
| ISQ PANCREAS 8 (12,5%) | 6 (75%) | 2 (25%) | N.S | |
| RELAPAROTOMIA 15 (23%) | 11 (73%) | 4 (27%) | 0,039 | 5,5 (1-28,6) |

Los resultados muestran que la fuga duodenal, la trombosis y la necesidad de relaparotomía por complicaciones pancreáticas son factores de riesgo para la pérdida técnica del injerto pancreático, por otro lado las complicaciones hemorrágicas no influyeron en la pérdida técnica del injerto pancreático y por tanto parecen tener poca trascendencia clínica en este sentido a pesar de su alta frecuencia de presentación.

FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES TÉCNICAS DEL PANCREAS.

Para facilitar la comprensión de que variables del donante-receptor influyen en la aparición de complicaciones técnicas del páncreas hemos dividido éstas en dos grandes grupos, complicaciones hemorrágicas (hemorragia digestiva baja y hemorragia intraabdominal) y complicaciones no hemorrágicas (el resto de complicaciones técnicas) y las hemos analizado por separado. Se ha realizado un análisis bivariante mediante regresión logística binaria. Comprobamos que las características del donante-receptor no influyen en la aparición de complicaciones hemorrágicas (TABLA 59), que están más relacionadas con la profilaxis antitrombótica, sin embargo si lo hacen en la aparición de complicaciones no hemorrágicas (TABLA 60).

La edad del donante es un factor de riesgo para la aparición de complicaciones no hemorrágicas, de modo que estableciendo el punto de corte en 35 años al dicotomizar la variable “edad” la diferencia es significativa ($p=0,009$). También resultó significativa la edad del receptor de modo que estableciendo el punto de corte en 31 años, los pacientes más añosos presentaron mayor riesgo de sufrir complicaciones técnicas no hemorrágicas ($p= 0,043$).

Tres variables estuvieron muy proximas a la significación con una $p < 0,07$, estas fueron el sexo masculino del receptor, la HbA1c pretrasplante >7 y la presencia de arteriopatía pretrasplante en el receptor.

TABLA 59: INFLUENCIA DE LAS VARIABLES DONANTE-RECEPTOR EN LA APARICION DE COMPLICACIONES TECNICAS DEL PANCREAS HEMORRAGICAS.

| VARIABLE | GRUPOS | COMPLICACIONES TECNICAS HEMORRAGICAS | P |
|----------------------------|-----------------------|--------------------------------------|------|
| CURVA APRENDIZAJE | 02-04 vs 07-09 | 5 (23%) / 7 (30%) | N.S. |
| EDAD DEL DONANTE | <35 vs \geq 35 | 9 (22%) / 6 (26%) | N.S. |
| SEXO DEL DONANTE | H vs M | 9 (27%) / 6 (20%) | N.S. |
| IMC DONANTE | <25 vs \geq 25 | 9 (21%) / 6 (29%) | N.S. |
| | <20 vs \geq 25 | 2 (18%) / 5 (26%) | N.S. |
| CAUSA MUERTE DONANTE | Cv vs no Cv | 7 (26%) / 8 (22%) | N.S. |
| | No Tee vs Tee | 10 (28%) / 5 (18%) | N.S. |
| | Otras vs Enc anox | 12 (22%) / 3 (33%) | N.S. |
| ISQUEMIA FRIA PANCREAS | <12h vs \geq 12h | 8 (23%) / 7 (24%) | N.S. |
| | <10 vs \geq 15h | 5 (17%) / 5 (31%) | N.S. |
| EDAD RECEPTOR | <31 vs \geq 31 | 4 (27%) / 11 (22%) | N.S. |
| SEXO RECEPTOR | H vs M | 10 (25%) / 5 (21%) | N.S. |
| IMC RECEPTOR | <25 vs \geq 25 | 11 (22%) / 4 (29%) | N.S. |
| | \leq 22 vs $>$ 22 | 8 (30%) / 7 (19%) | N.S. |
| MODALIDAD DIALISIS | HD vs No HD | 9 (20%) / 6 (33%) | N.S. |
| TIEMPO EN DIALISIS | < 30 m vs \geq 30 m | 13 (24%) / 2 (20%) | N.S. |
| | \leq 5 vs \geq 30 | 5 (29%) / 2 (20%) | N.S. |
| AÑOS DE DIABETES | <20 vs $>$ 20 | 3 (20%) / 12 (26%) | N.S. |
| TTO HIPERTENSIVO RECEPTOR | \leq 1 vs $>$ 2 | 3 (21%) / 6 (26%) | N.S. |
| VASCULOPATIA | SI vs NO | 3 (19%) / 12 (25%) | N.S. |
| GLICOSILADA PRETX RECEPTOR | <7 vs \geq 7 | 4 (26%) / 5 (20%) | N.S. |

TABLA 60: INFLUENCIA DE LAS VARIABLES DONANTE-RECEPTOR EN LA APARICION DE COMPLICACIONES TECNICAS DEL PANCREAS NO HEMORRAGICAS.

| VARIABLE | GRUPOS | COMPLICACIONES TECNICAS NO HEMORRAGICAS | P | OR (IC 95%) |
|-------------------------------|---|--|----------------------|-----------------------|
| CURVA APRENDIZAJE | 02-04 vs 07-09 | 5 (23%) / 6 (26%) | N.S. | |
| EDAD DEL DONANTE | <35 vs >=35 | 8 (19,5%) / 12 (52,2%) | 0,009 | 4,5 (1,4-13,8) |
| SEXO DEL DONANTE | H vs M | 12(35%) / 8 (27%) | N.S. | |
| IMC DONANTE | <25 vs >=25 <20 vs >25 | 30(70%) / 14 (68%) 4 (36%) / 7 (37%) | N.S. N.S. | |
| CAUSA MUERTE DONANTE | Cv vs no Cv No Tce vs Tce Otras vs Enc anox | 10 (37%) / 10 (27%) 13(36%) / 7 (25%) 17 (31%) / 3 (33%) | N.S. N.S. N.S. | |
| ISQUEMIA FRIA PANCREAS | <12h vs >=12h <10 vs >=15h | 11 (31%) / 9 (31%) 10 (33%) / 3 (19%) | N.S. N.S. | |
| EDAD RECEPTOR | <31 vs >=31 | 1 (6,7%) / 19 (38,8%) | 0,043 | 8,8 (1,07-73) |
| SEXO RECEPTOR | H vs M | 16 (40%) / 4 (17%) | 0,058 | |
| IMC RECEPTOR | <25 vs >=25 <=22 vs >22 | 15 (30%) / 5 (36%) 7 (26%) / 13 (35%) | N.S. N.S. | |
| MODALIDAD DIALISIS | HD vs No HD | 13 (28%) / 7 (39%) | N.S. | |
| TIEMPO EN DIALISIS | < 30 m vs >= 30 m <=5 vs >=30 | 17 (31%) / 3 (30%) 7 (41%) / 3 (30%) | N.S. N.S. | |
| AÑOS DE DIABETES | <20 vs >20 | 5 (33%) / 14 (30%) | N.S. | |
| TTO HIPERTENSIVO RECEPTOR | <=1 vs >2 | 3 (21%) / 7 (30%) | N.S. | |
| VASCULOPATIA | SI vs NO | 8 (50%) / 12 (25%) | 0,068 | |
| GLICOSILADA PRETX RECEPTOR | <7 vs >=7 | 3 (18%) / 12 (48%) | 0,052 | |

EVOLUCION A LARGO PLAZO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR TRAS TSPR.

Para evaluar como evolucionan a largo plazo los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con ambos injertos funcionantes hemos seleccionado los 34 pacientes con seguimiento de al menos 5 años, hemos medido los diferentes factores de riesgo cardiovascular en el periodo pretrasplante, al año, a los 3 años y a los 5 años y hemos comparado los resultados. Los factores de riesgo evaluados han sido la función renal medida mediante los niveles de creatinina; la DM medida mediante la glucosa basal en ayunas, los niveles de péptido c en ayunas y la hemoglobina glicosilada; la hiperlipidemia medida mediante los niveles de colesterol total, triglicéridos y el consumo o no de estatinas y finalmente la hipertensión arterial medida mediante el número de fármacos antihipertensivos utilizados, la utilización o no de fármacos antihipertensivos y las cifras tensionales sistólica y diastólica; estas dos últimas solo se midieron al año, 3 años y 5 años pero no en el periodo pretrasplante por falta de datos en las fuentes de información utilizadas.

De los 34 pacientes con seguimiento de al menos 5 años se han excluido aquellos que han fallecido (6 pacientes) y los que han perdido alguno de los injertos (6 pacientes) quedando incluidos por tanto 22 pacientes. Las variables cuantitativas se han expresado mediante la media e intervalo de confianza 95% y las cualitativas mediante porcentajes. El análisis estadístico se ha realizado para las variables cuantitativas mediante la prueba de Friedman comparando las cuatro medidas de cada variable (pretx, 1 año, 3 años y 5 años) y cuando la diferencia fue significativa se realizó una comparación par a par mediante la prueba de rangos de Wilcoxon. Las variables cualitativas se compararon

mediante el test de la chi cuadrado. Una $p < 0,05$ se considero significativa. Las diferencias entre variables se han mostrado gráficamente mediante diagramas de barras.

CREATININA.

Los valores de creatinina pretrasplante de los pacientes estudiados presentaba una media de 5,5 mg/dl descendiendo tras el trasplante y manteniéndose estable a los largo de los 5 años en valores en torno a 1,1 mg/dl (TABLA 61), esta diferencia fue estadísticamente significativa. La comparación par a par no mostró diferencias significativas entre los valores registrados al año, 3 años y 5 años mientras que si fue significativa al comparar la creatinina pretrasplante con las otras 3 variables postrasplante (TABLA 62). Las diferencias entre los grupos pueden apreciarse gráficamente en la TABLA 63.

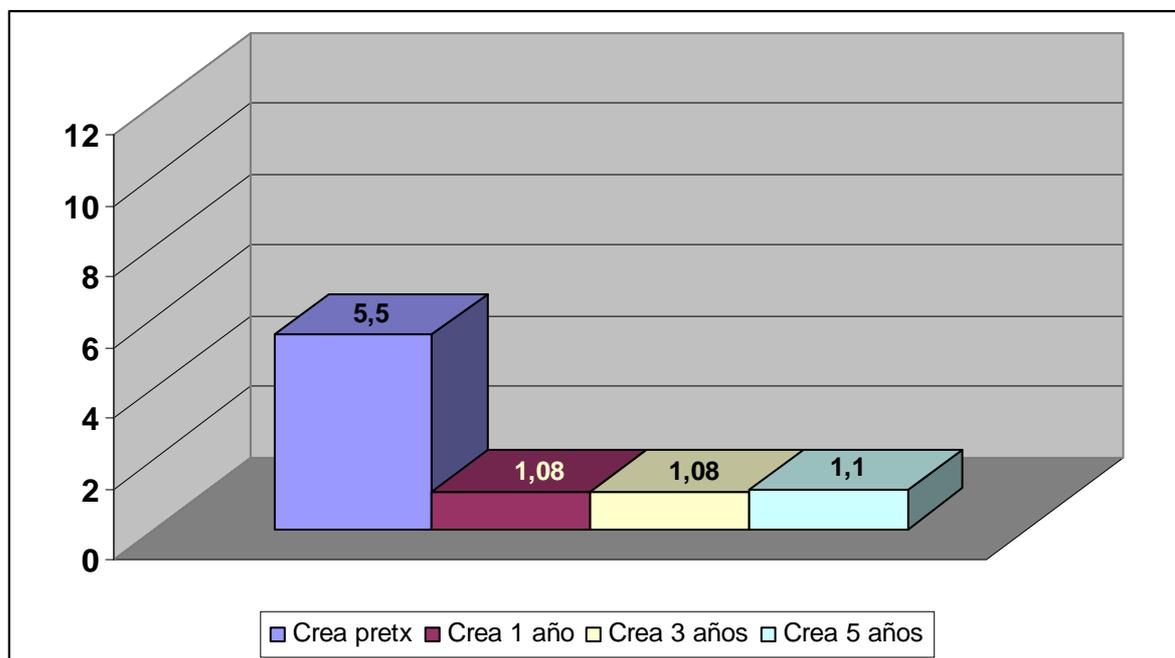
TABLA 61: MEDIAS DE LOS VALORES DE CREATININA PRE Y POSTRASPLANTE.

| VARIABLE | MEDIA (IC 95%) | PRUEBA DE FRIEDMAN |
|--------------------|-----------------------|---------------------------|
| CREA PRETX | 5,5 (4,2-6,7) | <0,001 |
| CREA 1 AÑO | 1,08 (0,9-1,2) | |
| CREA 3 AÑOS | 1,08 (0,9-1,2) | |
| CREA 5 AÑOS | 1,1 (0,9-1,2) | |

TABLA 62: COMPARACION PAR A PAR PARA CADA VARIABLE CREATININA.

| | CREAPTX- CREA1 | CREAPTX- CREA3 | CREAPTX- CREA5 | CREA1- CREA3 | CREA1- CREA5 | CREA3- CREA5 |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| SIGNIFICACION | <0,001 | < 0,001 | < 0,001 | N.S. | N.S. | N.S. |

TABLA 63: EVOLUCION DE LOS NIVELES MEDIOS DE CREATININA.



GLUCEMIA BASAL EN AYUNAS.

Los valores de glucosa pretrasplante de los pacientes estudiados presentaban una media de 228 mg/dl descendiendo al año tras el trasplante a una media de 85 mg/dl y aumentando discretamente la media a los 3 y 5 años a 88 mg/dl y 92 mg/dl respectivamente (TABLA 64), esta diferencia fue estadísticamente significativa. La comparación par a par mostró diferencias significativas entre los valores pretrasplante y todos los valores postrasplante pero también se observó diferencia entre los valores de glucosa al año comparados con los de los 5 años lo cual indica un discreto deterioro de la función pancreática con el tiempo (TABLA 65). Las diferencias entre los grupos pueden apreciarse gráficamente en la TABLA 66.

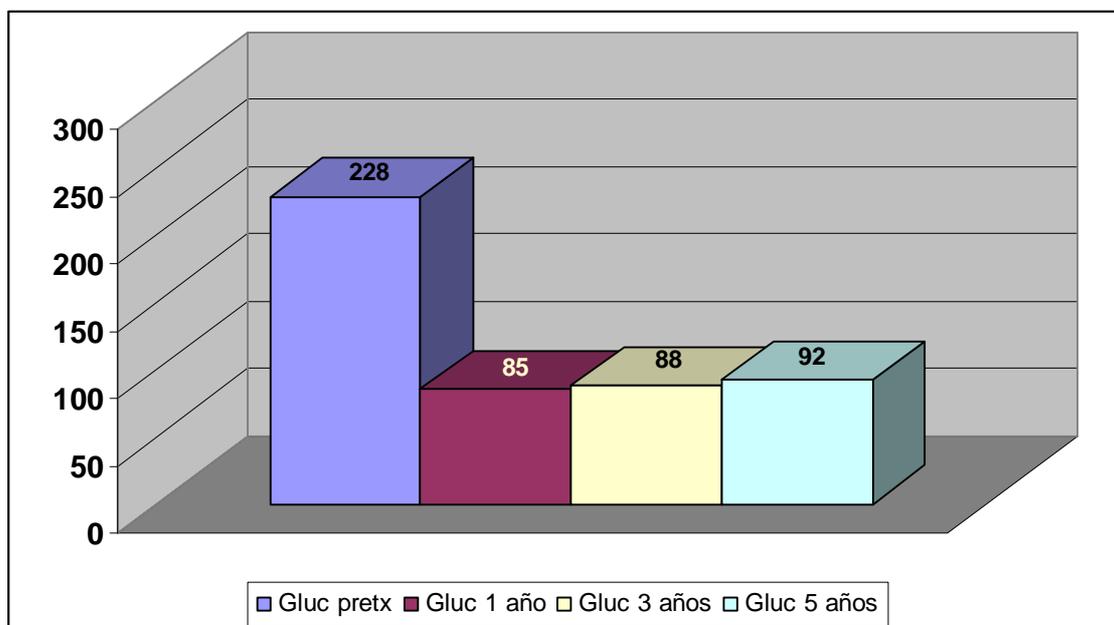
TABLA 64: MEDIAS DE LOS VALORES DE GLUCOSA BASAL PRE Y POSTRASPLANTE.

| VARIABLE | MEDIA (IC 95%) | PRUEBA DE FRIEDMAN |
|------------|----------------|--------------------|
| GLU PRETX | 228 (169-287) | <0,001 |
| GLU 1 AÑO | 85 (80-90) | |
| GLU 3 AÑOS | 88 (82-94) | |
| GLU 5 AÑOS | 92 (85-99) | |

TABLA 65: COMPARACION PAR A PAR PARA CADA VARIABLE GLUCOSA.

| | GLUPTX- GLU1 | GLUPTX- GLU3 | GLUPTX- GLU5 | GLU1- GLU3 | GLU1- GLU5 | GLU3- GLU5 |
|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|
| SIGNIFICACION | <0,001 | < 0,001 | < 0,001 | N.S. | 0,003 | N.S. |

TABLA 66: EVOLUCION DE LOS NIVELES MEDIOS DE GLUCOSA BASAL EN AYUNAS.



PEPTIDO C.

Los valores de péptido c pretrasplante de los pacientes estudiados presentaban una media de 0,4 ng/ml aumentando al año tras el trasplante a una media de 2,8 ng/ml manteniéndose a los 3 años en niveles de 2,7 ng/ml y descendiendo levemente a los 5 años hasta los 2,1 ng/ml (TABLA 67), esta diferencia fue estadísticamente significativa. La comparación par a par mostró diferencias significativas entre los valores pretrasplante y todos los valores postrasplante pero también se observó diferencia entre los valores de péptido c al año y a los 3 años en comparación con los obtenidos a los 5 años lo cual indica una leve disminución de la función endocrina pancreática en este último periodo postrasplante (TABLA 68). Las diferencias entre los grupos pueden apreciarse gráficamente en la TABLA 69.

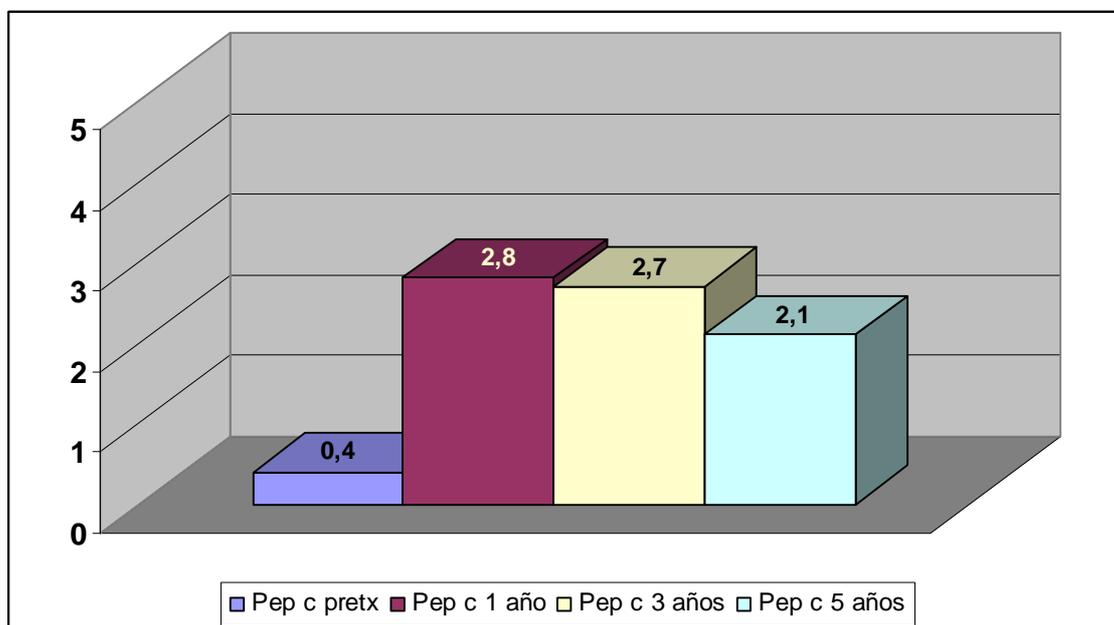
TABLA 67: MEDIAS DE LOS VALORES DE PEPTIDO C BASAL PRE Y POSTRASPLANTE.

| VARIABLE | MEDIA (IC 95%) | PRUEBA DE FRIEDMAN |
|------------------|-----------------------|---------------------------|
| PC PRETX | 0,4 (0,4-0,5) | <0,001 |
| PC 1 AÑO | 2,8 (2,1-3,4) | |
| PC 3 AÑOS | 2,7 (2,1-3,4) | |
| PC 5 AÑOS | 2,1 (1,6-2,7) | |

TABLA 68: COMPARACION PAR A PAR PARA CADA VARIABLE PEPTIDO C.

| | PC PTX- PC1 | PC PTX- PC3 | PC PTX- PC5 | PC 1- PC 3 | PC 1- PC 5 | PC 3- PC 5 |
|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| SIGNIFICACION | <0,001 | < 0,001 | < 0,001 | N.S. | 0,015 | 0,03 |

TABLA 69: EVOLUCION DE LOS NIVELES MEDIOS DE PEPTIDO C.



HEMOGLOBINA GLICOSILADA.

Los valores de HbA1c pretrasplante de los pacientes estudiados presentaban una media del 7,8 % disminuyendo al año tras el trasplante a una media del 4,6% manteniéndose a los 3 años en niveles del 4,4 % y aumentando levemente a los 5 años hasta el 4,9% (TABLA 70), esta diferencia fue estadísticamente significativa. La comparación par a par mostró diferencias significativas entre los valores pretrasplante y todos los valores postrasplante pero también se observó diferencia entre los valores de HbA1c al año y a los 3 años en comparación con los obtenidos a los 5 años lo cual indica un pero control glucémico al final del seguimiento, por otro lado esta diferencia aunque significativa tiene poca trascendencia clínica pues todos los pacientes a los 5 años tenían una HbA1c inferior a 6% (TABLA 71). Las diferencias entre los grupos pueden apreciarse gráficamente en la TABLA 72.

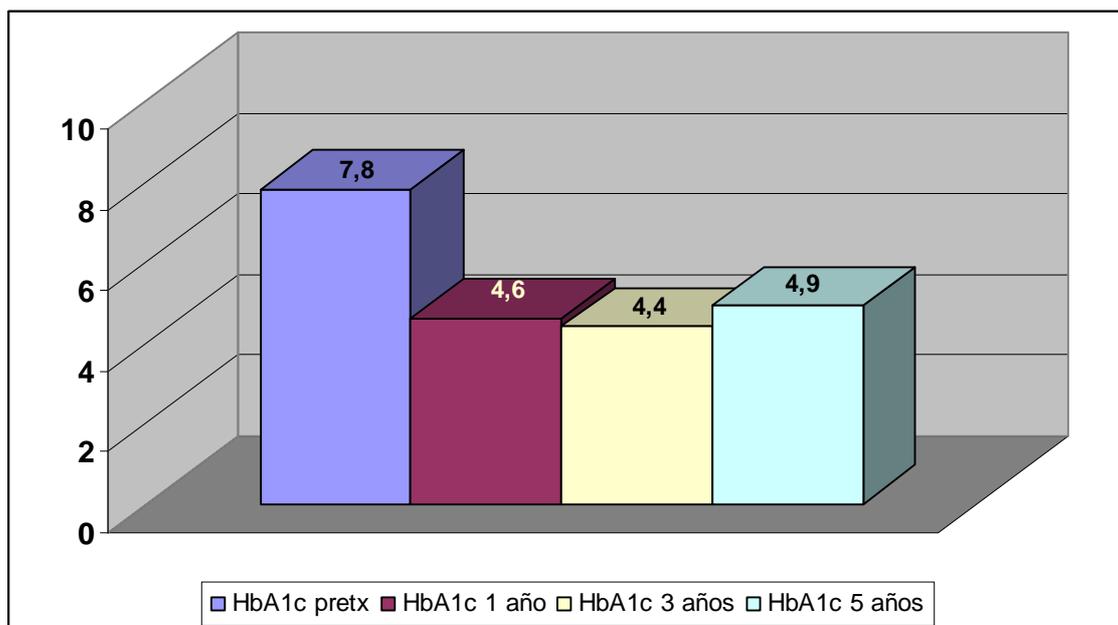
TABLA 70: MEDIAS DE LOS VALORES DE HbA1c PRE Y POSTRASPLANTE.

| VARIABLE | MEDIA (IC 95%) | PRUEBA DE FRIEDMAN |
|--------------|----------------|--------------------|
| HbA1c PRETX | 7,8 (7-8,7) | <0,001 |
| HbA1c 1 AÑO | 4,6 (4,3-4,9) | |
| HbA1c 3 AÑOS | 4,4 (4,1-4,7) | |
| HbA1c 5 AÑOS | 4,9 (4,7-5,2) | |

TABLA 71: COMPARACION PAR A PAR PARA CADA VARIABLE HbA1c.

| | HbA1c PTX- HbA1c 1 | HbA1cPTX- HbA1c 3 | HbA1cPTX- HbA1c 5 | HbA1c1- HbA1c 3 | HbA1c1- HbA1c 5 | HbA1c3- HbA1c 5 |
|----------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| SIGNIFICACION | <0,001 | <0,001 | <0,001 | N.S. | 0,001 | 0,001 |

TABLA 72 EVOLUCION DE LOS NIVELES MEDIOS DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA



COLESTEROL TOTAL.

Los valores de colesterol total pretrasplante de los pacientes estudiados presentaban una media de 196 mg/dl disminuyendo al año tras el trasplante a una media de 155 mg/dl aumentando progresivamente a los 3 y 5 años a valores de 161 mg/dl y 169 mg/dl respectivamente (TABLA 73), esta diferencia fue estadísticamente significativa. La comparación par a par mostró diferencias significativas entre los valores pretrasplante y todos los valores postrasplante aunque no tan marcadas como las de los factores de riesgo estudiados previamente. También se observó diferencia entre los valores de colesterol del primer año con respecto a los del 5 año, mostrando un empeoramiento lento pero progresivo con el paso de los años (TABLA 74). Las diferencias entre los grupos pueden apreciarse gráficamente en la TABLA 75.

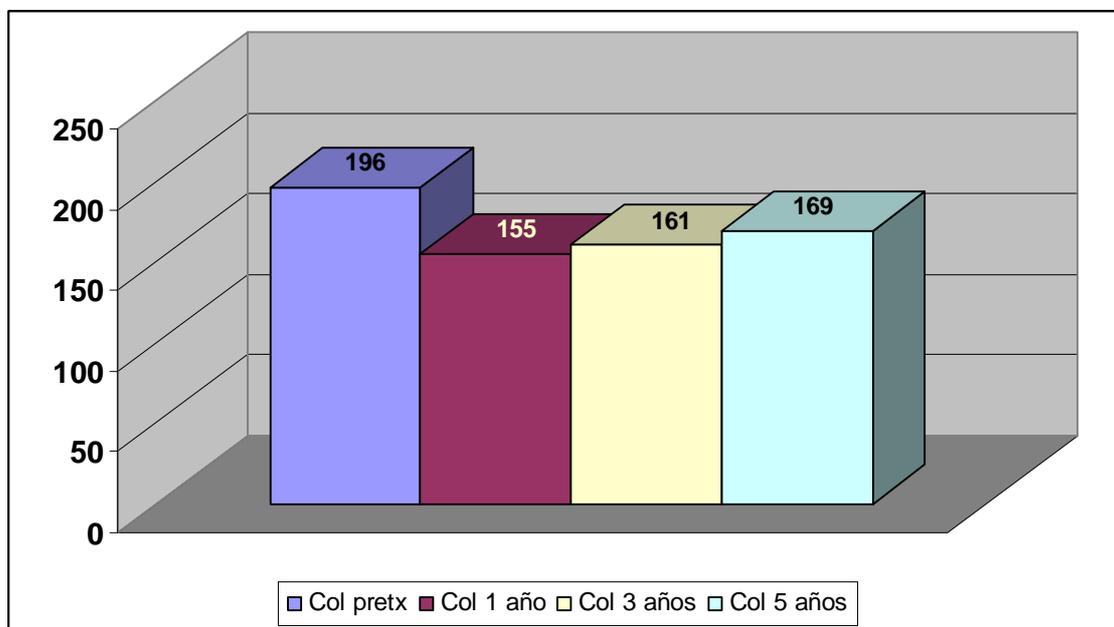
TABLA 73: MEDIAS DE LOS VALORES DE COLESTEROL TOTAL PRE Y POSTRASPLANTE.

| VARIABLE | MEDIA (IC 95%) | PRUEBA DE FRIEDMAN |
|-------------------|-----------------------|---------------------------|
| COL PRETX | 196 (165-227) | 0,007 |
| COL 1 AÑO | 155 (137-172) | |
| COL 3 AÑOS | 161 (147-175) | |
| COL 5 AÑOS | 169 (157-181) | |

TABLA 74: COMPARACION PAR A PAR PARA CADA VARIABLE COLESTEROL.

| | COLPTX- COL 1 | COLPTX- COL 3 | COLPTX- COL 5 | COL1- COL3 | COL1- COL5 | COL3- COL5 |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| SIGNIFICACION | 0,001 | 0,003 | 0,022 | N.S. | 0,018 | N.S. |

TABLA 75: EVOLUCION DE LOS NIVELES MEDIOS DE COLESTEROL TOTAL



TRIGLICERIDOS.

Los valores medios de triglicéridos pretrasplante de los pacientes eran de 157 mg/dl descendiendo tras el trasplante y manteniéndose estable a lo largo de los 5 años en valores en torno a 82 mg/dl (TABLA 76), esta diferencia fue estadísticamente significativa. La comparación par a par no mostró diferencias significativas entre los valores registrados al año, 3 años y 5 años mientras que si fue significativa al comparar los triglicéridos pretrasplante con las otras 3 variables postrasplante (TABLA 77). A diferencia de lo ocurrido con el colesterol, los valores de triglicéridos sufren una gran mejoría tras el trasplante y luego se mantienen estables en el tiempo sin empeorar. Las diferencias entre los grupos pueden apreciarse gráficamente en la TABLA 78.

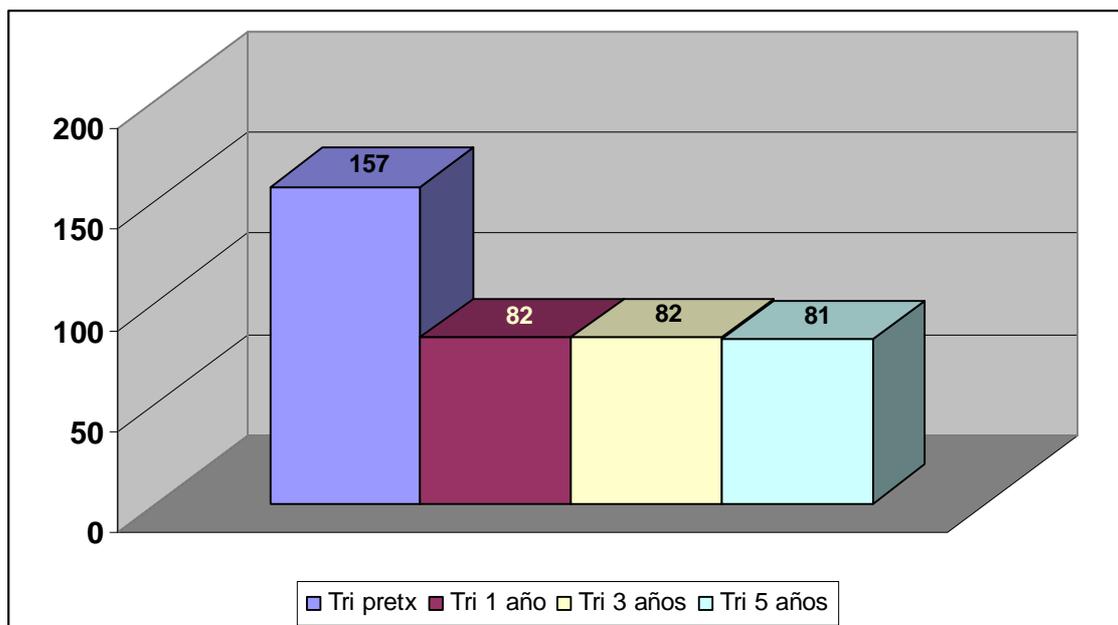
TABLA 76: MEDIAS DE LOS VALORES DE TRIGLICERIDOS PRE Y POSTRASPLANTE.

| VARIABLE | MEDIA (IC 95%) | PRUEBA DE FRIEDMAN |
|-----------|----------------|--------------------|
| TG PRETX | 157 (117-196) | 0,001 |
| TG 1 AÑO | 82 (68-95) | |
| TG 3 AÑOS | 82 (68-95) | |
| TG 5 AÑOS | 81 (67-95) | |

TABLA 77: COMPARACION PAR A PAR PARA CADA VARIABLE TRIGLICERIDOS.

| | TG PTX- TG 1 | TG PTX- TG 3 | TG PTX- TG 5 | TG1- TG 3 | TG 1- TG5 | TG 3- TG5 |
|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|
| SIGNIFICACION | <0,001 | 0,001 | 0,002 | N.S | N.S | N.S |

TABLA 78: EVOLUCION DE LOS NIVELES MEDIOS DE TRIGLICERIDOS



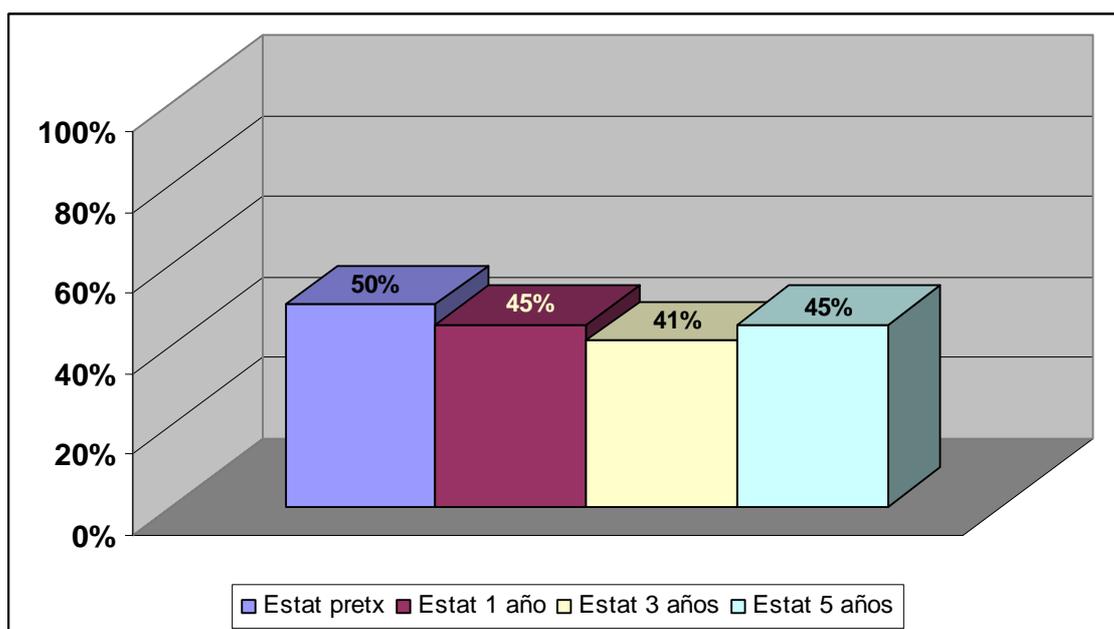
CONSUMO DE ESTAINAS.

Previamente al trasplante el 50% de los pacientes recibían tratamiento hipolipemiante, posteriormente al mismo la proporción disminuye ligeramente siendo al año, 3 años y 5 años respectivamente 45%, 41% y 45% (TABLA 79). Las diferencias no fueron significativas (P: 0,872). Aunque los niveles de colesterol y triglicéridos mejoran con el trasplante, el consumo de hipolipemiantes no disminuye con él. Las diferencias entre los grupos pueden apreciarse gráficamente en la TABLA 80.

TABLA 79: PROPORCION DE PACIENTES TRATADOS CON ESTATINAS PRE Y POSTRASPLANTE.

| ESTAT PRETX | ESTAT 1 AÑO | ESTAT 3 AÑOS | ESTAT 5 AÑOS |
|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| 11 (50%) | 10 (45%) | 9 (41%) | 10 (45%) |

TABLA 80: REPRESENTACION GRAFICA DE LAS PROPORCIONES DE CONSUMO DE ESTATINAS EN CADA PERIODO.



HIPERTENSION ARTERIAL.

Previamente al trasplante el 100% de los pacientes estudiados eran hipertensos necesitando tratamiento, posteriormente al mismo la proporción de pacientes que precisan tratamiento al año, 3 años y 5 años fue respectivamente 41%, 59% y 45% (TABLA 81) La comparación par a par de cada proporción no mostró diferencias significativas entre los valores registrados al año, 3 años y 5 años mientras que si fue significativa al comparar los resultados pretrasplante con las otras 3 medidas postrasplante (TABLA 82). Las diferencias entre los grupos pueden apreciarse gráficamente en la TABLA 83.

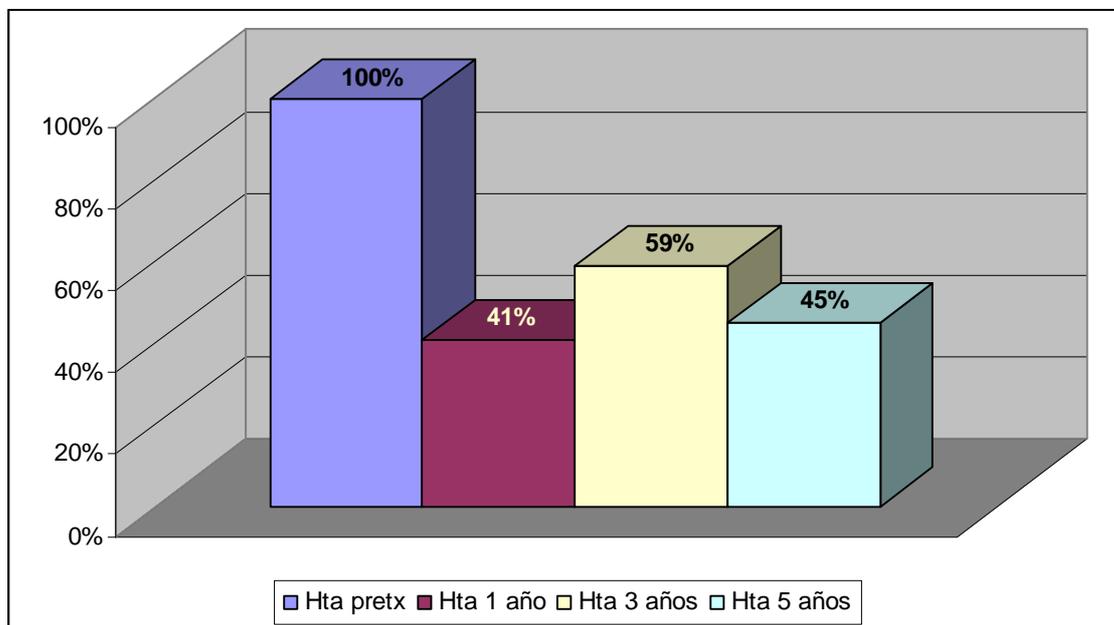
TABLA 81: PROPORCION DE PACIENTES HIPERTENSOS PRE Y POSTRASPLANTE.

| HTA PRETX | HTA 1 AÑO | HTA 3 AÑOS | HTA 5 AÑOS |
|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| 22 (100%) | 9 (41%) | 13 (59%) | 10 (45%) |

TABLA 82: COMPARACION PAR A PAR DE LA PRESENCIA DE HIPERTENSION ARTERIAL

| | HTAPT-X- HTA 1 | HTA PTX- HTA 3 | HTA PTX- HTA 5 | IHTA1- HTA3 | HTA1- HTA5 | HTA 3- HTA5 |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| SIGNIFICACION | 0,001 | 0,001 | 0,001 | N.S. | N.S. | N.S. |

TABLA 83: REPRESENTACION GRAFICA DE LA PROPORCION DE PACIENTES HIPERTENSOS EN CADA PERIODO.



CONSUMO DE FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS.

Los valores medios de consumo de antihipertensivos antes del trasplante eran de 2,5 fármacos por paciente descendiendo tras el trasplante a 0,5 manteniéndose estable a los 3 y 5 años en torno a 0,8 fármacos por paciente (TABLA 84), esta diferencia fue estadísticamente significativa. La comparación par a par no mostró diferencias significativas entre los valores registrados al año, 3 años y 5 años mientras que si fue significativa al comparar la media de fármacos consumidos pretrasplante con las otras 3 medidas postrasplante (TABLA 85). Aunque el número de fármacos consumidos al final del seguimiento es discretamente superior al periodo inmediatamente postrasplante esta diferencia no fue significativa. Las diferencias entre los grupos pueden apreciarse gráficamente en la TABLA 86.

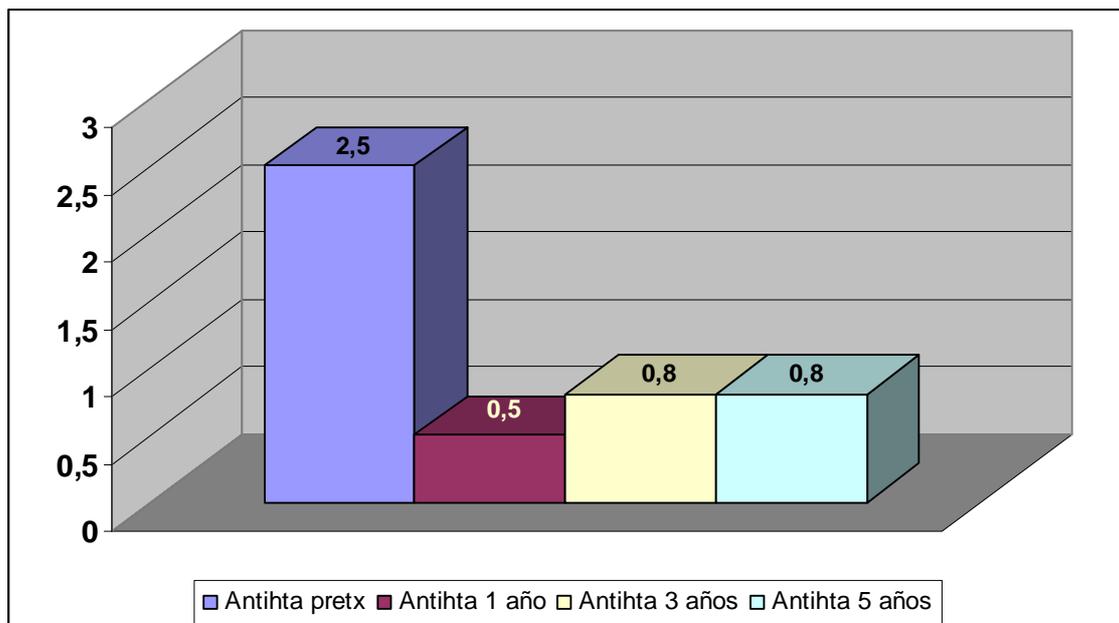
TABLA 84: CONSUMO MEDIO DE ANTIHIPERTENSIVOS PRE Y POSTRASPLANTE.

| VARIABLE | MEDIA (IC95%) | PRUEBA DE FRIEDMAN |
|----------------|---------------|--------------------|
| ANTIHTA PRETX | 2,5 (2,1-2,9) | <0,001 |
| ANTIHTA 1 AÑO | 0,5 (0,1-0,9) | |
| ANTIHTA 3 AÑOS | 0,8 (0,4-1,3) | |
| ANTIHTA 5 AÑOS | 0,8 (0,3-1,3) | |

TABLA 85: COMPARACION PAR A PAR PARA CADA VARIABLE CONSUMO DE ANTIHIPERTENSIVOS.

| | ANTIHTA PTX- ANTIHTA1 | ANTIHTA PTX- ANTIHTA3 | ANTIHTA PTX- ANTIHTA5 | ANTIHTA1- ANTIHTA3 | ANTIHTA1- ANTIHTA5 | ANTIHTA3- ANTIHTA5 |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| SIGNIFICACION | <0,001 | <0,001 | <0,001 | N.S. | N.S. | N.S. |

TABLA 86: EVOLUCION CONSUMO MEDIO DE FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS



TENSION ARTERIAL DIASTOLICA Y SISTOLICA.

Las cifras tensionales diastólicas y sistólicas postrasplante obtenidas son aceptables con medias inferiores a 79 mmHg y 129 mmHg respectivamente en las tres mediciones realizadas. La evolución de estas cifras se mantuvo estable en el tiempo sin hallarse diferencias significativas a lo largo del seguimiento (TABLA 87 y 88). En la TABLA 89 y 90 se pueden ver las diferencias representadas gráficamente.

TABLA 87: MEDIAS DE TENSION ARTERIAL DIASTOLICA.

| VARIABLE | MEDIA (IC 95%) | PRUEBA DE FRIEDMAN |
|-------------------|-----------------------|---------------------------|
| TAD 1 AÑO | 78,6 (74,7-82,6) | N.S. |
| TAD 3 AÑOS | 77,3 (73,5-81) | |
| TAD 5 AÑOS | 75,7 (71,6-79,8) | |

TABLA 88: MEDIAS DE TENSION ARTERIAL SISTOLICA.

| VARIABLE | MEDIA (IC 95%) | PRUEBA DE FRIEDMAN |
|-------------------|-----------------------|---------------------------|
| TAS 1 AÑO | 127,8 (123-132,6) | N.S. |
| TAS 3 AÑOS | 125,7 (121-130,4) | |
| TAS 5 AÑOS | 128,9 (123-134) | |

TABLA 89: EVOLUCION CIFRAS TENSIONALES DIASTOLICAS POSTRASPLANTE

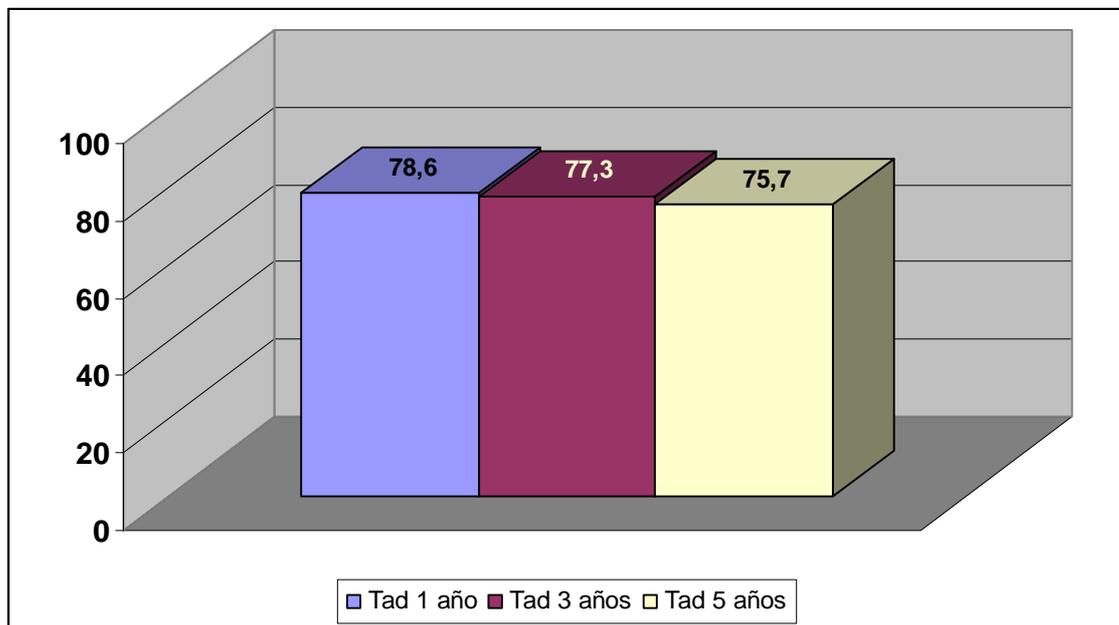
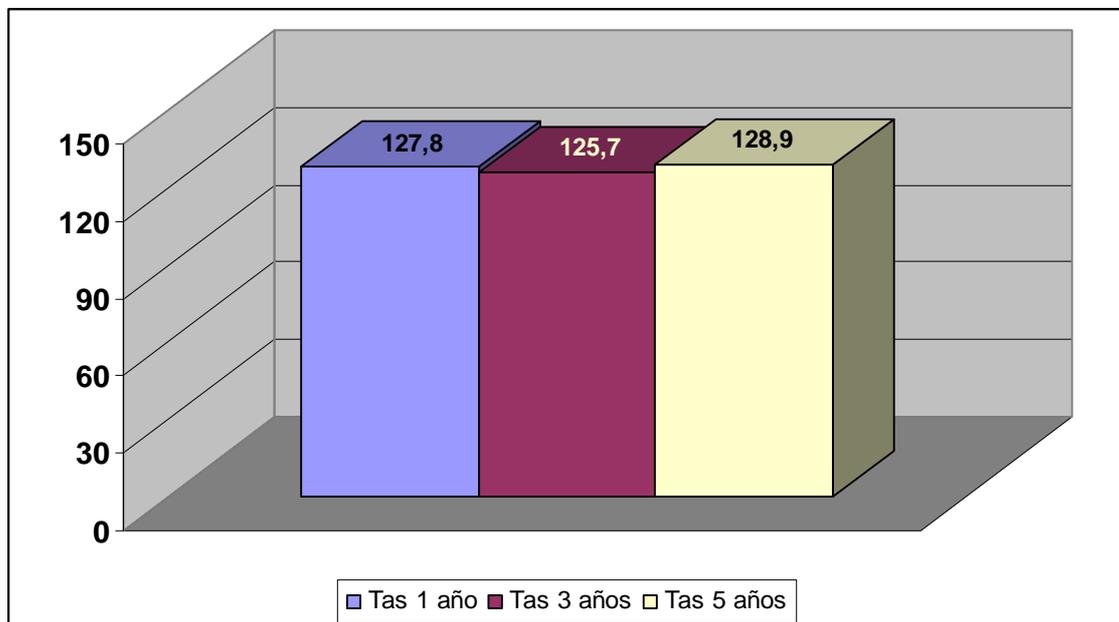


TABLA 90: EVOLUCION CIFRAS TENSIONALES SISTOLICAS POSTRASPLANTE



DISCUSION

El **análisis de las supervivencias** a largo plazo de nuestros pacientes e injertos pone de manifiesto que nuestros resultados se encuentran en el rango de los publicados por grupos de prestigio y registros internacionales de trasplante, así los dos autores con mayor experiencia en TSPR como son Sollinger (18) y Sutherland (30) publican supervivencias a los 5 años para pacientes, páncreas y riñón del 89%,76% y 80% el primero (trasplantes realizados entre 1985-2007) y del 88%, 73% y 81% el segundo (trasplantes realizados entre 1994-2000), estos están en el rango de los obtenidos en nuestro estudio, 85%, 71% y 84% respectivamente. Por otro lado el Departamento de Salud de los EEUU en su informe del año 2009 del Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients (31) publica supervivencias para pacientes, páncreas y riñón a los 5 años en los trasplantes realizados en el año 2003 en EEUU del 87%, 73% y 78% respectivamente, también muy similares a los nuestros. El Registro Internacional de Trasplante de Páncreas (35) publica supervivencias al año para pacientes, páncreas y riñón en EEUU del 95%, 85% y 92% respectivamente y del 98%, 89% y 94% para los TSPR realizados fuera de EEUU (trasplantes realizados entre 1999 y 2003), estos son equiparables a los obtenidos en nuestro centro del 96,9%, 87,4% y 93,6% respectivamente. Podemos decir que nuestro principal objetivo de obtener resultados en nuestro programa dentro de los estándares internacionales de calidad se ha cumplido.

Si comparamos la supervivencia de los pacientes obtenidas en nuestro hospital con el trasplante renal de donante cadáver frente al TSPR observamos que la supervivencia a los 3 años con trasplante renal es del 90% (29) y con TSPR del 91,9%, es decir el TSPR permite obtener supervivencias en diabéticos tipo 1 (factor de mal pronóstico frente al resto de causas de trasplante renal) equiparables a las obtenidas en pacientes

trasplantados renales no diabéticos, por otro lado la supervivencia del injerto renal a los 3 años tras trasplante renal de cadáver en nuestro centro es del 79% (29) y del 87% tras TSPR, por tanto el TSPR equipara e incluso aumenta la supervivencia del injerto renal frente a la obtenida en trasplantados renales de cadáver no diabéticos, sin embargo, hay que tener en cuenta que los pacientes sometidos a TSPR suelen recibir órganos de mejor calidad provenientes de donantes más jóvenes lo cual también puede haber influido en estos resultados.

En cuanto a las **causas de fallecimiento** Sollinger (36) publica como primera causa de mortalidad tras TSPR los eventos cardíacos (7,2%) y en segundo lugar las infecciones tanto quirúrgicas como no quirúrgicas (3,4%), este autor considera de forma separada los eventos cardíacos y los ACV (1,8%) de modo que contabilizados conjuntamente las muertes de causa vascular serían el 9%. Resultados similares publican Gruessner y Sutherland (37) en cuya serie basada en la base de datos del UNOS/IPTR la primera causa de mortalidad son los eventos cardio-cerebro-vasculares y en segundo lugar la infección, sin embargo estos dos autores presentan sus causas de mortalidad muy desglosadas de modo que no incluyen en los eventos cardio-cerebro-vasculares las muertes súbitas y las muertes por complicaciones vasculares de la diabetes y en las infecciones no incluyen los fallos multiorgánicos ni los fallos respiratorios, considerando todas estas causas agrupadas presentan una mortalidad vascular del 6% e infecciosa del 3%. Ambas series coinciden con nuestros resultados (TABLA 18A y B) con una mortalidad vascular del 9,4% e infecciosa de 4,7% (1,6% por complicaciones técnicas del páncreas y 3,1% por infecciones no quirúrgicas), sin embargo debemos tener en cuenta que una de las muertes por infección en nuestra serie no se puede atribuir al TSPR pues ocurrió a los 61 meses tras un retrasplante renal; excluyendo este

caso, nuestra mortalidad por infecciones tanto quirúrgicas como no quirúrgicas atribuibles al TSPR es del 3%.

Existen sin embargo diferencias entre nuestro estudio y el de Gruessner/Sutherland (37) en cuanto a la distribución temporal de las diferentes causas de mortalidad, así mientras en nuestra serie las muertes por infección (ya sea médica o tras complicación técnica) ocurren todas en los primeros 90 días tras un trasplante o retrasplante y las muertes de causa vascular ocurren todas de forma tardía tras el primer año del trasplante (TABLA 16), en la serie de Gruessner/Sutherland (37) la primera causa de mortalidad a los 90 días postrasplante continua siendo el evento vascular presentando por tanto una mortalidad vascular precoz significativa, por otro lado el 50% de las muertes de causa vascular en el trabajo de Gruessner y Sutherland ocurre con ambos injertos funcionantes mientras que en la nuestra solo el 16%; es decir, en nuestros pacientes la muerte por causa vascular es tardía y se asocia claramente a la pérdida previa de función de ambos injertos (y por tanto a la pérdida de la protección del trasplante sobre los factores de riesgo cardio-vascular) mientras que en el estudio de Gruessner/Sutherland a pesar del buen funcionamiento de los injertos muchos enfermos mueren por causa vascular, incluso precozmente. Esto podría explicarse por una selección menos restrictiva de receptores en cuanto a su estado cardiovascular en el estudio americano en comparación con la empleada en nuestro centro, esto implicaría un peor estado vascular basal de los receptores y una mortalidad vascular más temprana y no asociada a la pérdida de injertos. Aunque en el estudio al que hacemos referencia de Gruessner/Sutherland no está especificado el porcentaje de pacientes con vasculopatía pretrasplante, en la serie personal de 1000 trasplantes publicada por el mismo autor (30) el 47% de los pacientes trasplantados entre 1994 y 2000 presentaban antecedentes pretrasplante de enfermedad

vascular y un 37% antecedentes de IAM, mientras que en nuestro estudio solo el 25% de los pacientes presentó antecedentes de vasculopatía y ninguno tuvo antecedentes de IAM (TABLA 12).

Según lo visto anteriormente, a pesar de la estricta selección de receptores y a la normalización de los factores de riesgo, los eventos vasculares son una causa importante de fallecimiento en los pacientes trasplantados con ambos injertos funcionantes y se recomienda por tanto un estricto seguimiento del estado cardiovascular de los mismos a lo largo de todo el periodo postrasplante centrado especialmente en el control de la HTA y la dislipemia (38). En cuanto a los pacientes que han perdido uno o ambos injertos, en los cuales el riesgo de muerte vascular es altísimo (sobre todo en aquellos que han perdido ambos injertos con un 70% de mortalidad en nuestra serie), podría considerarse la opción del retrasplante de uno o ambos injertos como una medida efectiva para poder disminuir esta alta mortalidad, así los resultados publicados por Sutherland (37) no muestran una mayor mortalidad en el retrasplante tanto renal como pancreático cuando el otro injerto esta funcionando y existen además experiencias positivas de retrasplante pancreático tras pérdida del mismo por complicaciones técnicas en pacientes con injerto renal viable (39). En cuanto a los pacientes que pierden ambos injertos una opción sería el retrasplante simultaneo, la experiencia es escasa aunque Sutherland (30) publica supervivencias del paciente, páncreas y riñón al año del 87%,70% y 87% respectivamente en un pequeño grupo de pacientes (n=17), resultados peores a los obtenidos con el trasplante primario pero aceptables, otra opción sería el retrasplante renal, ya que como veremos más adelante la supervivencia a 5 años de los pacientes con páncreas no funcionante es similar a la de los que tienen ambos injertos funcionantes,

sin embargo habría que considerar posteriormente el TSDTR, pues a 10 años de seguimiento la diferencia de supervivencia entre ambos grupos si es significativa (65).

En cuanto a las **causas de pérdida del injerto pancreático**, Humar y Sutherland (32) publican para TSPR con inmunosupresión basada en tacrólimus y MMF un 15,3% de pérdidas por causa técnica, un 5% por causa inmunológica y un 9,5 % de pérdidas por muerte con injerto funcionando , mientras que Sollinger publica (18) para TSPR con drenaje exocrino entérico pérdidas por fallo técnico del 9,8%, por causa inmunológica del 8,4% (incluidos rechazos agudos y disfunción crónica del injerto) y del 7,9% por muerte con injerto funcionando, estos resultados presentan algunas diferencias con los nuestros: 10,9% de pérdidas técnicas, 10,9% inmunológicas y 3,1% por muerte con injerto funcionando (TABLA 23B). Destaca en nuestro estudio una menor tasa de pérdidas por éxitus con injerto funcionando con respecto a las dos series que tal y como se comentó en el análisis de la supervivencia puede deberse a una mejor selección de receptores en cuanto a la vasculopatía pretrasplante, por otro lado el mayor tiempo de seguimiento de la serie de Sollinger en comparación con la nuestra podría explicar también esta diferencia pues al aumentar el tiempo de seguimiento aumentan las probabilidades de que el paciente fallezca por causas no relacionadas con la diabetes. También se observa una menor tasa de pérdidas por causa técnica en nuestra serie en comparación con la de Humar/Sutherland, así estos autores identifican en su trabajo varios factores de riesgo para fallo técnico del páncreas que nosotros ya hemos excluido en nuestro protocolo de selección de pacientes lo cual puede haber disminuido el porcentaje de estas pérdidas en nuestro centro. En cuanto a las pérdidas inmunológicas nuestro porcentaje es mayor en comparación con el estudio de Humar y Sutherland y se aproxima al publicado por Sollinger, sin embargo en un estudio previo de Sutherland

(30) cuando presentaba menor experiencia, publica para TSPR con drenaje exocrino entérico e inmunosupresión basada en tacrólimus una tasa de pérdidas inmunológicas al año en trasplantes técnicamente exitosos del 9% superior a la nuestra del 5%. Otras fuentes de datos como el informe del año 2003 del IPTR (35) publica pérdidas inmunológicas globales del 1,8% al año y del 5% a los 3 años siendo nuestro porcentaje del 4% al año y del 6,2% a los 3 años.

Aunque no era el propósito principal de este trabajo nos ha sido difícil explicar la causa de nuestro mayor porcentaje de pérdidas inmunológicas sobre todo en comparación con la serie de Sutherland (32). Varios factores de riesgo se han relacionado con la aparición de episodios de rechazo tras TSPR lo cual podría implicar un mayor número de pérdidas inmunológicas, así estudios del Euro-SPK Study Group (45,60,83) informan de un mayor riesgo de rechazo cuando el número de desajustes del HLA es mayor o igual a 4, cuando se emplea un injerto vascular en la reconstrucción arterial o venosa y cuando no se utiliza el ganciclovir en la profilaxis del CMV, en nuestra serie las dos primeras condiciones se cumplen prácticamente en el 100% de los pacientes, sin embargo estas publicaciones del Euro-SPK-Study Group no pudieron demostrar una menor supervivencia del injerto pancreático a 3 años a pesar del mayor número de rechazos ocurrido en estos casos por lo cual no parece probable que tanto el número de desajustes del HLA como el tipo de reconstrucción arterial puedan explicar nuestra tasa de pérdidas inmunológicas. Un estudio del grupo de Sutherland (81) ha relacionado la infección por CMV y los desajustes en el HLA B (0 vs ≥ 1) con un mayor riesgo de pérdida inmunológica del injerto pancreático, sin embargo este trabajo se realizó considerando de forma conjunta los tres tipos de trasplante pancreático: TSPR, TSPDTR y trasplante aislado de páncreas por lo que es difícil de saber si esto es aplicable cuando

consideramos exclusivamente al TSPR, más aun si tenemos en cuenta que el propio Sutherland en un estudio previo (30) relacionó los desajustes en el HLA B solo con las pérdidas inmunológicas en el trasplante aislado de páncreas pero no en el TSPR, por otro lado nuestro porcentaje de enfermedad por CMV es del 12% y se encuentra en el rango de lo publicado en la literatura (58-78) y al igual que en los estudios europeos no hemos podido confirmar su relación con el porcentaje de pérdidas del injerto pancreático (83) (TABLA 57). Finalmente en el informe del año 2004 del IPTR (35) aparecen los desajustes en el HLA A (1,0 vs 2) como único factor de riesgo identificado para la pérdida inmunológica del páncreas, el ajuste del HLA A en nuestra serie es pobre y puede haber influido en nuestro porcentaje de pérdidas inmunológicas, sin embargo esta relación no ha podido ser confirmada en otros estudios incluidos los del propio Sutherland (18,30, 83, 92, 93).

En cuanto a las **causas de pérdida del injerto renal** Sollinger (18) publica un 7,9 % de pérdidas por éxitus con injerto funcionante, 10,8% de pérdidas inmunológicas (incluidos rechazos agudos y disfunción crónica) y un 2,5% por causa técnica, resultados similares a los nuestros (TABLA 29B) en cuanto a pérdidas técnicas e inmunológicas (1,5% y 12,5% respectivamente), sin embargo las pérdidas por éxitus con injerto funcionante son al igual que ocurre con el injerto pancreático mucho menores en nuestra serie (4,6% vs 7,9%).

En cuanto a las causas de **las pérdidas técnicas del páncreas**, el IPTR (40) publica en su informe de 2004 para TSPR con drenaje entérico pérdidas por trombosis del 5,4%, infección 1,3%, pancreatitis 0,3%, fuga anastomótica 1,3% y sangrado 0,5%; Sollinger (18) publica para TSPR con drenaje entérico las siguientes: trombosis 3,6%, infección 0,8%, pancreatitis 0,5%, fuga anastomótica 2,6% y sangrado 0,5%. Nuestros resultados

son respectivamente: trombosis 4,6%, infección 0%, pancreatitis 1,5%, fuga duodenal 4,6% y sangrado 0% (TABLA 23C). Destaca únicamente la diferencia en los porcentajes de pérdida por fuga duodenal e infección entre las dos series americanas y la nuestra, aunque es posible que estas se deban a una forma diferente de agrupar las complicaciones. El concepto de infección intraabdominal es ambiguo de modo que esta puede ser consecuencia de cualquiera de las restantes complicaciones técnicas del páncreas, en este sentido se ha publicado que hasta el 30% de las infecciones intraabdominales están provocadas por fugas duodenales (41) y que en los casos de infección intraabdominal extensa es difícil identificar la causa de la misma (42), es por tanto posible que en los estudios americanos las pérdidas atribuidas a infecciones intraabdominales pudieran estar sobrestimadas y las perdidas por fuga duodenal subestimadas explicando las diferencias con nuestra serie en estas dos variables. Corroborando esta hipótesis en nuestro estudio hemos encontrado que el 38% de las ISQ intraabdominales fueron infecciones residuales tras el tratamiento de otra complicación técnica lo cual pone de manifiesto su interrelación con estas y las dificultades para su correcta agrupación. Por otro lado en el informe del IPTR y la serie de Sollinger se habla solo de pérdidas por fuga anastomótica mientras que nosotros hemos incluido también fugas por perforaciones del duodeno o por las líneas de sección laterales, esta diferencia podría explicar también que nuestras pérdidas por fuga duodenal sean algo mayores.

Las **complicaciones técnicas del páncreas** continúan siendo un problema de importancia en el TSPR a pesar de las mejoras en la técnica quirúrgica y la inmunosupresión. Según publicaciones recientes son causa de la pérdida del injerto en un 9% de los casos y de relaparotomía en un 26-35% de los pacientes (41,42), en

nuestra serie provocan pérdida del injerto en el 10,9% de los casos (TABLA 23B) y son causa de relaparotomía en el 23% de los casos (TABLA 43B). Las comparaciones con otras series en cuanto al porcentaje de aparición de las diferentes complicaciones técnicas es difícil dado que no hay criterios universalmente aceptados que definan cada una de ellas de modo que cada autor contabiliza y agrupa sus complicaciones según criterios propios. Así muchos autores solo consideran en sus publicaciones aquellas complicaciones que obligan a realizar una relaparotomía (42), mientras que en otros casos no se especifica; nosotros hemos considerado todas aquellas ocurridas en el primer ingreso y las que provocaron reingreso si el paciente ya había sido dado de alta. En cuanto a las fugas duodenales Sollinger (18,14) publica un porcentaje del 5-8% con una pérdida de injertos por esta causa del 2,6%, Goodman en su artículo de revisión hace referencia a porcentajes de entre el 2-10% (43), nuestros resultados son similares con un porcentaje de fugas del 10,9% y un número de pérdidas de un 4,6%; como ya hemos comentado, algunas series han subestimado la incidencia real de esta complicación al ser difícil de identificar en casos de infección intraabdominal extensa (42), esto explica las diferencias encontradas en la literatura en cuanto a su porcentaje de aparición. Nuestros porcentajes de fugas duodenales y pérdidas por fuga duodenal han variado significativamente con el tiempo de modo que en los primeros 29 trasplantes realizados entre 2002 y 2005 fueron del 17% y el 6,8% respectivamente mientras que en los siguientes 35 trasplantes realizados entre 2006 y 2009 fueron del 5,7% y el 2,8%, la diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa al hacer la comparación mediante el test de la chi cuadrado ($P=0,141$ y $P=0,4$ respectivamente), sin embargo se evidencia una franca mejora de los resultados al aumentar la experiencia del equipo quirúrgico. En dos de nuestros casos hemos encontrado causas evitables de

estas fugas como fueron la elección de un donante de menos de 30Kg en un caso, y la revisión quirúrgica del duodeno por hemorragia digestiva baja que provocó posteriormente la fuga. En cuanto al manejo de las fugas el 100% de los casos precisó laparotomía de modo que el tratamiento conservador no parece efectivo en este tipo de complicación, el problema se solventó con tratamiento quirúrgico en una sola intervención en el 43% de los pacientes, sin embargo el 57% presentaron evolución desfavorable con fuga recidivante, necesidad de varias relaparotomías y finalmente pérdida del injerto o éxitus (14%), es por ello que la FD fue la causa más frecuente de relaparotomía en nuestra serie (TABLA 43A), resultados similares presenta el grupo de la Universidad de Barcelona (77) con un 45% de éxitos en la reparación quirúrgica, un 55% de trasplantectomías y un 18% de muertes. Con objeto de aumentar el porcentaje de éxitos en la reparación quirúrgica de las fugas se ha descrito la utilización de un asa desfuncionalizada en y de Roux para drenaje del duodeno como alternativa a la sutura primaria o reanastomosis siempre y cuando el paciente esté estable y el órgano sea viable, si no es así la trasplantectomía es obligatoria (41,43).

En cuanto a las trombosis vasculares ha sido históricamente la complicación técnica más temible por su frecuencia y el número de pérdidas que provocaba, por otro lado el empleo de protocolos de profilaxis, la mejor selección de los enfermos y los refinamientos en la técnica quirúrgica han disminuido su frecuencia a un 5-10% (41,43) y el número de pérdidas al 5% (40), sigue siendo sin embargo la principal causa de pérdida técnica del injerto. En nuestra serie encontramos una frecuencia del 9,3% y pérdidas del 4,6%. El páncreas presenta una extensa red microvascular de bajo flujo que hace que sea muy sensible a las situaciones de hipoperfusión conduciendo al éstasis vascular y a la trombosis, esto puede ocurrir asociado a estados de hipotensión del

donante y a la necesidad catecolaminas , edema pancreático post-reperfusion, pancreatitis post-reperfusion, rechazo y estados de sepsis (42), otros factores de riesgo han sido identificados como la edad y causa de la muerte del donante, el tipo de liquido de preservación utilizado, la perfusión con liquido de preservación a excesiva presión etc (43,41), por otro lado el rechazo ha sido identificado como causa de la trombosis hasta en un tercio de los casos (84). En nuestra serie ocurrieron 2 trombosis arteriales tardías que se produjeron precedidas de una disfunción crónica del injerto renal la primera y a una HDB grave con repercusión hemodinámica que precisó embolización la segunda, es probable que en estos dos casos la trombosis pudiera estar provocada por un rechazo pancreático asociado al renal que pasó desapercibido y por el cuadro de hipotensión provocado por la HDB junto con la embolización del injerto, en estos dos casos la trombosis ya estaba evolucionada cuando se diagnosticó por lo que se descartó la trombectomía o trombolisis y los injertos se perdieron. El otro caso de trombosis arterial también ocurrió asociado a una situación de hipoperfusión como fue la presencia de un hematoma retroperitoneal que pudo comprometer el flujo del injerto, sin embargo en este caso el diagnóstico precoz permitió salvar el injerto mediante trombectomía y evacuación del hematoma. En cuanto a la trombosis venosa es muy importante diferenciar si esta es completa o parcial pues las segundas son susceptibles de tratamiento conservador con anticoagulantes sin necesidad de cirugía o intervencionismo (41,43), así ocurrió en nuestra serie donde dos casos de trombosis de la esplénica con trombos flotantes en la porta se trataron con éxito farmacológicamente. El sangrado intraabdominal del injerto pancreático es una complicación relativamente frecuente tras TSPR y está relacionada con la profilaxis antitrombótica (41) y la gran vascularización del tejido peripancreático (43), sin embargo su repercusión sobre la

supervivencia del injerto es mínima con menos del 0,5% de injertos perdidos por esta causa (40,41), por otro lado puede ser causa de relaparotomía hasta en un 8% de los pacientes (42). En nuestra serie ocurrió en un 12,5% de los casos, no produjo ninguna pérdida de injertos y fue causa de relaparotomía solo en un 4% de los pacientes, el resto de pacientes se trató con éxito mediante la suspensión temporal de la profilaxis antitrombótica. El sangrado suele producirse en la zona de tejido peripancreático alrededor de la AMS, esta zona muy vascularizada debe asegurarse con múltiples ligaduras en la cirugía de banco para mantener unas tasas de relaparotomía por hemorragia relativamente bajas (43).

La hemorragia digestiva baja fue la complicación técnica relacionada con el páncreas más frecuente en nuestra serie con un porcentaje del 26,5%, sin embargo no produjo ninguna pérdida de injerto. Existe poca información a cerca de la frecuencia de esta complicación en la literatura médica, sin embargo, se sabe que habitualmente se trata de sangrados autolimitados, que no provocan inestabilidad hemodinámica y que se pueden solventar con la interrupción temporal de la profilaxis antitrombótica (41,43), esto ocurrió en el 65% de los episodios de HDB de nuestra serie. Sin embargo, en un porcentaje de pacientes el sangrado va a ser importante o recurrente precisando arteriografía o reintervención (41,43); en nuestra serie esto ocurrió en el 35% de los episodios de HDB, lo cual supone un 9% del total de pacientes trasplantados. Estos sangrados suelen ocurrir a partir del 6-10 día postrasplante y se producen en el duodeno del injerto (por ulcera duodenal, duodenitis, rechazo o infección por CMV) o en la línea de sutura de la anastomosis duodeno-yeyunal (41), es por ello que los estudios endoscópicos son poco rentables (43), así en nuestra serie ninguno fue diagnóstico y solo permitieron descartar otras fuentes de sangrado. En caso de sangrado importante la

arteriografía es en nuestra opinión preferible a la revisión quirúrgica pues esta última puede aumentar el riesgo de fuga duodenal posterior. El tratamiento con perfusiones de octreotido o vasopresina también se ha demostrado útil para limitar la cantidad de pérdida sanguínea (43).

La ISQ de espacios profundos ocurrió en nuestra serie en un 12,5% de los pacientes, es una complicación frecuente estando descritos porcentajes entre el 10-30% (77). Se trata de una complicación potencialmente grave según la literatura que puede llevar a la pérdida del injerto entre un 0,8-1,3% de los pacientes (40,18), puede ser responsable de relaparotomía hasta en el 9% de los casos (42) e incluso puede producir mortalidad (43); esto contrasta con nuestros resultados donde la ISQ no fue causa directa de pérdida del injerto, ni de éxitus y solo provocó laparotomía en el 1,5% de los pacientes. Esto puede ser debido a que en muchos casos las ISQ son secundarias a otras complicaciones, hasta un 30% están producidas por fugas duodenales (41), por lo que estas infecciones intraabdominales graves y extensas en nuestra serie estarían incluidas en otras categorías según cual fuera el proceso causante. La asociación de las infecciones con otras complicaciones se demuestra en nuestro estudio con el hecho de que el 38% de los casos de ISQ fueron infecciones residuales tras otra complicación más grave tratada previamente (fuga duodenal, pancreatitis y hematoma intraabdominal). En los casos de infección localizada y con el paciente estable esta puede ser tratada sin intervención quirúrgica mediante punción percutánea (43) o antibióticos, esto ocurrió en el 87% de los casos de nuestra serie. La mayor benignidad de los casos de ISQ de nuestra serie en relación con los publicados por otros autores se pone de manifiesto en el hecho de que el 50% de nuestras ISQ se solventaron exclusivamente con tratamiento antibiótico.

Las pancreatitis postrasplante ocurren en el postoperatorio inmediato por daño del injerto en el proceso de isquemia-reperfusión, en nuestra serie ocurrió solo en un caso (1,5%). Aunque están descritas hiperamilasemias persistentes postrasplante hasta en un 35% de los pacientes (41), no existen unos criterios diagnósticos universalmente aceptados que definan esta complicación por lo que resulta muy difícil conocer su verdadera incidencia, por otro lado no existe correlación entre los marcadores bioquímicos y la severidad de la pancreatitis, ni una clasificación que la defina como ocurre en las pancreatitis nativas (41), es por esto que continua siendo la gran desconocida del TSPR. En nuestro caso el injerto no fue funcionante desde el inicio y el diagnóstico se hizo por la elevación persistente de las enzimas y los hallazgos del TC, el paciente finalmente precisó la trasplantectomía por desarrollo de un absceso pancreático.

Por último destacaremos la aparición en nuestra serie de dos casos de fístula pancreática (3%), muchos autores incluyen esta complicación junto con las fugas duodenales (18) sin embargo por su curso más benigno y por ser susceptibles de tratamiento conservador con análogos de la somatostatina nosotros pensamos que debe ser considerada aparte. En nuestra experiencia los dos casos se solucionaron con tratamiento conservador.

En comparación con el injerto pancreático, el injerto renal presenta muchas menos complicaciones técnicas debido a que la mayoría de las complicaciones del páncreas están en relación con el segmento duodenal, la microcirculación de bajo flujo y la gran vascularización del tejido peripancreático sobre todo alrededor de la AMS, condiciones que no se dan en el injerto renal. Por otro lado las complicaciones del injerto renal son menos graves y tienen escasa influencia en la supervivencia de injertos y pacientes, así según la literatura médica las complicaciones técnicas del riñón son responsables solo

de un 2,5% de las pérdidas de injerto (18) y un 5% de las relaparotomías (42), en nuestra serie un 1,5% de pérdidas y un 5% de relaparotomías; esto contrasta con el 10,9% de pérdidas y 23% de relaparotomías asociadas a las complicaciones técnicas del injerto pancreático, además las complicaciones renales no provocaron directamente ningún éxitus mientras que las pancreáticas fueron responsables de la muerte de un 1,5% de los pacientes en nuestra serie. Por otro lado estudios previos realizados por nuestro grupo han puesto de manifiesto que no hubo diferencias en la aparición de complicaciones técnicas del injerto renal cuando comparamos el TSPR con el trasplante renal de cadáver en pacientes diabéticos tipo 1 a pesar de la mayor complejidad del procedimiento quirúrgico, además, la función retrasada del injerto renal (complicación técnica del injerto renal junto con la trombosis con mayor repercusión clínica en nuestro grupo) fue significativamente inferior en el grupo de pacientes sometidos a TSPR frente a los sometidos a trasplante renal de cadáver (89).

Los rechazos han sido históricamente un problema serio en relación con el TSPR, sin embargo desde la introducción del tacrólimus en 1994 en sustitución de la ciclosporina las pérdidas de injertos por esta causa han disminuido. A pesar de esto el rechazo constituye una de las causas más importante de pérdida de injertos en nuestra serie, así el 10,9% de los injertos pancreáticos (7,8% por RA y 3,1% por DCP) y el 12,5% de los injertos renales (9,4% por RA y 3,1% por NCR) se perdieron por causa inmunológica. Los resultados publicados por Sollinger (18) son un 8,4% de pérdidas inmunológicas del páncreas (5,4% RA y 3% DCP) y 10,8% en el injerto renal (3,1 RA y 7,7 NCR). En el caso del injerto renal destaca la diferencia con nuestra serie entre la distribución de pérdidas por rechazos agudos y crónicos, esta diferencia se explica por que en nuestra serie varios pacientes que perdieron el injerto renal por rechazo agudo recurrente

presentaron finalmente una biopsia renal de NCR, sin embargo nosotros los hemos incluido en el grupo de pérdidas por RA y solo hemos considerado rechazo crónico cuando el primer episodio de rechazo renal fue la NCR, por tanto a veces es difícil determinar cual ha sido la causa de la pérdida del injerto sobre todo teniendo en cuenta que el rechazo agudo es un factor de riesgo conocido muy importante para el desarrollo NCR en el trasplante renal (46).

En cuanto al número de pacientes que sufren algún episodio de rechazo tenemos en nuestra serie un 39% muy similar a los publicado por el grupo del Euro-SPK Study Group (40% en los pacientes con inmunosupresión basada en tacrólimus y MMF) (45). Estos resultados son peores que los publicados en EEUU con porcentajes de rechazo entre el 7-25% (45), esto es debido a que nosotros al igual que el Euro-SPK Study Group hemos incluido los rechazos diagnosticados clínicamente (sobre todo en los casos de RAP por no usar la biopsia pancreática) y los rechazos con biopsia renal borderline o no concluyente, mientras que en las series americanas solo se incluyen rechazos probados histológicamente; si consideramos en nuestra serie solo rechazos confirmados con biopsia nuestro porcentaje es del 21%. Esto explicaría también otros dos hallazgos, por un lado que en EEUU el 80-100% de los rechazos publicados son córtico-resistentes (45) mientras que en nuestra serie solo lo son el 48%, sin embargo si consideramos solo los rechazos con diagnóstico histológico probado el 82% de nuestros rechazos son córtico-resistentes; por otro lado el que la pérdida de injertos en los rechazos con diagnóstico clínico sea muy inferior a los confirmados histológicamente (9% vs 45%). Es evidente por tanto que el diagnóstico clínico del rechazo pancreático es poco específico y tiene muchos falsos positivos, y que nuestra tasa real de RAP es inferior al 12,5% que encontramos al utilizar la clínica como método de diagnóstico.

En cuanto al efecto del rechazo agudo sobre la pérdida del injerto pancreático nuestros resultados son similares a los publicados por Reddy (47) , este autor nos muestra que muchos de los rechazos del páncreas tras TSPR están acompañados de rechazo en el injerto renal (47% de los rechazos agudos en nuestra serie) y que los episodios de RAP no tienen influencia estadísticamente significativa sobre la supervivencia del injerto pancreático, de modo que solo el presentar un RAA aumenta el riesgo de perder el páncreas, estos dos hallazgos se confirman en nuestra serie (TABLA 45 y 57). Podemos sacar por tanto la conclusión de que el RAP es muy poco frecuente como han sugerido algunos autores (47,49) y que muchos casos son realmente falsos positivos (algo posible al no utilizar la biopsia) o que su curso clínico es mucho más benigno que cuando se asocia a rechazo renal. En cuanto a la disfunción crónica del páncreas, a pesar de que su diagnóstico es también exclusivamente clínico, si se mostró en nuestra serie como un cuadro de mayor severidad produciendo la pérdida del injerto en todos los casos, sin embargo, este proceso presenta un cuadro clínico más característico siendo menos probable la posibilidad de falso positivo.

En cuanto a la necesidad de utilizar la biopsia pancreática de rutina para el diagnóstico del rechazo es un tema controvertido y a pesar de ser un método útil y con baja morbilidad existen muchos centros donde no se realiza, sobre todo en Europa (45). Es evidente que el realizar la biopsia pancreática en los casos de sospecha clínica de RAP permitiría evitar tratamientos innecesarios con corticoides, sin embargo tendría poco efecto sobre las pérdidas inmunológicas del injerto pancreático dado que este tipo de rechazo en nuestra serie ha tenido muy poca trascendencia clínica. Por otro lado los niveles de lipasa elevados tienen buena correlación con los episodios de rechazo pancreático probados histológicamente (48), es por tanto un método muy sensible, algo

muy importante en estos enfermos donde un falso negativo sí podría tener graves consecuencias sobre la supervivencia del injerto. Destacaremos también un estudio de Shapiro (49) donde en 7 pacientes con sospecha de RAP con función renal normal, la biopsia renal puso de manifiesto un rechazo concomitante del injerto renal a pesar de la normalidad de los niveles de creatinina, por tanto la biopsia renal podría utilizarse como método diagnóstico en casos de RAP, sobre todo en casos recurrentes o córtico-resistentes y pone en duda la existencia real del RAP (47,49). Finalmente a pesar de que la biopsia pancreática es un método útil de diagnóstico y con baja morbilidad tiene una curva de aprendizaje y dada la baja frecuencia del RAP y el número de TSPR que realizamos en nuestro centro creemos que esta sería para nosotros larga, tenemos además nuestras dudas sobre que actitud sería más costo-efectiva frente a un RAP si la biopsia sistemática o un tratamiento empírico con corticoides; quizás en los casos recurrentes o córtico-resistentes y si la biopsia renal no es diagnóstica podría ser una buena opción. Por otro lado la biopsia permitiría conocer la incidencia real del RAP en nuestra serie, nos permitiría distinguir de modo fiable entre rechazos agudos del páncreas y disfunciones crónicas y permitiría unificar criterios, lo cual tendría gran interés sobre todo para la comparación de nuestros resultados con los de otros grupos.

La evaluación de la **toxicidad por inmunosupresores** y la incidencia de infecciones no quirúrgicas en nuestra serie ha sido difícil debido a que al tratarse de un estudio retrospectivo muchos episodios leves pueden haber pasado desapercibidos, además, la insularidad de nuestra comunidad hace que la primera consulta por cualquier problema de este tipo se realice en otro centro solo siendo referidos a nuestro hospital los casos más graves. Para asegurar al máximo la veracidad de los resultados solo hemos

considerado los episodios severos de toxicidad o infección que requirieron ingreso o que se produjeron en el postoperatorio inmediato.

En nuestra serie el efecto secundario más frecuente relacionado con el uso del tacrólimus fue la nefrotoxicidad de modo que el 18% de los pacientes presentaron algún episodio, porcentajes similares entre el 18-21% han sido publicados por otros autores (50,51), sin embargo no hemos registrado en nuestro estudio casos graves de neurotoxicidad por tacrólimus y que constituyen el segundo efecto secundario más frecuente en la literatura consultada (11-21%) (50,51), probablemente por que se trató de casos leves que no necesitaron hospitalización. En relación al efecto diabetogénico de este fármaco descrito hasta en el 13% de los pacientes (50) podría explicar el discreto deterioro en los niveles de HbA1c y péptido c en los pacientes con ambos injertos funcionantes cuando comparamos los niveles de ambos parámetros a los 3 y 5 años de seguimiento, este deterioro no se observa sin embargo en relación a la función renal a pesar de ser este fármaco también nefrotóxico (TABLA 63-68-71). En cuanto al MMF el efecto secundario más frecuente fue la toxicidad medular, 31% en nuestra serie y 24% en el estudio de Gruessner (51). La toxicidad gastrointestinal descrita hasta en un 53% de los casos cuando se combina tacrólimus con MMF solo provocó un ingreso en nuestra serie aunque probablemente alguno de los casos incluidos en los episodios de infección gastrointestinal de nuestra serie (17%) pudieron deberse a episodios de toxicidad ya que la mayoría no fueron confirmados microbiológicamente. Los episodios de toxicidad no tuvieron trascendencia sobre la supervivencia los pacientes (TABLA 52) pero si supusieron una causa importante de morbilidad y afectación de la calidad de vida.

En cuanto a la tasa infecciones tras TSPR existe gran variabilidad entre las publicaciones debido a que no hay uniformidad al considerar determinados aspectos como el tipo de inmunosupresión utilizada, el tipo de drenaje exocrino, si se incluyeron solo reingresos o infecciones totales y si se estudiaron conjuntamente infecciones quirúrgicas y médicas. Nosotros hemos considerado de forma independiente las infecciones quirúrgicas (ya comentadas en las complicaciones técnicas) y las infecciones no quirúrgicas, no relacionadas con los injertos y que ocurren por un fenómeno fundamentalmente oportunista. Hemos considerado en este apartado tanto las infecciones no quirúrgicas ocurridas en el primer ingreso como las que provocaron reingreso.

Las infecciones no quirúrgicas constituyen la principal causa de morbilidad tras TSPR por encima de la toxicidad, rechazo y las complicaciones técnicas (52, 53, 55, 58), además para muchos autores son la principal causa de mortalidad en estos pacientes (53, 55, 58); en nuestro estudio fueron la principal causa de morbilidad sin embargo la mortalidad fue superior por accidentes cardio-cerebro-vasculares al igual que lo publicado por otros grupos de prestigio (36,37).

En cuanto al porcentaje total de infecciones varía entre un 46% y un 100% según la serie consultada (52,53,54,55,56,57,58), así aquellas series donde se incluyen casos con drenaje exocrino vesical e inmunosupresión basada en ciclosporina presentan porcentajes de infección entre el 75-100% de los pacientes (52,53, 55,57) destacando sobre todo un número muy alto de ITU en el 30-94% de los casos (52,53,54,57), por otro lado los estudios que solo incluyen reingresos hospitalarios, drenaje exocrino entérico y con inmunosupresión basada en tacrólimus presentan un número de infecciones menor ocurriendo estas en el 44%-56% de los casos (55,56,58) con

porcentajes de ITU en el 16-50% de los pacientes (56,58). En nuestra serie encontramos un porcentaje total de infecciones del 67%, algo superior a la de las series de drenaje entérico y tacrólimus al haber incluido nosotros además de los reingresos todas las infecciones ocurridas en el postoperatorio inmediato del trasplante, nuestra tasa de ITU es del 17% similar a las publicadas. Las infecciones respiratorias varían entre un 4-40% dependiendo si se consideran solo neumonías o también infecciones de vías respiratorias (52-58), en nuestra serie las sufrieron el 20% de los pacientes y fue la causa más frecuente de infección aunque si consideramos solo neumonías el porcentaje fue del 9%; la neumonía fue la única causa de defunción de etiología infecciosa no quirúrgica (22% de los éxitos) y con influencia estadística en la supervivencia de los pacientes (TABLA 52), esto coincide con lo publicado por otros autores (57, 95, 96) que encuentran en la neumonía nosocomial una causa mayor de mortalidad tras TSPR y trasplante renal. Las bacteriemias ocurren en el 11-25% de los pacientes (52, 53, 57, 58), en nuestra serie en el 19% de los casos; algunos autores han encontrado asociación entre la pérdida del injerto pancreático y la aparición de bacteriemias (59) sin embargo otros al igual que nosotros no han podido demostrar esta asociación (54,57) (TABLA 57). En cuanto a las infecciones víricas ocurren en el 6-16% de los casos (54, 56, 58) siendo la más frecuente la enfermedad por CMV (9%-22%) (58,78,83), en nuestra serie el porcentaje de infecciones víricas fue del 17% (12% de enfermedad por CMV); algunos autores han publicado tasas más altas de afectación por CMV entre el 38-70% (52, 53 ,60), esto puede ser debido a que en nuestro grupo solo hemos considerado los casos de enfermedad por CMV (infección sintomática), sin embargo en las series donde se incluyen los casos totales de infección (enfermedad por CMV+ viremia) la proporción es lógicamente mayor, por otro lado el porcentaje en cada serie de

desajustes entre la serología del donante y receptor y la utilización o no y tipo de profilaxis (Ganciclovir vs aciclovir) también puede afectar al porcentaje enfermedad e infección por CMV (83). En cuanto a las infecciones fúngicas y gastrointestinales son las menos frecuentes en la literatura, con porcentajes del 3-15% las primeras (52, 53, 54, 56, 58) y del 1-15% las segundas (52, 53, 56,58); en nuestro caso los porcentajes fueron del 2% y 17%, aunque en el caso de las infecciones gastrointestinales el diagnóstico diferencial con casos de toxicidad digestiva por inmunosupresores es muy difícil de modo que esto podría justificar nuestro alto número. Por otro lado destaca en nuestros resultados un 11% de cuadros febriles sin foco claro, probablemente en la mayoría de ellos se trato de cuadros infecciosos víricos banales dada su evolución benigna, sin embargo en ninguna de las series consultadas se hace referencia a estos episodios probablemente al haber sido incluidos en el grupo de infecciones víricas. Por último destacar en nuestra serie 3 casos de colecistitis aguda (5%), dos de ellas gangrenosas que provocaron cuadros sépticos graves con necesidad de intervención urgente; poco se sabe de la incidencia de estos cuadros en pacientes con TSPR aunque se han descrito casos de colecistitis graves asociadas a infección CMV en pacientes trasplantados renales (61,62,63), sin embargo en nuestros pacientes no se estudio la infección CMV en la biopsia de la vesícula por lo cual no podemos asegurar esta asociación aunque es muy probable.

Se ha estudiado mucho la influencia de las diferentes características de donantes y receptores en la supervivencia de los pacientes, injertos y en la aparición de complicaciones tras TSPR, así en nuestro hospital utilizamos un protocolo de selección de receptores y donantes muy estricto basado en el Documento de Consenso sobre Trasplante de Páncreas e Islotes de la Organización Nacional de Trasplantes (2) que

elimina a todos aquellos donantes y receptores con factores de riesgo, es por ello que esperábamos en nuestro estudio poca influencia de estas características en los resultados finales.

En nuestra serie los **factores que influyen en la supervivencia a largo plazo de los pacientes** son: los antecedentes de vasculopatía en el receptor, la duración de la diabetes < 20 años, el rechazo agudo asociado de ambos injertos, el rechazo córtico-resistente, la neumonía y la pérdida de ambos injertos.

Dado que la principal causa de éxitus en nuestra serie es la vascular no sorprende que los antecedentes de enfermedad vascular en el receptor tengan influencia sobre la supervivencia, sobre todo teniendo en cuenta que incluso en los pacientes con injertos funcionantes las muertes por causa vascular son superiores a las de la población general debido a la presencia de enfermedad vascular silente (38), es por tanto lógico pensar que en aquellos pacientes con antecedentes de vasculopatía, a pesar de pasar el estricto protocolo de selección, el grado de enfermedad vascular silente sea mayor que en los pacientes sin antecedentes y por tanto su supervivencia peor. Sutherland (30) publica en su amplio estudio de más de mil trasplantes de páncreas una peor supervivencia a cuatro años para los receptores con antecedentes de enfermedad vascular frente a los que no los presentan (79% vs 95%, $p < 0,03$) (30) siendo el único factor de riesgo para la supervivencia relacionado con las variables del donante-receptor que puede identificar en su serie. Otros grupos como el de Drognitz (79) publica resultados similares encontrando que los antecedentes de infarto agudo de miocardio o amputación en el receptor son un importante factor de riesgo en la supervivencia de los pacientes trasplantados.

En cuanto a la duración de la diabetes los resultados nos han llamado la atención, de modo que los pacientes con DM con menos de 20 años de evolución presentan peor supervivencia que los que tienen un tiempo de evolución de la DM más largo. La explicación a esto puede estar en que los pacientes que se incluyen en el programa son los diabéticos que han desarrollado una complicación crónica grave como la insuficiencia renal, por tanto aquellos que entran en el programa con evolución de la enfermedad menor a 20 años son aquellos en los que la enfermedad ha progresado más rápidamente y que probablemente han estado peor controlados o presentan una diabetes “más agresiva”, esta hipótesis se corrobora por el trabajo publicado por Svensson (85) en el que comprueba que los pacientes diabéticos tipo 1 que desarrollan precozmente nefropatía son aquellos que a lo largo del seguimiento han presentado peor control de la HbA1c y de la tensión arterial. Teniendo en cuenta esto, es lógico pensar que los pacientes que entran en el programa precozmente (tiempo de evolución de la diabetes < 20 años) presenten un peor estado basal y esta circunstancia podría explicar la diferencia en supervivencias con los pacientes con tiempo de evolución intermedio (20-30 años) mejor controlados o con DM “menos agresiva”. Al comparar la supervivencia de los pacientes con tiempo de evolución intermedio (20-30 años) con los que presentan una evolución más larga de la misma (> 30 años) y que han estado más tiempo expuestos a la enfermedad lo cual podría justificar también un peor estado basal, vemos que aunque la supervivencia en estos últimos es peor las diferencias no llegan a ser significativas ($p=0,096$), por lo tanto parece que no es el tiempo de exposición a la enfermedad sino la velocidad con la que aparecen las complicaciones crónicas el factor que influye en la supervivencia de los pacientes. Existe poca información en la literatura médica sobre la influencia de esta variable en la supervivencia a largo plazo, así en el

estudio de Sutherland (30) el tiempo de evolución de la diabetes (<25 vs > 25 años) no fue significativo en cuanto a la supervivencia sin embargo en este estudio solo se compararon las supervivencias al año y no a largo plazo. Este resultado sin embargo debe ser interpretado con precaución pues el número de pacientes fallecidos en nuestra serie es relativamente pequeño y debería ser confirmado por un estudio con una casuística más amplia y mayor potencia estadística.

En cuanto al tiempo en diálisis, al comparar los pacientes con más de 30 meses de diálisis con los de menos de 30 meses, el resultado estuvo próximo a la significación ($p=0,09$), sin embargo cuando comparamos 30 meses vs 5 meses donde se esperarían diferencias mayores el resultado no fue significativo ($p=0,18$) por lo tanto parece que en nuestra serie el tiempo en diálisis no influye en la supervivencia de los pacientes, esto viene apoyado también por el hecho de que los pacientes en prediálisis tampoco mostraron mayor supervivencia que los dializados (TABLA 51), resultados similares publica Sutherland en su estudio aunque también comparó solo supervivencias al año (30). Sin embargo estudios a más largo plazo como el de Pruijm (97), si ponen de manifiesto una mejor supervivencia en los pacientes trasplantados en situación de prediálisis frente a los dializados tras 10 años de seguimiento a expensas de un menor riesgo de muertes por causas cardíacas en el primer grupo.

Factores de riesgo reconocido sobre la supervivencia como la edad del receptor >45 (40), el IMC del receptor > 30 (64) no han presentado significación en nuestra serie debido a que el número de pacientes trasplantados por nuestro grupo con más de 45 años o $IMC > 30$ es anecdótico. Tampoco encontramos diferencias en relación a la causa de la muerte del donante y aunque en el grupo de pacientes que recibieron un órgano de donante muerto por encefalopatía anóxica la supervivencia fue del 100% en

comparación con los que los que lo recibieron de donante por muerte traumática o cerebrovascular (82% y 85% respectivamente), la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tal y como se ha publicado (30,37,40) la pérdida de alguno de los injertos (ya sea el riñón o el páncreas) constituye el factor de riesgo de mortalidad mas importante tras TSPR, lo mismo ocurre en nuestra serie (TABLA 54A), sin embargo sabemos que con frecuencia la pérdida de injertos es simultanea o ocurre asociada y un análisis más profundo nos muestra que son los pacientes que pierden ambos injertos los que realmente presentan un mayor riesgo de mortalidad, mientras que aquellos que solo pierden uno, no presentan diferencias significativas con respecto a los que conservan la función de ambos órganos (TABLA 54B y 55). En nuestra serie los pacientes que solo pierden un injerto y conservan el otro son en su mayoría pacientes que pierden el páncreas y conservan el riñón (P-R+), y nuestro seguimiento no es lo suficientemente largo para que el efecto protector del páncreas sobre la mortalidad se haga evidente, sin embargo con más de 5 años de seguimiento es muy probable que la mortalidad de estos pacientes P-R+ sea mayor que la de los pacientes P+R+ tal y como han demostrado muchos estudios que comparan el TSPR con el trasplante renal de donante cadáver (18,22,23). Esto ha sido confirmado además en un estudio similar al nuestro pero con mayor tiempo de seguimiento (65), que mostró que la diferencia en supervivencia de los pacientes que perdían solo el páncreas (P-R+) frente a los que conservaban ambos injertos (P+R+) solo se puso de manifiesto a partir de los 5 años de seguimiento, con supervivencias del 100% en ambos grupos a los 5 años pero con diferencias grandes a los 10 años (30% vs 80% respectivamente).

En cuanto a la influencia de las complicaciones en la supervivencia de los pacientes vemos que dentro de los diferentes tipos de rechazo solo el rechazo agudo asociado de ambos injertos constituye un factor de riesgo de mortalidad debido a su fuerte asociación a la pérdida de ambos injertos (TABLA 46), el RAP sin embargo no influye en la supervivencia pues en nuestra serie no produjo la pérdida de ningún injerto, el RAR es poco frecuente (solo 3 casos) y de ellos 2 fueron retrasplantados lo cual hace que su impacto sobre la supervivencia sea también muy bajo. El rechazo crónico tiene gran impacto en la pérdida de injertos sin embargo no lo tiene en la supervivencia del paciente probablemente porque el número de casos es pequeño y porque se produce tardíamente y el tiempo de seguimiento no es lo suficientemente largo para que este efecto sobre la supervivencia se ponga de manifiesto.

En cuanto a las infecciones no quirúrgicas analizadas de forma general no tienen impacto sobre la supervivencia, sin embargo el análisis en detalle pone de manifiesto que el padecer una neumonía si es un factor pronóstico de supervivencia, esto coincide con publicaciones previas de otros autores (57, 95, 96). Cuadros tan graves como las bacteriemias y las infecciones fúngicas no tuvieron influencia sobre la supervivencia global en nuestros pacientes.

Por último tenemos que las complicaciones técnicas no influyen en la supervivencia global de los pacientes a pesar de que fueron causa directa del fallecimiento de un enfermo y son causa importante de pérdida del injerto pancreático (TABLA 23B), sin embargo, debemos tener en cuenta que constituyen junto con las infecciones no quirúrgicas la principal causa de mortalidad en los primeros 12 meses postrasplante (TABLA 16), periodo en el que la pérdida de los injertos por rechazo no ha producido todavía su efecto sobre la supervivencia del paciente.

En cuanto a **los factores de riesgo que afectan a la supervivencia del injerto pancreático** también han sido muy estudiados destacando: la edad del donante >45 años, IMC de donante y receptor >30, tiempo de isquemia fría > 24 horas, causa de la muerte del donante cerebrovascular vs traumática y el rechazo (32, 66, 85, 47, 91). Nuestro estudio no pudo identificar ningún factor de riesgo en relación con las características del donante y receptor (TABLA 56) probablemente por la alta selección de los mismos de modo que el número de donantes-receptores de más de 45 años o IMC > 30 es anecdótico y el tiempo de isquemia fría máximo fue 21 horas no excediendo nunca de las 24 horas, por otro lado no encontramos diferencias entre las muertes traumática y no traumática del donante ($p=0,6$), aunque si vemos que los pacientes que recibieron el órgano de un donante muerto por encefalopatía anóxica presentaron mejor supervivencia del injerto aunque la diferencia no llegó a ser significativa.

En cuanto a las complicaciones el RAA, el rechazo agudo confirmado histológicamente y sobre todo el rechazo córtico-resistente fueron factores de riesgo para la pérdida del injerto pancreático. El rechazo agudo asociado de ambos injertos se relacionó con un riesgo significativo para la pérdida del injerto pancreático, no ocurriendo lo mismo con el rechazo agudo aislado del páncreas tal y como ya ha sido publicado por otros autores (47), esto puede ser debido a que el rechazo del páncreas es menos agresivo cuando aparece de forma aislada que cuando se acompaña de rechazo renal, o porque como otros autores han propuesto el RAP (caracterizado por su diagnóstico clínico) realmente es muy poco frecuente tratándose la mayoría de los casos diagnosticados de falsos positivos (47,49). Por razones similares observamos que los rechazos con confirmación histológica y los córtico-resistentes fueron un factor de riesgo para perder el páncreas mientras que los diagnosticados clínicamente y córtico-sensibles no, esto probablemente

también sea debido a la alta tasa de falsos positivos en los dos últimos grupos. La DCP produjo la pérdida del 100% de los injertos pero al ocurrir solo en 2 casos no alcanzó la significación estadística ($p=0,06$), el resto de complicaciones tanto técnicas como infecciosas no influyeron en la supervivencia del injerto pancreático a largo plazo.

Puesto que las complicaciones técnicas del páncreas constituyen un grupo muy heterogéneo y producen un porcentaje importante de pérdidas del injerto hemos estudiado cuales de ellas tienen influencia estadística en la pérdida técnica del injerto; vemos que las complicaciones hemorrágicas no constituyen un factor de riesgo para la pérdida técnica del páncreas mientras que las no hemorrágicas si lo son, lo que pone de manifiesto la mayor gravedad y repercusión clínica de estas últimas. Dentro de las complicaciones no hemorrágicas, son la fuga duodenal y la trombosis las que presentan significación estadística y por tanto mayor influencia en los resultados del trasplante, algo que coincide con los informes del IPTR (40) donde la trombosis, las fugas duodenales y las pancreatitis constituyen la principal causa de pérdida técnica del injerto; las pancreatitis sin embargo en nuestra serie no constituyeron un factor de riesgo pues al ocurrir solo en un caso el análisis estadístico de esta complicación tiene poco valor. La necesidad de relaparotomía también constituyo un factor de riesgo para la pérdida técnica del páncreas como ha sido publicado por otros autores (76).

Por último en relación a los **factores que influyen en la aparición de complicaciones técnicas relacionadas con el páncreas** destaca el trabajo publicado por Fellmer (67), en el cual la edad e IMC del donante y los antecedentes de enfermedad cardiaca en el receptor se mostraron como variables significativas. Debido a su gran heterogeneidad dividimos las complicaciones técnicas del páncreas en hemorrágicas y no hemorrágicas; en el grupo de complicaciones hemorrágicas no encontramos factores de riesgo

relacionados con el donante-receptor, lo cual indica que están más relacionadas con la profilaxis antitrombótica que se instaura en estos pacientes, sin embargo en el grupo de complicaciones no hemorrágicas si encontramos una variable claramente significativa que fue la edad del donante (<35 vs >35) y cuatro variables con significación marginal o próximas a la significación que fueron: la edad del receptor (<31 vs >31), el sexo del receptor, la presencia de arteriopatía en el receptor y los niveles pretrasplante de HbA1c en el receptor.

Al igual que lo publicado por Fellmer (67), la edad del donante se mostró como factor de riesgo importante para la aparición de complicaciones técnicas del páncreas, pudiendo establecer en los 35 años la edad el punto de corte en el que las diferencias se hacían estadísticamente significativas, por otro lado, la edad del receptor también se mostró como factor de riesgo al dicotomizar la variable en los 31 años pero con una significación marginal ($P=0,048$), sin embargo tanto en el estudio de Fellmer (67) como en el de Schenker (98) las complicaciones técnicas del trasplante de páncreas no se vieron influenciadas por esta variable. En cuanto al IMC del donante, en nuestra serie no fue significativo probablemente por la alta selección de nuestros pacientes con respecto a este parámetro, sin embargo, llama la atención que en el estudio de Fellmer la media de IMC de sus donantes es similar a la nuestra 23 kg/m^2 , sin embargo él si encuentra diferencias significativas en cuanto al riesgo de complicaciones pancreáticas.

El sexo del receptor estuvo muy próximo a la significación en nuestra serie ($P=0,058$) probablemente debido a la mayor dificultad anatómica de los varones (mayor peso, mayor obesidad visceral etc.) que dificultan la intervención quirúrgica mostrando una tendencia clara a aumentar el riesgo de complicaciones técnicas. En cuanto a los antecedentes de vasculopatía, estuvo también próxima a la significación ($P=0,062$) lo

cual puede relacionarse con los hallazgos de Fellmer, este autor sin embargo analiza de forma separada los antecedentes de cardiopatía ($P < 0,008$) y los de arterioesclerosis ($P = NS$) que nosotros hemos analizado conjuntamente por ser patologías relacionadas y por ser grupos con pocos casos al analizarlos de forma separada, por tanto esta forma diferente de análisis y el menor número de casos puede explicar la falta de significación de esta variable en nuestro estudio. Por último el peor control glucémico en los receptores en los meses previos al trasplante ($HbA1c > 7\%$) también se mostró como una variable próxima a la significación para complicaciones técnicas no hemorrágicas.

Se ha demostrado la normalización metabólica a largo plazo en los pacientes diabéticos tipo 1 sometidos a TSPR lo cual reduce significativamente su mortalidad y explica sus mejores resultados al compararlo con el trasplante renal de donante cadáver (68,69). Un estudio previo de nuestro grupo realizado en las fases iniciales del programa puso de manifiesto la mejora a corto plazo del perfil cardiovascular en pacientes con TSPR (90), tras 9 años de experiencia hemos querido analizar en nuestra serie la **evolución a largo plazo de estos factores de riesgo cardio-vascular** y su variación a lo largo del tiempo.

En cuanto a la función renal los resultados son excelentes y permanecen estables en el tiempo, de modo que las diferencias en los niveles de creatinina a lo largo de los años no son significativas a pesar del consumo de fármacos nefrotóxicos.

En cuanto a la función pancreática nuestros resultados son superponibles a los obtenidos por el Euro-spK Study Group tras 3 años de seguimiento con niveles medios de glucosa basal, péptido c y HbA1c de 87 mg/dl, 2,4 ng/ml y 5,2% respectivamente (72), en nuestra serie los resultados fueron 88 mg/dl, 2,7 ng/dl y 4,4%. Las diferencias a lo largo del tiempo para estas variables si fueron significativas de modo que los valores son discretamente peores a los 5 años en comparación con los obtenidos al año, sin embargo

la repercusión clínica de este deterioro es mínima ya que el 100% de los pacientes con injertos funcionantes a los 5 años presentan niveles de HbA1c inferiores al 6%. Resultados similares ha publicado el grupo de Dieterle (82) con deterioro leve y progresivo de los niveles de glucosa en ayunas y HbA1c a lo largo de 10 años de seguimiento de 31 pacientes tratados con TSPR. Se ha estudiado el origen de este deterioro de la función pancreática comprobándose que se debe a una disminución en la capacidad secretora de insulina de las células B del páncreas (70), hallazgos similares se han encontrado en pacientes trasplantados renales no diabéticos en tratamiento con anticalcineurínicos y pacientes con psoriasis también en tratamiento inmunosupresores lo cual indica que el efecto tóxico de estos fármacos sobre las células B del páncreas puede explicar este deterioro en la función pancreática a lo largo del tiempo (70). Por otro lado, a pesar de este efecto secundario de la inmunosupresión, se han demostrado niveles de glucosa y HbA1c normales a los 10 y 18 años del trasplante (71) por lo que la repercusión clínica de este fenómeno parece baja.

En cuanto a la dislipemia los resultados publicados por el Euro-spK Study Group tras 3 años de seguimiento para los niveles medios de colesterol, triglicéridos y consumo de estatinas son respectivamente 169 mg/dl, 87 mg/dl y 15% (72), nuestros resultados son equivalentes en cuanto a niveles de colesterol y triglicéridos, 161 mg/dl y 82 mg/dl, sin embargo en nuestra serie el porcentaje de consumo de estatinas es superior, 41%. A pesar de esto se observa que en ambos estudios el descenso en el consumo de estatinas postrasplante es solo de un 6-7% (22% vs 15% y 50% vs 41%) de modo que en ambas series el efecto del trasplante sobre este parámetro es el mismo y no es significativo, el mayor consumo pre y postrasplante en nuestra serie puede explicarse por diferentes criterios en la aplicación de medicación hipolipemiente. Esta mejora en los niveles de

lípidos sanguíneos tras el TSPR pero su escasa repercusión en el consumo de estatinas postrasplante podría indicar una mejor respuesta a la medicación o un mayor celo en el control de la dislipemia tras el trasplante con un uso menos restrictivo de la medicación hipolipemiente en este periodo.

Encontramos diferencias entre la evolución postrasplante de los niveles de colesterol y triglicéridos, mientras los niveles de triglicéridos se mantienen estables, los niveles de colesterol sufren un empeoramiento progresivo con diferencias significativas entre el primer y quinto año, esta diferencia se observa también en el estudio del Euro-spK Study Group (72) y podría explicarse por el efecto hiperlipemiente de los inmunosupresores utilizados. Aunque el tacrólimus ha mostrado menor efecto hiperlipemiente que otros inmunosupresores anticalcineurínicos en pacientes trasplantados (73,74), los niveles de tacrólimus en el postoperatorio de pacientes trasplantados se han relacionado con niveles altos de lípidos en sangre afectando en mayor medida a los niveles de colesterol que a los de triglicéridos, 65% de hipercolesterolemia frente a un 22% de hipertrigliceridemia (75), este efecto del tacrólimus puede explicar el discreto empeoramiento de los niveles de colesterol y la estabilidad de los niveles de triglicéridos.

En cuanto al efecto sobre la hipertensión arterial, el Euro-spK Study Group (72) publica a tres años de seguimiento una tensión arterial media de 130/77 mmHg, un 35% de pacientes tomando antihipertensivos y un consumo medio de 1,9 fármacos por paciente, nuestros resultados son respectivamente 125/77 mmHg, 59% y 0,8 fármacos por paciente. Los resultados muestran que en el estudio del Euro-spK se tratan menos pacientes pero con más fármacos lo cual indica una utilización de la medicación solo en los casos más severos, mientras que en nuestro grupo la utilización de la medicación es

menos restrictiva. Esto puede explicar el mejor control tensional de nuestros enfermos ya que el 39% de los pacientes del estudio europeo presentan una TAS>139 mmHg y un 21% una TAD>89 mmHg, por el contrario en nuestra serie solo el 19% de los pacientes presenten TAS>139 mmHg y el 5% TAD>89 mmHg. El moderado efecto del TSPR sobre el control de la TA puede haberse visto también influido por el efecto hipertensor del tacrólimus (73).

En cuanto a las limitaciones del estudio, en general presenta la de todos los trabajos retrospectivos, de modo que es posible que se haya perdido información en el seguimiento de los pacientes; es por ello que hemos intentado definir las variables estudiadas según criterios objetivos fácilmente identificables en una historia clínica (exitus, reingresos, datos analíticos etc.), sin embargo es evidente que la veracidad de la información no es tan alta como en un estudio prospectivo. Por otro lado el número de pacientes incluidos es relativamente corto, al igual que ocurre en la mayoría de los estudios europeos en comparación con las series de EEUU, por tanto también el número de fallecimientos y pérdida de injertos, esto conlleva que al hacer estudios sobre factores de riesgo pequeñas variaciones en los resultados puedan llevar a cambios en la significación de algunas variables. Por último la falta de consenso en la definición de algunas variables y el estudio de forma conjunta de distintos tipos de trasplante pancreático, con diferentes inmunosupresiones y realizados en diferentes épocas hace que los resultados publicados para algunas variables sean muy dispares lo cual ha dificultado la comparación con nuestros resultados, nosotros nos hemos basado en los resultados de los grupos con más experiencia de EEUU y en estudios multicéntricos europeos.

CONCLUSIONES

- 1- Las supervivencias de pacientes e injertos en nuestro hospital tras TSPR son equiparables a las publicadas en los registros internacionales de trasplante y por otros grupos de prestigio.
- 2- La causa de mortalidad más importante en nuestra serie son los eventos cardio-cerebro-vasculares. La causa más importante de pérdida de los injertos son los rechazos.
- 3- Las complicaciones infecciosas no quirúrgicas son la causa de morbilidad más frecuente en nuestra serie, seguidas las complicaciones técnicas del páncreas y la toxicidad. Las complicaciones infecciosas más frecuentes en nuestra serie son las infecciones respiratorias seguidas de las bacteriemias.
- 4- Las complicaciones técnicas del injerto pancreático son más frecuentes que las del injerto renal y presentan mayor repercusión clínica provocando mayor número de relaparotomías, pérdidas del injerto y éxitus.
- 5- Las complicaciones técnicas del páncreas más frecuentes son la HDB, la HI y la ISQ. Las complicaciones técnicas más frecuentes del injerto renal son la EV y la FRR.
- 6- El tipo de rechazo más frecuente en nuestra serie es el rechazo agudo asociado de ambos injertos seguido por el rechazo agudo aislado del páncreas.
- 7- La toxicidad por inmunosupresores más frecuente en nuestra serie es la hematológica secundaria a MMF seguida de la nefrotoxicidad por tacrólimus.
- 8- Los factores de riesgo asociados a mortalidad a largo plazo tras TSPR en nuestra serie son los antecedentes de vasculopatía en el receptor, la DM en el receptor con tiempo de evolución inferior a 20 años, el RAA, el rechazo agudo córtico-resistente, la neumonía y la pérdida de ambos injertos.

- 9- Los factores de riesgo asociados a la pérdida del injerto pancreático son el RAA, el rechazo agudo confirmado histológicamente y el rechazo agudo córtico-resistente.
- 10- Las complicaciones quirúrgicas asociadas a mayor riesgo para la pérdida técnica del injerto pancreático son la FD, la TV y la relaparotomía.
- 11- Las características del donante-receptor no influyen en la aparición de complicaciones hemorrágicas del injerto pancreático. Las características del donante-receptor asociadas a la aparición de complicaciones técnicas del injerto pancreático no hemorrágicas son la edad del donante y del receptor.
- 12- Los niveles de creatinina y triglicéridos se normalizan con el TSPR manteniéndose sus niveles estables a lo largo de los 5 años de seguimiento.
- 13- Los niveles de glucosa basal, HbA1c, péptido c y colesterol se normalizan tras TSPR pero sus niveles sufren un discreto deterioro con el tiempo con escasa relevancia clínica.
- 14- El TSPR no disminuye el porcentaje de pacientes que consumen estatinas antes de ser trasplantados.
- 15- El TSPR disminuye el número de pacientes que sufren hipertensión arterial y el número de fármacos necesarios para controlarla, manteniéndose esta mejoría a los 5 años de seguimiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1:S5-20.
2. Documento de consenso sobre trasplante de páncreas e islotes. Organización Nacional de Trasplantes 2005. Disponible en: <http://www.ont.es/publicaciones/Documents/pancreaseislotes.pdf>.
3. 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; 61:827-837.
4. Lillehei RC, Ruiz JO, Aquino C, Goetz F. Transplantation of the pancreas. *Acta Endocrinol* 1976; 83 suppl 205:303–320.
5. Gliedman ML, Tellis VA, Soberman R. Long-term effects of pancreatic transplant function in patients with advanced juvenile-onset diabetes. *Diabetes Care* 1978; 1:1–9.
6. Cook K, Sollinger HW, Warner T, Kamps D, Belzer OF. Pancreaticocystostomy: an alternative method for exocrine drainage of segmental pancreatic allografts. *Transplantation* 1983; 35:634-636.
7. Sollinger HW, Kalayoglu M, Hoffmann RM, Belzer FO. Results of segmental and pancreatico-splenic transplantation with pancreaticocystostomy. *Transplant Proc* 1985; 17:360-362.
8. D'Alessandro AM, Stratta RJ, Sollinger HW, Kalayoglu M, Pirsch JD, Belzer FO. Use of UW solution in pancreas transplantation. *Diabetes* 1989; 38 Suppl. 1:7-9.

9. Sollinger HW, Vernon WB, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Stratta RJ, Belzer FO. Combined liver and pancreas procurement with Belzer-UW solution. *Surgery* 1989; 106:685-691.
10. Gruessner RW, Dunn DL, Gruessner AC, Matas AJ, Najarian JS, Sutherland DE. Recipient risk factors have an impact on technical failure and patient and graft survival rates in bladder-drained pancreas transplants. *Transplantation* 1994; 57:1598 –1606.
11. Morel P, Moudry-Munns KC, Najarian JS, Gruessner R, Dunn DL, Sutherland DE. Influence of preservation time on outcome and metabolic function of bladder-drained pancreas transplants. *Transplantation* 1990; 49:294 –303.
12. Sollinger HW, Messing EM, Eckhoff DE, Pirsch JD, D'Alessandro AM, Kalayoglu M et al. Urological complications in 210 consecutive simultaneous pancreas-kidney transplants with bladder drainage. *Ann Surg* 1993; 218:561-570.
13. Humar A, Kandaswamy R, Granger DK, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Decreased surgical risks of pancreas transplantation in the modern era. *Ann Surg* 2000; 231:269 –275.
14. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Pirsch JD. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg* 1998; 228:284–296.
15. Robertson RP, Sutherland DER, Lanz KJ. Normoglycemia and preserved insulin secretory reserve in diabetic patients 10–18 years after pancreas transplantation. *Diabetes* 1999; 48:1737–1740.

16. Wang Q, Klein R, Moss SE, Klein BE, Hoyer C, Burke K et al. The influence of combined kidney-pancreas transplantation on the progression of diabetic retinopathy. A case series. *Ophthalmology* 1994; 101:1071–1076.
17. Solders G, Tyden G, Tibell A, Persson A, Groth CG. Improvement in nerve conduction 8 years after combined pancreatic and renal transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27:3091.
18. 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; 250:618–630
19. Becker BN, Brazy PC, Becker YT, Odorico JS, Pintar TJ, Collins BH et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney international* 2000; 57:2129–2135.
20. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001; 71:82–90.
21. Smets YF, Westendorp RG, Van der Pijl JW, de Charro FT, Ringers J, de Fijter JW et al. Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Lancet* 1999; 353:1915–1919.
22. Mohan P, Safi K, Little DM, Donohoe J, Conlon P, Walshe JJ et al. Improved patient survival in recipients of simultaneous pancreas-kidney transplant compared with kidney transplant alone in patients with type 1 diabetes mellitus and end-stage renal disease. *Br J Surg.* 2003; 90:1137-41.

23. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, Stratta RJ, Johnston TD, Waid TH et al. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41:464-70.
24. Kleinclauss F, Fauda M, Sutherland DE, Kleinclauss C, Gruessner RW, Matas AJ et al. Pancreas after living donor kidney transplants in diabetic patients: impact on long-term kidney graft function. *Clin Transplant* 2009; 23:437–446.
25. López Revuelta K, Saracho R, García López F, Gentil MA, Castro P, Castilla J et al. Informe de diálisis y trasplante año 2001 de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos. *Nefrología* 2004; 24:21-33.
26. Lorenzo V, Martín Urcuyo B. Análisis epidemiológico del incremento de insuficiencia renal terminal asociada a diabetes méllitus tipo 2. *Nefrología* 2000; 20 suplemento 5: 77-81.
27. Ministerio de Sanidad y Consumo. Health Statistics. Encuesta Nacional de Salud, 2009. Disponible en <http://www.msc.es/en/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/home.htm>.
28. Lorenzo V, Boronat M, Saavedra P, Rufino M, Maceira M, Novoa FJ et al. Disproportionately high incidence of diabetes-related end-stage renal disease in the Canary Islands. An analysis based on estimated population at risk. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:2283-8.
29. Lorenzo V, Sanchez E, Vega N, Hernández D. Renal replacement therapy in the Canary Islands: Demographic and survival análisis. *J Nephrol* 2006; 19: 97-103.

30. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R et al. Lessons learned from more than 1000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg.* 2001; 233: 463–501.
31. Annual Reports of The Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients. Disponible en: http://optn.transplant.hrsa.gov/ar2009/data_tables_section7.htm.
32. 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; 27:1188-92.
33. Pons JA, Ramírez P, Bueno FS, Robles R, Parrilla P. El Rechazo. En: Parrilla P, Ramírez P, Ríos A. Manual sobre donación y trasplante de órganos. Madrid: Aran ediciones SL: 2008.p. 647-57.
34. González-Posada JM, Hernández D, Martín A, Raya JM, Pitti S, Bonilla A et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a pancreas-kidney transplant recipient: response to dexamethasone and cyclosporine. *Clin Nephrol.* 2008; 70:82-6.
35. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of May 2003. *Clin Transpl.* 2003:21-51.
36. Wai PY, Sollinger HW. Long-term outcomes after simultaneous pancreas–kidney transplant. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2011,16:128–134.
37. Gruessner RG, Sutherland DE, Gruessner AC. Mortality Assessment for Pancreas Transplants. *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 2018–2026.

38. Mai ML, Ahsan N, Gonwa T. The Long-term Management of Pancreas Transplantation. *Transplantation* 2006; 82: 991–1003.
39. Wang SN, Sturdevant M, Kandaswamy R, Gruessner RG, Sutherland DE, Humar A. Technical failure of the pancreas after SPK transplant: are these patients good candidates for later pancreas retransplant? *Clin Transplant*. 2008; 22:50-4.
40. International Pancreas Trasplant Registry 2004 Annual report. Disponible en: http://www.iptr.umn.edu/annual_reports/2004._annual_report.
41. Troppmann C. Complications after pancreas transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2010; 15:112–118.
42. Steurer W, Malaise J, Mark W, Koenigsrainer A, Margreiter R and the Euro-SPK Study Group. Spectrum of surgical complications after simultaneous pancreas–kidney transplantation in a prospectively randomized study of two immunosuppressive protocols. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 2: ii54–ii61.
43. Goodman J, Becker YT. Pancreas surgical Complications. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2009, 14:85–89.
44. Michalak G, Kwiatkowski A, Czerwinski J, Chmura A, Wszola M, Nosek R et al. Surgical complications of simultaneous pancreas–kidney transplantation: a 16-year-experience at one center. *Transplant Proc* 2005; 37:3555–3557.
45. Arbogast H, Malaise J, Illner WD, Tarabichi A, Dieterle C, Landgraf RD, Land W and the Euro-SPK Study Group. Rejection after simultaneous pancreas–kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 2: ii11–ii17.
46. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS. The impact of acute rejection episode on long-term renal allograft survival. *Transplantation* 1994; 57: 857-859.

-
47. Reddy KS, Davies D, Ormond D, Tuteja S, Lucas BA, Johnston TD et al. Impact of acute rejection episodes on long-term graft survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3:439-44.
 48. Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Wiland A, Klassen DK, Fink J, Weir MR et al. Histologic grading of acute allograft rejection in pancreas needle biopsy: correlation to serum enzymes, glycemia, and response to immunosuppressive treatment. *Transplantation* 1998; 66:1741-5.
 49. Shapiro R; Jordan M L; Scantlebury VP, Vivas CA, Jain A, McCauley J et al. Renal allograft rejection with normal renal function in simultaneous kidney/pancreas recipients: Does Dissynchronous Rejection Really Exist? *Transplantation* 2000; 69: 440-442.
 50. Gruessner RW. Tacrolimus in pancreas transplantation: a multicenter analysis. Tacrolimus Pancreas Transplant Study Group. *Clin Transplant* 1997; 11:299-312.
 51. Gruessner RW, Sutherland DE, Drangstveit MB, Wrenshall L, Humar A, Gruessner AC. Mycophenolate mofetil in pancreas transplantation. *Transplantation* 1998; 15:318-23.
 52. Fontana I, Bertocchi M, Diviaco P, De Negri A, Magoni Rossi A, Santori G et al. Infections after simultaneous pancreas and kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2009; 41:1333-5.
 53. Michalak G, Kwiatkowski A, Bieniasz M, Meszaros J, Czerwinski J, Wszola M et al. Infectious complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37:3560-3.

-
54. 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: 1126–1133.
55. Linhares MM, Gonzalez AM, Triviño T, Barbosa MM, Schraibman V, Melaragno C et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: infectious complications and microbiological aspects. *Transplant Proc* 2004; 36(4):980-1.
56. Martins L, Henriques AC, Dias L, Almeida M, Pedroso S, Freitas C et al. Pancreas-Kidney Transplantation: Complications and Readmissions in 9-Years of Follow-up. *Transplantation Proceedings* 2010; 42: 552–554.
57. Bassetti M, Salvalaggio PRO, Topal J, Lorber MI, Friedman AL, Andriole VT et al. Incidence, timing and site of infections among pancreas transplant recipients. *J Hosp Infect* 2004; 56:184-190.
58. Berger N, Wirmsberger R, Kafka R, Margreiter C, Ebenbichler C, Stelzmueller I et al. Infectious complications following 72 consecutive enteric-drained pancreas transplants. *Transpl Int* 2006; 19:549-57.
59. Berger N, Guggenbichler S, Steurer W, Margreiter C, Mayer G, Kafka R et al. Bloodstream infection following 217 consecutive systemic-enteric drained pancreas transplants. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 127.
60. Ricart MJ, Malaise J, Moreno A, Crespo M, Fernández-Cruz L and The Euro-SPK Study Group. Cytomegalovirus: occurrence, severity, and effect on graft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 Suppl 2:ii25-ii32..

61. Franco A, Planelles M, de Juan J, Payá A, Ceballos S, Olivares J. Perforation of the acalculous gallbladder in a renal transplant recipient with CMV infection. *Nefrología* 2006; 26:619-22.
62. Feltis BA, Lee DA, Gruessner RW. Acute acalculous cholecystitis resulting in gallbladder perforation in a solid organ transplant recipient: a case report. *Clin Transplant* 1998; 12:278-80.
63. Drage M, Reid A, Callaghan CJ, Baber Y, Freeman S, Huguet E et al. Acute cytomegalovirus cholecystitis following renal transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9:1249-52.
64. Sampaio MS, Reddy PN, Kuo HT, Poommipanit N, Cho YW, Shah T et al. Obesity was associated with inferior outcomes in simultaneous pancreas kidney transplant. *Transplantation* 2010; 89:1117-25.
65. Szmidt J, Grochowicki T, Gałazka Z, Nazarewski S, Madej K, Frunze S et al. Influence of pancreas and kidney transplant function on recipient survival. *Transplant Proc* 2006; 38:263-5.
66. Yamamoto S, Tufveson G, Wahlberg J, Berne C, Wadström J, Biglarnia AR. Factors Influencing Outcome of Simultaneous Kidney and Pancreas Transplantation: A 23-year Single-Center Clinical Experience. *Transplantation Proceedings* 2010; 42: 4197–4201.
67. Fellmer PT, Pascher A, Kahl A, Ulrich F, Lanzenberger K, Schnell K et al. Influence of donor- and recipient-specific factors on the postoperative course after combined pancreas–kidney transplantation. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395:19–25.

-
68. Fiorina P, La Roca E, Venturini M, Minicucci F, Fermo I, Paroni R et al. Effects of Kidney-Pancreas Transplantation on Atherosclerotic Risk Factors and Endothelial Function in Patients with Uremia and Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2001; 50:496-501.
69. La Roca E, Fiorina P, Di Carlo V, Astorri E, Rossetti C, Lucignani G et al. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. *Kidney Int* 2001; 60:1964-1971.
70. Teuscher AU, Seaquist ER, Robertson P. Diminished insulin secretory reserve in diabetic pancreas transplant and nondiabetic kidney transplant recipients. *Diabetes* 1994; 43:593–598.
71. Robertson RP, Sutherland DER, Lanz KJ. Normoglycemia and preserved insulin secretory reserve in diabetic patients 10–18 years after pancreas transplantation. *Diabetes* 1999; 48:1737–1740.
72. Secchi A, Malaise J, Caldara R and the Euro-SPK Study Group. Metabolic results 3 years after simultaneous pancreas–kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 2: ii18–ii24.
73. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer RM Jr, Smart FW et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18:336-45.
74. Perrea DN, Moulakakis KG, Poulakou MV, Vlachos IS, Nikiteas N, Kostakis A. Correlation between lipid abnormalities and immunosuppressive therapy in renal transplant recipients with stable renal function. *Int Urol Nephrol* 2008; 40:521-7.

-
75. Li HY, Li B, Wei YG, Yan LN, Wen TF, Zhao JC et al . Higher Tacrolimus Blood Concentration Is Related to Hyperlipidemia in Living Donor Liver Transplantation Recipients. *Dig Dis Sci*. 2011.
76. Manrique A, Jiménez C, López RM, Cambra F, Morales JM, Andrés A et al. Relaparotomy after pancreas transplantation: causes and outcomes. *Transplant Proc* 2009; 41:2472-4.
77. Astudillo E, Fernández-Cruz L, López M, González X, Rull R. Complicaciones del trasplante de páncreas. En: Parrilla P, Ramírez P, Ríos A. Manual sobre donación y trasplante de órganos. Madrid: Aran ediciones SL: 2008.p. 647-57.
78. Parsaik AK, Bhalla T, Dong M, Rostambeigi N, Dierkhising RA, Dean P et al. Epidemiology of CMV infection after pancreas transplantation. *Transplantation* 2011; [Epub ahead of print]
79. 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; 78:1802-8.
80. Small RM, Shetzigovski I, Blachar A, Sosna J, Klausner JM, Nakache R et al. Redefining late acute graft pancreatitis: clinical presentation, radiologic findings, principles of management and prognosis. *Ann Surg* 2008; 247:1058-63.
81. Humar A, Khwaja K, Ramcharan T, Asolati M, Kandaswamy R, Gruessner R et al. Chronic rejection: the next major challenge for pancreas transplant recipients. *Transplantation* 2003; 76:918-923.
82. Dieterle CD, Arbogast H, Illner WD, Schmauss S, Landgraf R. Metabolic follow-up after long-term pancreas graft survival. *Eur J Endocrinol* 2007; 156:603-10.

-
83. Berney T, Malaise J, Morel P, Toso C, Demuylder-Mischler S, Majno P et al, Euro-SPK Study Group. Impact of HLA matching on the outcome of simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 2:ii48-53, ii62.
84. Drachenberg CB, Papadimitrou JC, Farney A et al. Pancreas transplantation : the histologic morphology of graft loss and clinical correlations. *Transplantation* 2001; 71: 1784-1791.
85. Svensson M, Sundkvist G, Arnqvist H.J, Bjork E, Blohmé G, Bolinder J et al. Signs of nephropathy may occur early in young adults with diabetes despite modern diabetes management. *Diabetes Care* 2003; 26: 2903-2909.
86. Salvalaggio P.R, Schnitzler M.A, Abbott K.C, Brennan D.C, Irish W, Takemoto S.k et al. Patient and graft survival implications of simultaneous pancreas kidney transplantation from old donors. *Am J Transplant* 2007; 7: 1661-1671.
87. 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; 70:1736-46.
88. Isla Pera P, Moncho Vasallo J, Torras Rabasa A, Oppenheimer Salinas F, Fernández Cruz Pérez L, Ricart Brulles MJ. Quality of life in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2009; 23:600-605.
89. Gutiérrez P, Marrero D, Hernández D, Vivancos S, Pérez-Tamajón L, Rodríguez de Vera JM et al. Surgical complications and renal function after kidney alone or simultaneous pancreas-kidney transplantation: a matched comparative study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:1451-1455.

-
90. González-Posada JM, Pérez Tamajón L, Caballero A, Laynez I, Marrero D, Rodríguez C et al. Improved short-term cardiovascular profile after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nefrología*. 2005; 25:315-21.
91. Muñoz-Bellvís L. Selección de donantes para trasplante de páncreas. En: Alarco A, Fernández-Cruz L. *Trasplante de páncreas en España: 25 años*. S/C de Tenerife: Fundación Canaria de Salud y Sanidad de Tenerife. 2010. p.63-72.
92. Mancini MJ, Connors AF Jr, Wang XQ, Nock S, Spencer C, Mccullough C et al. HLA matching for simultaneous pancreas-kidney transplantation in the United States: a multivariable analysis of the UNOS data. *Clin Nephrol*. 2002; 57:27-37.
93. Lo A, Stratta RJ, Alloway RR, Hodge EE. A multicenter analysis of the significance of HLA matching on outcomes after kidney-pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 2005; 37:1289-90.
94. Carrillo Domínguez A. Incidence of type 1 diabetes mellitus in the Canary Islands (1995-1996). *Epidemiologic Group of the Canary Society of Endocrinology and Nutrition*. *Rev Clin Esp*. 2000; 200:257-60.
95. Tveit DJ, Hypolite IO, Poropatich RK, Hshieh P, Cruess D, Hawkes CA, et al. Hospitalizations for bacterial pneumonia after renal transplantation in the United States. *J Nephrol*. 2002; 15:255-62.
96. Sileri P, Pursell KJ, Coady NT, Giacomoni A, Berliti S, Tzoracoleftherakis E, et al. A standardized protocol for the treatment of severe pneumonia in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2002; 16:450.
97. Pruijm MT, de Fijter HJ, Doxiadis II, Vandenbroucke JP. Preemptive versus Non-preemptive simultaneous pancreas-kidney transplantation: a single-center, long-term, follow-up study. *Transplantation*. 2006; 81:1119-24.

98. Schenker P, Vonend O, Krüger B, Klein T, Michalski S, Wunsch A et al. Long-term results of pancreas transplantation in patients older than 50 years. *Transpl Int.* 2011; 24:136-42.

ABREVIATURAS

ACV: Accidente cerebro-vascular.

AMS: Arteria mesentérica superior.

BAC: Bacteriemias.

CCAA: Comunidades Autónomas.

CMV: Citomegalovirus.

DCA: Disfunción crónica de ambos injertos.

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial Research Group.

DGP: Disfunción crónica del páncreas.

DM: Diabetes mellitus.

DP: Diálisis peritoneal.

EEUU: Estados Unidos.

ERT: Enfermedad renal terminal.

ERT-DM: Enfermedad renal terminal por diabetes mellitus.

EV: Estenosis vascular.

FD: Fuga duodenal.

FOD: Fiebre de origen desconocido.

FU: Fuga urinaria.

FP: Fístula pancreática.

FRR: Función renal retrasada.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

HD: Hemodiálisis.

HDB: Hemorragia digestiva baja.

HEMT: Hematuria.

HI: Hemorragia intraabdominal.

HR: Hazard Ratio.

HUC: Hospital Universitario de Canarias.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IC: Islas Canarias.

IC 95%: intervalo de confianza 95%.

IFUN: Infecciones fúngicas.

IGI: Infecciones gastrointestinales.

IMC: Índice de masa corporal.

IPTR: The International Pancreas Transplant Registry.

IRESP: Infecciones respiratorias.

ISQ: Infección del sitio quirúrgico.

ITU: Infecciones del tracto urinario.

IVIR: Infecciones víricas.

MMF: Micofenolato mofetil

NCR: Nefropatía crónica del injerto renal.

OT: Otras.

OR: Odds Ratio

PAN: Pancreatitis.

PD: Prediálisis

Pmp: Por millón de población.

P+R+: Páncreas funcional y riñón funcional.

P-R-: Páncreas no funcional y riñón no funcional.

P-R+: Páncreas no funcional y riñón funcional.

P+R-: Páncreas funcional y riñón no funcional.

RA: Rechazo agudo.

RAA: Rechazo asociado de ambos injertos.

RAP: Rechazo aislado pancreático.

RAR: Rechazo aislado renal.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TCE: Traumatismo cráneo-encefálico.

TSPR: Trasplante simultaneo de páncreas-riñón.

TSPDTR: Trasplante de páncreas secuencial después de trasplante renal.

TV: Trombosis vascular del injerto.

UO: Uropatía obstructiva.

UNOS: United Network of Organ Sharing.

VEB: Virus Epstein Barr.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VHS: Virus herpes simple.

VVZ: Virus varicela zoster