TESIS DOCTORAL

**UNIVERSITAT
JAUME I**

**RESULTADOS DEL
TRASPLANTE DE PÁNCREAS-RIÑÓN
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1
EN LA COMUNIDAD VALENCIANA**

**DOCTORANDO: MARÍA ARGENTE PLA
DIRECTORES DE LA TESIS: DR. JUAN FRANCISCO MERINO-TORRES y
DR. VICENTE PALLARÉS CARRATALÁ**

Octubre - 2020

**UNIVERSITAT
JAUME I**

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS Y SALUD

Escuela de Doctorado de la Universitat Jaume I

**RESULTADOS DEL TRASPLANTE DE PÁNCREAS-RIÑÓN EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 1 EN LA COMUNIDAD VALENCIANA**

Memoria presentada por MARÍA ARGENTE PLA para optar al grado de doctor/a por la
Universitat Jaume I

María Argente Pla	Dr. Juan Francisco Merino Torres	Dr. Vicente Pallarés Carratalá

Castellón de la Plana, Octubre de 2020.

*“Elige un trabajo que ames
y dejarás de trabajar”*

(Confucio)

*“Algunas personas sueñan con el éxito,
mientras otras se levantan y trabajan duro para conseguirlo”*

(Anónimo)

*“You don’t just wake up and become the butterfly. Growth is a
process”*

(Rupy Kaur)

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis ha sido posible gracias a la colaboración y apoyo incondicional de muchas personas.

En primer lugar, expresar mi agradecimiento al Dr. Juan Francisco Merino Torres, director de esta tesis, por animarme a realizarla, por su dedicación, apoyo constante y por enseñarme tanto. Gracias por confiar en mí.

En segundo lugar, agradecer a Antonio Martínez Millana su colaboración en la orientación metodológica, en el análisis estadístico y en los gráficos, su rapidez y su apoyo incondicional.

Al Dr. Vicente Pallarés Carratalá por su ayuda y predisposición constante.

A todos mis compañeros (y también amigos) del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, por sus ánimos constantes y su ayuda en este largo camino de la tesis.

A los Servicios de Nefrología y Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, en especial al Dr. Jordi Espí Reig, Dra. Isabel Beneyto Castellón, Dr. Javier Maupoey Ibáñez, Dra. Eva Montalvá Orón, Dr. José Luis Ponce y Dr. Rafael López Andújar. Sin su ayuda no hubiera sido posible llevar a cabo esta tesis.

También me gustaría agradecer y tener presente a aquellas personas anónimas, LOS DONANTES y sus familias, por su generosidad altruista, por dar vida. GRACIAS.

A Fabio, por haber compartido diez años conmigo y animarme de forma incansable a seguir.

A mi familia y amigos. Ellos están siempre ahí y, por ellos, hoy yo estoy aquí. Gracias a mis padres por apoyarme en todo momento, darme todo su cariño para seguir adelante, por disfrutar y sufrir conmigo, por enseñarme a vivir. Gracias a mi padre por inculcarme su pasión por la medicina, por sus consejos y por su generosidad. Gracias a mi madre por guiarme a lo largo de la vida y ser un ejemplo a seguir en constancia y tenacidad. Gracias a mi hermana por compartir toda una experiencia de vida a mi lado. Gracias a mis sobrinas Sira y Noa, mis niñas, por sacarme una sonrisa y alegrarme cada instante. Por último, a Raúl, gracias por hacerme creer que es posible, por ilusionarme de nuevo y, simplemente, por estar. Y, a los que vendrán.

TESIS POR COMPENDIO DE ARTÍCULOS

La presente tesis está constituida por un compendio de publicaciones. El listado de artículos científicos con su referencia completa y la revista donde han sido publicados, se recogen a continuación:

1. ARTÍCULO 1:

- a. Autores: M. Argente-Pla, A. Martínez-Millana, J. Espí-Reig, J. Maupoey-Ibáñez, A. Moya-Herráiz, I. Beneyto-Castelló, R. López-Andújar, JF. Merino-Torres.
- b. Título: "Resultados tras 13 años de inicio del trasplante simultáneo de páncreas riñón en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en la Comunidad Valenciana".
- c. Revista: Cirugía Española.
- d. Editorial: Elsevier.
- e. Doi: pendiente (*en prensa*)
- f. Referencia completa: pendiente (*en prensa*)
- g. Factor impacto (2019): 1.323

2. ARTÍCULO 2:

- a. Autores: M. Argente-Pla, A. Martínez-Millana, M.I. Del Olmo-García, J. Espí-Reig, J. Pérez-Rojas, V. Traver-Salcedo, JF. Merino-Torres.
- b. Título: "Autoimmune diabetes recurrence after pancreas transplantation: diagnosis, management and literature review".
- c. Revista: Annals of Transplantation.
- d. Editorial: International Scientific Information.
- e. Doi: 10.12659/AOT.920106.
- f. Referencia completa: Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Pérez-Rojas J, Traver-Salcedo V, Merino-Torres JF. Autoimmune Diabetes Recurrence After Pancreas Transplantation: Diagnosis, Management, and Literature Review. Ann Transplant. 2019 Nov 26;24:608-616. doi: 10.12659/AOT.920106. PMID: 31767825; PMCID: PMC6896746.
- g. Factor impacto (2018): 1.369

3. ARTÍCULO 3:

- a. Autores: M. Argente-Pla, A. Pérez-Lázaro, A. Martínez-Millana, M.I. Del Olmo-García, J. Espí-Reig, I. Beneyto-Castelló, R. López-Andújar, J.F. Merino-Torres.
- b. Título: "Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation improves cardiovascular autonomic neuropathy with improved Valsalva Ratio as the most precocious test".
- c. Revista: Journal of Diabetes Research.

- d. Editorial: Hindawi.
- e. Doi: 10.1155/2020/7574628.
- f. Referencia completa: Argente-Pla M, Pérez-Lázaro A, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Beneyto-Castello I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation Improves Cardiovascular Autonomic Neuropathy with Improved Valsalva Ratio as the Most Precocious Test. J Diabetes Res. 2020 Apr 6;2020:7574628. doi: 10.1155/2020/7574628. PMID: 32337297; PMCID: PMC7168717.
- g. Factor impacto (2019): 2.965

Esta tesis dispone de la aceptación de los coautores de las publicaciones que el doctorando/a presenta como tesis y su renuncia expresa a presentarlas como parte de otra tesis doctoral.

RESUMEN

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de alteraciones metabólicas de etiología múltiple, caracterizada por una hiperglucemia crónica debida a una falta relativa o absoluta de insulina, ya sea por déficit de secreción, por defectos en su acción o por ambos mecanismos. Esta hiperglucemia crónica se asocia, a largo plazo, con la aparición de complicaciones macro y microvasculares, tales como la neuropatía, nefropatía y retinopatía diabética, que van a disminuir la calidad y la esperanza de vida del paciente diabético, de forma que la esperanza de vida de un paciente con DM puede ser de diez años menor que la de un paciente sin DM.

Existen diversos tipos de tratamiento para la DM, encaminados a conseguir un buen control glucémico y a evitar las complicaciones crónicas tanto micro como macrovasculares. El tratamiento insulínico intensificado consigue un mejor control glucémico y, por tanto, conlleva a un menor número de complicaciones derivadas de la diabetes, pero es a expensas de un mayor número de episodios hipoglucémicos. Estas hipoglucemias, a su vez, aumentan la morbi-mortalidad de estos pacientes.

Actualmente, el trasplante de páncreas es el único tratamiento capaz de restablecer el estado de euglucemia y de normalizar los niveles de hemoglobina glicosilada sin aumentar el riesgo de hipoglucemias. También se ha comprobado que reduce los factores de riesgo cardiovascular, como la dislipemia y la hipertensión arterial (HTA), mejora la función cardíaca y reduce la mortalidad, aumentando la calidad de vida de estos pacientes.

La presente tesis doctoral se basa en un compendio de tres publicaciones científicas. El objetivo general de estos trabajos es estudiar la evolución de los pacientes con DM tipo 1 sometidos a trasplante simultáneo de páncreas-riñón (SPK) en la Comunidad Valenciana.

Para ello, se realizaron tres estudios:

1. Un estudio retrospectivo, descriptivo y unicéntrico de pacientes diagnosticados con DM tipo 1 que habían sido sometidos a trasplante SPK en la Comunidad Valenciana. El objetivo del estudio fue describir los resultados del trasplante SPK en la Comunidad Valenciana, medido en supervivencia del paciente y de los injertos pancreático y renal, de forma global y en los periodos de tiempo comprendidos entre 2002 y 2008 y entre 2009 y 2015, así como describir las complicaciones relacionadas con su realización.
2. Un estudio retrospectivo y descriptivo de los pacientes que, tras el trasplante SPK, presentaron una recidiva de la diabetes autoinmune sobre el injerto pancreático. Además, se realizó una revisión de la literatura disponible hasta el momento acerca de la recurrencia de la diabetes autoinmune tras el trasplante de páncreas.
3. Por último, se realizó un estudio descriptivo y prospectivo cuyo objetivo era evaluar la prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en los pacientes con DM tipo 1 que

eran candidatos a trasplante SPK y la evolución de la misma tras 10 años del trasplante. Éste ha sido el primer estudio publicado en la literatura que describe qué test de valoración de reflejo autonómico cardiovascular mejora más precozmente tras el trasplante.

SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) is a set of metabolic disorders of multiple etiology, characterized by chronic hyperglycemia due to a relative or absolute lack of insulin, either due to secretion deficiency, defects in its action or both mechanisms. This chronic hyperglycemia is associated, in the long term, with the appearance of macro and microvascular complications, such as neuropathy, nephropathy and diabetic retinopathy, which will decrease the quality and life expectancy of the diabetic patient, so that the hope of The life of a patient with DM can be ten years shorter than that of a patient without DM.

There are several types of treatment for DM, aimed at achieving good glycemic control and avoiding chronic micro and macrovascular complications. Intensified insulin therapy achieves better glycemic control and therefore leads to fewer diabetic complications, but it is at the expense of a greater number of hypoglycemic episodes. These hypoglycemics, in turn, increase the morbidity and mortality of these patients.

Pancreas transplantation is currently the only treatment capable of restoring euglycemia and normalizing levels of glycated hemoglobin without increasing the risk of hypoglycemia. It has also been shown to reduce cardiovascular risk factors, such as dyslipidemia and arterial hypertension (HT), improve cardiac function and reduce mortality, increasing the quality of life of these patients.

This doctoral thesis is based on a compendium of three scientific publications. The general purpose of these works is to study the evolution of type 1 DM patients undergoing simultaneous pancreas-kidney transplantation (SPK) in the Comunidad Valenciana.

For this, three studies were carried out:

- 1. A retrospective, descriptive, and single-center study of type 1 DM patients diagnosed who had undergone an SPK transplant in the Comunidad Valenciana. The aim of the study was to describe the results of the SPK transplant program in the Comunidad Valenciana, measured in patient and pancreatic and renal graft survival, globally and in the time periods between 2002 and 2008 and between 2009 and 2015, and to describe the complications related to its realization.*
- 2. A retrospective and descriptive study of the patients who, after the SPK transplant, presented a recurrence of autoimmune diabetes on the pancreatic graft. In addition, a review of the literature available so far on the recurrence of autoimmune diabetes after pancreas transplantation was performed.*
- 3. Finally, a descriptive and prospective study was carried out with the objective of evaluating the prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 DM patients who were*

candidates for SPK transplantation and its evolution 10 years after transplantation. To the best of our knowledge, this was the first study published that describes which cardiovascular autonomic reflex assessment test improves earlier after transplantation.

ABREVIATURAS

A

Ac: anticuerpo.

ACCORD: *Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes.*

ACV: Accidente Cerebrovascular.

ADA: *American Diabetes Association.*

ADVANCE: *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation.*

AGE: productos finales de la glicación avanzada.

AHA: *American Heart Association.*

ApoB: Apolipoproteína B.

ARA-II: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Anti-ZnT8: anticuerpos contra el canal de Zinc T8.

C

CAN: *Cardiovascular Autonomic Neuropathy.*

CARTs: *Cardiovascular Autonomic Reflex Tests.*

CD-4: linfocitos T4.

CI: Intervalo de confianza.

CITR: *Collaborative Islet Transplant Registry* (Registro Internacional de Trasplantes de Islotes).

CT: Colesterol total.

CV: Cardiovascular.

D

DCCT: *Diabetes Control and Complication Trial.*

DIAMOND: *Diabetes Mondiale study.*

DM: Diabetes mellitus.

DMG: Diabetes mellitus gestacional.

DNA: ácido desoxirribonucleico.

E

EAP: Enfermedad arterial periférica.

EASD: *European Association for the Study of Diabetes.*

ECG: Electrocardiograma.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

EDIC: *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications.*

eGFR: tasa de filtración glomerular estimada.

E/I: test expiración/inspiración o *Deep-breathing*.

ELPT: Enfermedad linfoproliferativa postrasplante.

EsDQL: *Diabetes Quality of Life Questionnaire* versión en español.

EURODIAB: Estudio de Epidemiología y Prevención de la Diabetes en Europa.

F

FG: Filtrado glomerular.

G

GAD: descarboxilasa del ácido glutámico.

GADA: anticuerpo anti descarboxilasa del ácido glutámico.

GIQLI: *Gastrointestinal Quality of Life Index*.

GPA: Glucemia plasmática en ayunas.

GWAS: Estudios de asociación de genoma completo.

H

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

HDL: *High density lipoprotein*.

HLA: *Human Leukocyte Antigen*.

HOT: *Hypertension Optimal Treatment Trial*.

HPLC: *High-performance liquid chromatography*.

HTA: Hipertensión arterial.

I

IA-2: proteína tirosina fosfatasa-2.

IA-2A: anticuerpos anti proteína tirosina fosfatasa-2.

IAA: anticuerpos antiinsulina.

IAK: *Islet After Kidney transplant* (trasplante de islotes tras trasplante renal).

IAM: Infarto agudo de miocardio.

ICA: anticuerpos contra islote pancreático.

IDF: *International Diabetes Federation*.

IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

IFN- γ : interferón gamma.

IHC: Intolerancia Hidrocarbonada.

IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1.

IL-1 β : Interleucina-1 β .

IL-2: Interleucina-2.

IL-6: Interleucina-6.

IMC: Índice de masa corporal.

ISCI: Infusión continua subcutánea de insulina.

ITA: *Islet Transplant Alone* (trasplante aislado de islotes).

ITU: Infección del tracto urinario.

K

KTA: *Kidney transplantation alone*.

L

LDLc: *Low density lipoprotein*.

M

MDI: Múltiples dosis de insulina.

MMF: Micofenolato de mofetilo.

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

N

NAC: Neuropatía Autonómica Cardiovascular.

NGSP: *National Glicohemoglobin Standarized Program*.

NOD: *Non-obese diabetic*.

O

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ONT: Organización Nacional de Trasplantes

OPTN: *Organ Procurement and Trasplant Network*.

P

PAK: *Pancreas After Kidney* (trasplante de páncreas tras trasplante renal).

PTA: *Pancreas Transplantation Alone* (trasplante de páncreas aislado).

PCR: Proteína C Reactiva.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

PNSM: Polineuropatía sensitivomotora distal.

PTPN2: proteína tirosina fosfatasa N.

R

RD: Retinopatía diabética.

RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa.

RDP: Retinopatía diabética proliferativa.

RM: Resonancia magnética.

RR: Riesgo relativo.

S

SFG: Solución salina de sílice.

SIK: *Simultaneous Islet and Kidney transplant* (trasplante simultáneo de riñón e islotes pancreáticos).

SOG: Sobrecarga Oral de Glucosa.

SPECT: *Single-Photon-Emission-Computed-Tomography* (Tomografía computerizada de emission monofotónica).

SPK: *Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation* (Trasplante simultáneo de páncreas-riñón).

SRTR: *Scietific Registry of Trasplant Recipients*.

T

TAD: Tensión Arterial Diastólica.

TAS: Tensión Arterial Sistólica.

TC: Tomografía Computerizada.

TG: Triglicéridos.

TFN- α : factor de necrosis tumoral alfa.

U

ULN: *Upper limit of normal*.

UKPDS: *United Kindom Prospective Diabetes Study*.

V

VEB: Virus de Epstein-Barr.

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.

VHB: Virus de la Hepatitis B.

VHC: Virus de la Hepatitis C.

VHS: Virus del herpes simple.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VLDL: *Very low density lipoprotein.*

VVZ: Virus varicela zóster.

ÍNDICE

Tabla de contenido

I. INTRODUCCIÓN	19
1. DEFINICIÓN, DIAGNÓSTICO Y TIPOS DE DIABETES MELLITUS	21
1.1. DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO	21
1.2. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES	22
2. DIABETES MELLITUS TIPO 1: EPIDEMIOLOGÍA	23
2.1. INCIDENCIA	23
2.2. PREVALENCIA	23
3. DIABETES MELLITUS TIPO 1: ETIOPATOGENIA	24
3.1. FACTORES GENÉTICOS	24
3.2. FACTORES AMBIENTALES	25
3.3. ALTERACIONES DE INMUNIDAD CELULAR	26
3.4. ALTERACIONES DE INMUNIDAD HUMORAL	26
4. DIABETES MELLITUS TIPO 1: COMPLICACIONES CRÓNICAS	27
4.1. COMPLICACIONES MICROVASCULARES	29
4.2. COMPLICACIONES MACROVASCULARES	34
4.3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADOS A LA DIABETES	37
5. DIABETES MELLITUS TIPO 1: ENFOQUE TERAPÉUTICO EN DM-1	41
5.1. INTERVENCIÓN NUTRICIONAL Y EJERCICIO	41
5.2. INSULINOTERAPIA	43
5.3. EVALUACIÓN DEL CONTROL GLUCÉMICO	47
5.4. OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO	50
6. TRASPLANTE DE PÁNCREAS	52
6.1. HISTORIA DEL TRASPLANTE DE PÁNCREAS	52
6.2. TIPOS DE TRASPLANTE DE PÁNCREAS	55
6.3. SELECCIÓN DEL DONANTE	55
6.4. SELECCIÓN DEL RECEPTOR	57
6.5. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS	60
6.6. PAUTAS DE INMUNOSUPRESIÓN	67
6.7. BENEFICIOS DEL TRASPLANTE DE PÁNCREAS	75
6.8. COMPLICACIONES	85
6.9. TRASPLANTE DE ISLOTES PANCREÁTICOS	99
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	103
1. HIPÓTESIS	105
2. OBJETIVOS	106
2.1. OBJETIVO GENERAL	106
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	106
III. RESUMEN, METODOLOGÍA Y RESULTADOS DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS	107
1. ARTÍCULO 1	109
1.1. METODOLOGÍA	109
1.2. RESULTADOS	112
2. ARTÍCULO 2	121
2.1. METODOLOGÍA	121
2.2. RESULTADOS	123
3. ARTÍCULO 3	131
3.1. METODOLOGÍA	131
3.2. RESULTADOS	134

IV. DISCUSIÓN.....	143
1. RESULTADOS GLOBALES DEL TRASPLANTE: SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y SUPERVIVENCIA DE LOS INJERTOS PANCREÁTICO Y RENAL.....	145
1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	145
1.2. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE	146
1.3. SUPERVIVENCIA DE LOS INJERTOS PANCREÁTICO Y RENAL	146
1.4. MEJORÍA DEL CONTROL GLUCÉMICO, LIPÍDICO Y DE CIFRAS DE TENSIÓN ARTERIAL	147
2. COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE SIMULTÁNEO DE PÁNCREAS-RIÑÓN.....	148
2.1. TROMBOSIS VENOSA DEL INJERTO	148
2.2. PANCREATITIS DEL INJERTO	149
2.3. RECHAZO DEL INJERTO.....	149
2.4. INFECCIONES POST-TRASPLANTE.....	149
2.5. FÍSTULAS	150
2.6. RECIDIVA DE DIABETES AUTOINMUNE	150
3. COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS: EVOLUCIÓN TRAS EL TRASPLANTE SPK	154
3.1. GENERALIDADES: PREVALENCIA Y ETIOPATOGENIA DE LA NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR.....	154
3.2. PREVALENCIA DE LA NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR ANTES DEL TRASPLANTE SPK.....	155
3.3. EVOLUCIÓN DE LA NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR TRAS EL TRASPLANTE SPK	155
3.4. PAPEL DE LA UREMIA Y DE LOS INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA EN LA NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR.....	156
3.5. NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR Y BENEFICIO CARDIOVASCULAR	157
4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	158
V. CONCLUSIONES.....	159
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	163
VII. ANEXOS.....	183
1. ARTÍCULOS PUBLICADOS.....	185
2. OTRAS PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES.....	239
3. ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES.....	243

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. PAUTA DE INSULINIZACIÓN BOLO-BASAL.....	46
FIGURA 2. TRASPLANTE DE PÁNCREAS. ACTIVIDAD EN ESPAÑA. 1999-2019.....	54
FIGURA 3. CAUSAS DE MUERTE. DONANTES DE PÁNCREAS 2010-2019.....	57
FIGURA 4. IMAGEN DEL PÁNCREAS PREVIO AL TRASPLANTE.....	63
FIGURA 5. RECONSTRUCCIÓN VASCULAR ARTERIAL DEL PÁNCREAS PREVIO AL TRASPLANTE.....	63
FIGURA 6. TENDENCIA DE USO DE LOS DIFERENTES INMUNOSUPRESORES DESDE 1998 HASTA 2012. ...	74
FIGURA 7. EVOLUCIÓN DE LOS TRASPLANTES SPK. SE ESTABLECIÓ EL MANTENIMIENTO DE LA FUNCIONALIDAD DEL INJERTO PANCREÁTICO SEGÚN LOS CRITERIOS IGLS (*).	115
FIGURA 8. VALORES BASEALES Y EVOLUTIVOS DE LA HBA1C, LDL-C (LOW-DENSITY LIPOPROTEINS COLESTEROL), Y CIFRAS DE TAS Y TAD (TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y DIASTÓLICA, RESPECTIVAMENTE) EN EL POSTRASPLANTE SPK DE LOS PACIENTES CON INJERTO PANCREÁTICO Y RENAL NORMOFUNCIONANTES.	116
FIGURA 9. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y POR PERIODOS, DEL PACIENTE (A) Y DE LOS INJERTOS PANCREÁTICO (B) Y RENAL (C).	117
FIGURA 10. EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN ENDOCRINA TRAS EL TRASPLANTE SPK EN EL PACIENTE Nº1, QUE PRESENTÓ UNA RECURRENCIA DE LA DM TIPO 1 A LOS 54 MESES DEL TRASPLANTE.....	125
FIGURA 11. EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN ENDOCRINA TRAS EL TRASPLANTE SPK EN EL PACIENTE Nº2, QUE PRESENTÓ UNA RECURRENCIA DE LA DM TIPO 1 A LOS 24 MESES DEL TRASPLANTE.....	126
FIGURA 12. SEGUIMIENTO DE LOS AUTOANTICUERPOS TRAS EL TRASPLANTE SPK.	127
FIGURA 13. EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE SPK.	135
FIGURA 14. RESULTADOS DE LOS TEST DE FUNCIÓN CARDIOVASCULAR EN PACIENTES RECEPTORS DE TRASPLANTE SPK, ANTES Y DURANTE EL SEGUIMIENTO (EL CUADRO DE TEXTO INCLUYE MUESTRAS PAREADAS).....	138

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. GLUCEMIA MEDIA PARA DIFERENTES VALORES DE HBA1C EN EL DCCT.	49
TABLA 2. CAUSAS QUE PUEDEN FALSEAR LOS RESULTADOS DE LA HBA1C.	50
TABLA 3. CENTROS HOSPITALARIOS QUE REALIZAN TRASPLANTE DE PÁNCREAS EN ESPAÑA.	54
TABLA 4. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE TRAS EL TRASPLANTE SPK, PAK Y PTA, 2005-2009 Y 2010-2014.	77
TABLA 5. PRINCIPALES CAUSAS DE FRACASO TÉCNICO EN EL TRASPLANTE DE PÁNCREAS: SPK, PAK Y PTA, 2005-2009 Y 2010-2014.	87
TABLA 6. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES Y RECEPTORES DE LOS 81 TRASPLANTES SIMULTÁNEOS DE PÁNCREAS RIÑÓN Y COMPARATIVA ENTRE AMBOS PERIODOS (2002-2008 Y 2009-2015). LOS RESULTADOS SE HAN CALCULADO EN BASE A LOS DATOS DISPONIBLES Y SE EXPRESAN COMO NÚMERO Y PORCENTAJE Y COMO MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR.	114
TABLA 7. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS TRAS EL TRASPLANTE SIMULTÁNEO DE PÁNCREAS-RIÑÓN: GLOBALES Y POR PERIODOS DE TIEMPO.	119
TABLA 8. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS 2 PACIENTES QUE DESARROLLARON UNA RECIDIVA DE LA DM-1 TRAS EL TRASPLANTE DE PÁNCREAS.	124
TABLA 9. CARACTERÍSTICAS BASALES Y POST-TRASPLANTE SPK PARA MUESTRAS PAREADAS.	136
TABLA 10. RESULTADOS DE LOS TESTS AUTONÓMICOS CARDIOVASCULARES, COMPARANDO LA EVOLUCIÓN ANTES Y POST TRASPLANTE SPK EN MUESTRAS PAREADAS DE PACIENTES. LOS RESULTADOS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS ($P<0.05$) SE MUESTRAN EN NEGRITA.	141
TABLA 11. CORRECCIÓN DE BENJAMINI-HOCHBERG PARA MÚLTIPLES TEST.	142

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN, DIAGNÓSTICO Y TIPOS DE DIABETES MELLITUS

1.1. DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de alteraciones metabólicas de etiología múltiple, caracterizada por una hiperglucemia crónica debida a una falta relativa o absoluta de insulina, ya sea por déficit de secreción, por defectos en su acción o por ambos mecanismos [1].

El diagnóstico de DM se establece según los siguientes criterios analíticos [1]:

- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$. El test debe realizarse en un laboratorio que use un método certificado por el *National Glycohemoglobin Standardized Program* (NGSP) y estandarizado según el ensayo *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT).
- Glucemia plasmática en ayunas (GPA) ≥ 126 mg/dL, definiéndose el ayuno como la no ingesta calórica durante al menos 8 horas.
- Glucemia plasmática a las 2 horas después una sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 75g de glucosa ≥ 200 mg/dL.
- Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dL en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica.

En ausencia de síntomas clásicos de hiperglucemia, los demás criterios deben confirmarse mediante una segunda determinación, preferentemente con el mismo test.

Se establecen, así mismo, tres situaciones intermedias que, sin alcanzar los niveles requeridos para el diagnóstico de diabetes, constituyen factores de riesgo para el posterior desarrollo de diabetes (prediabetes) y de enfermedad cardiovascular [1]:

- Intolerancia a los hidratos de carbono (IHC): cuando la glucemia plasmática a las 2 horas de una SOG con 75g de glucosa es ≥ 140 mg/dL y < 200 mg/dL.
- Glucemia basal alterada: si la glucemia plasmática en ayunas es ≥ 100 mg/dL y < 126 mg/dL.
- HbA1c entre 5,7-6,4%.

Se recomienda tanto la GPA, la SOG o la HbA1c como pruebas de cribado para pacientes asintomáticos en la población general [1].

1.2. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

En función de su etiopatogenia la DM se clasifica en [1]:

- DM tipo 1, debida a una destrucción de las células β que conduce a una deficiencia absoluta de insulina.
 - o A: mediada por mecanismos inmunológicos
 - o B: Idiopática
- DM tipo 2, debida a una resistencia a la acción de la insulina y un defecto progresivo en la secreción de la misma por parte de las células β . Es el tipo más frecuente de DM ya que supone el 80-90% de total de DM.
- Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), es la diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre de embarazo.
- Otros tipos específicos de diabetes de diferente etiología:
 - o DM por defectos genéticos en la célula β (diabetes monogénicas):
 - Diabetes neonatal: la enfermedad se detecta a las pocas semanas o meses de nacer. Es fácil de reconocer clínicamente ya que, en este periodo de tiempo, el debut de DM-1 es algo excepcional.
 - Diabetes tipo MODY (*maturity-onset diabetes of the young*): agrupa varios tipos de diabetes que se asocian a defectos monogénicos específicos que se caracterizan por un patrón de herencia autosómica dominante y por un inicio de la hiperglucemia a una edad temprana, asociada a una alteración de la secreción de la insulina, con defectos mínimos o nulos de su acción. Los criterios clínicos de sospecha son: edad de diagnóstico de diabetes antes de los 25 años, al menos 2 generaciones afectadas en la familia y no insulino-dependencia. Actualmente su clasificación se realiza en función del defecto genético etiológico, habiéndose identificado hasta el momento nueve tipos causados por la mutación en nueve genes diferentes, siendo el más frecuente el tipo 2 (debido a mutaciones en el gen de la glucocinasa) y el tipo 3 (debido a mutaciones en el gen del factor nuclear hepático 1- α).
 - o Defectos genéticos de la acción de la insulina: Tipo A de resistencia a la insulina, Leprechaunismo, Síndrome de Rabson-Mendenhall, Diabetes lipoatrófica, ...
 - o DM por enfermedades relacionadas también con el páncreas exocrino, como la fibrosis quística, hemocromatosis, traumatismo, ... Cualquier enfermedad que afecte de forma difusa al páncreas puede provocar diabetes.
 - o Endocrinopatías: Acromegalia, Síndrome de Cushing, Glucagonoma, Feocromocitoma, Hipertiroidismo, Somatostatina, Aldosteronoma, ...
 - o Diabetes inducida por fármacos: son múltiples los fármacos que pueden producir hiperglucemia, tales como: glucocorticoides, tiazidas, fenitoína, anticonceptivos orales, tacrólimus, ciclosporina, ácido nicotínico, inhibidores de la proteasa, clozapina, pentamidina, diazóxido, ...

- Infecciones: Rubéola congénita, Citomegalovirus, ...
- Formas poco frecuentes de diabetes medidas inmunológicamente: Síndrome “Stiff-man”, Anticuerpos contra receptor anti-insulina, ...

2. DIABETES MELLITUS TIPO 1: EPIDEMIOLOGÍA

Los datos sobre la epidemiología de la DM tipo 1 se basan en datos de registros estandarizados como son el Programa de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Proyecto Multinacional para la Diabetes en la Infancia (*Diabetes Mondiale* o *DIAMOND*) y el Estudio de Epidemiología y Prevención de la Diabetes en Europa (*EURODIAB*) [2].

2.1. INCIDENCIA

La incidencia de la DM tipo 1 varía hasta 100 veces entre los diferentes países. Las incidencias más altas se encuentran en los países del norte, particularmente en Finlandia, con una incidencia de 52,6 por cada 100.000 habitantes/año. Las más bajas se registran en los países de Asia y América del Sur, por ejemplo, China y Perú con 0,7 y 0,5 por cada 100.000 habitantes/año respectivamente. España presenta una incidencia de DM tipo 1 de 13 casos por cada 100.000 habitantes/año [2], [3].

Actualmente la incidencia de la DM tipo 1 está aumentando de forma exponencial en todo el mundo con un incremento promedio del 3,0% anual. Se cree que la incidencia de DM tipo 1 en 2020 será el doble que la del año 2000.

La edad es un factor condicionante de la aparición de DM tipo 1, de modo que existen dos “picos”: el más acusado alrededor de los 12 a los 14 años de edad, y otro menor entre los 4 y los 6 años, tal y como señala el estudio EURODIAB [2].

En cuanto al sexo, no parece existir diferencias en la incidencia de DM tipo 1, siendo ésta la única enfermedad órgano-específica que no tiene un sesgo por el sexo femenino. La razón entre ambos sexos es más o menos similar entre los niños diagnosticados antes de los 15 años. Después de la pubertad, los varones tienen una mayor probabilidad que las mujeres de desarrollar una DM tipo 1.

También existe evidencia de una variación estacional en la incidencia de la DM tipo 1 con un “pico” durante los meses de invierno, al producirse mayor número de infecciones virales que actuarían como desencadenante.

2.2. PREVALENCIA

Desde la introducción en 1922 de la insulina en el tratamiento de la DM tipo 1, la expectativa de vida y la supervivencia de los pacientes aumentó de forma significativa, hasta ser

similar a la de una persona no diabética. Esto hace que la incidencia de la DM tipo 1 determine tendencias similares en la prevalencia y una acumulación de la carga en esta enfermedad y sus complicaciones.

Diferentes estudios [4], [5] muestran que la prevalencia de la DM tipo 1 se ha duplicado en un período de 20 años. La *International Diabetes Federation* (IDF) [6] estima que la prevalencia de DM tipo 1 en Europa en 2013 era de 129.350 casos, que refleja una tendencia al aumento del 3,4% anual en los últimos 20 años.

3. DIABETES MELLITUS TIPO 1: ETIOPATOGENIA

La DM tipo 1 aparece como resultado del déficit, habitualmente absoluto, en la secreción de insulina debido a una destrucción de las células β pancreáticas. Esta destrucción puede estar mediada por un mecanismo autoinmune (DM tipo 1-A) o idiopático (DM tipo 1-B) [1].

La DM tipo 1-B se caracteriza por una *ausencia* de marcadores inmunológicos que indique la presencia de un proceso destructivo autoinmunitario de las células β . Sin embargo, desarrollan deficiencia de insulina y son propensos a la cetosis. La mayoría de estos pacientes son de ascendencia afroamericana o asiática, siendo un tipo de diabetes muy poco frecuente en la raza blanca.

La DM tipo 1-A, diabetes *inmuno-mediada*, previamente conocida como “diabetes insulino-dependiente” o “diabetes juvenil” es un tipo de DM cada vez más prevalente y supone el 5-10% de todas las DM [1].

La secuencia patogénica más admitida para el desarrollo de DM tipo 1-A sería la postulada en 1986 por G. Eisenbarth [7] que señala que, en individuos con predisposición genética actuaría un factor desencadenante, ambiental, que conlleva a una destrucción de las células β pancreáticas por mecanismo autoinmune y a la aparición de DM.

3.1. FACTORES GENÉTICOS

La DM tipo 1 tiene un componente genético importante, aunque el mecanismo hereditario no es bien conocido. El riesgo de desarrollar DM tipo 1 en la raza blanca alcanza el 0,4%, mientras que en familiares de primer grado aumenta hasta un 6% [8], [9]. Además, la DM tipo 1-A es una enfermedad con impronta sexual, ya que el riesgo de transmitir la diabetes a la descendencia es 5 veces mayor si es el padre el que padece diabetes. La concordancia entre gemelos homocigotos varía entre el 30-70%.

LA DM tipo 1 se asocia con 26 regiones identificadas a través de estudios GWAS (estudios de asociación de genoma completo), lo que sugiere un modelo de herencia poligénica.

Sin embargo, se ha estimado que el lugar genético asociado con mayor susceptibilidad para el desarrollo de DM tipo 1 es el *locus* de histocompatibilidad HLA del cromosoma 6p21 [9].

Más del 90% de los pacientes con DM tipo 1-A porta el haplotipo HLA-DR3-DQ2 o el HLA-DR4-DQ8 o ambos (heterocigotos DR3/4) [9]. Otros alelos (DRB1 1501, 1401, 0701 y DQB1 0602, 0503, 0303) son protectores y tienen un efecto dominante sobre los alelos de susceptibilidad lo que sugiere que el HLA podría tener un papel más importante en la protección que en la predisposición a la DM tipo 1.

Otros determinantes genéticos de la DM tipo 1 son el gen de la proteína tirosina fosfatasa N (PTPN2) y el gen de la insulina (*locus* IDDM2). Se estima que la variabilidad del gen de la insulina podría contribuir en un 10% a la predisposición genética a dicho tipo de DM [9].

3.2. FACTORES AMBIENTALES

La discordancia en gemelos monocigóticos y el incremento progresivo en la incidencia de DM tipo 1, apuntan a que existen factores ambientales implicados en el inicio y desarrollo de la DM tipo 1.

Se han señalado numerosos factores ambientales que desencadenarían el proceso autoinmune en sujetos genéticamente predispuestos. Sin embargo, hasta el momento no se ha podido relacionar de forma concluyente con ninguno de ellos. Algunos de estos factores ambientales son:

- Factores dietéticos: las proteínas de la leche de vaca, conservantes/compuestos N-nitrosos, ... se han relacionado con el desarrollo de DM tipo 1 aunque los estudios son contradictorios. También existen otros estudios que señalan que la lactancia materna podría tener un papel protector en el desarrollo de DM tipo 1 [10] frente a otros que argumentan que la lactancia materna puede contener pequeñas cantidades de proteínas de leche de vaca procedentes de la dieta materna y que, en niños muy sensibles, pueden ser desencadenantes de alergia. Por otro lado, la vitamina D, además de desempeñar un papel fundamental en la regulación del metabolismo del calcio, posee un efecto modulador del sistema inmune e induce la secreción de la insulina [11]. A tal efecto, el estudio EURODIAB [12] fue uno de los primeros estudios publicados sobre la asociación entre suplementos de vitamina D en la infancia y el riesgo de DM tipo 1: el análisis multivariante de este estudio multicéntrico demostró una reducción del 33% del riesgo de DM tipo 1 en los niños que habían recibido suplementos de vitamina D.
- Infecciones víricas: también se sugiere que podrían aumentar el riesgo de DM tipo 1 en relación con mecanismos de mimetismo molecular y/o activación de la inmunidad innata asociada a determinados alelos de predisposición. El desarrollo de DM tipo 1 se ha relacionado con el virus Coxackie B y las infecciones por rinovirus e influenza [13], [14].
- Otros factores patogénicos ambientales: como el estrés, las condiciones climáticas, exposición al sol, ...

Así pues, y siguiendo el modelo postulado por *Eisenbarth* en 1986 [7], la predisposición genética junto con los factores ambientales produciría una activación de la inmunidad, tanto humoral como celular, que conducirían a la destrucción de las células β .

3.3. ALTERACIONES DE INMUNIDAD CELULAR

La existencia de linfocitos T autorreactivos es esencial para que se inicie el proceso patogénico. Inicialmente las células dendríticas y macrófagos infiltran los islotes pancreáticos y simultáneamente se produce la llegada de linfocitos T citotóxicos activados desde los ganglios linfáticos próximos, produciendo una “insulitis”. Las células T pueden reconocer autoantígenos similares a los anticuerpos. El repertorio de células T autorreactivas parece estar determinado por HLA específicos que contribuyen a la selección negativa, defectuosa, de células T en el timo. Todo ello sugiere un mecanismo centralizado de predisposición a la enfermedad relacionado con la reactividad a la insulina como factor de predisposición.

Las células CD8 parecen predominar, pero ni la proporción de células CD4 y CD8, ni la significancia de otros tipos celulares en el infiltrado, como por ejemplo células *natural killer* o células dendríticas, es conocido. Además, la proporción de células CD4 o CD8 específicas para GD/IA-2/insulina no está bien definido.

Diversos estudios *in vitro* e *in vivo* en animales, sobretudo en ratones NOD (*non-obese diabetic*) y ratas BB/OK (*Diabetes prone Biobreeding*) [8], han puesto de manifiesto la importancia de los mediadores de la inflamación en la patogénesis de la DM tipo 1. Así, determinadas combinaciones de citosinas inflamatorias IL-1 β , IL-6, IFN- γ y TFN- α tiene su efecto sinérgico citotóxico sobre las células β induciendo su apoptosis por varios mecanismos: estrés del retículo endoplásmico, liberación de señales de muerte de las mitocondrias, roturas de DNA, ... Estas citosinas están presentes en el infiltrado inflamatorio en modelos de animales con DM tipo 1 y modifican la expresión de más de 200 genes de las células β , incluyendo genes responsables de la respuesta al estrés.

3.4. ALTERACIONES DE INMUNIDAD HUMORAL

Existen distintos anticuerpos contra antígenos propios, llamados autoanticuerpos, que pueden ser detectados en pacientes con DM tipo 1 y que se emplean como marcadores de la DM tipo 1-A, siendo de utilidad en el diagnóstico, clasificación y predicción de la enfermedad [15]. Estos autoanticuerpos pueden ser detectados incluso en la fase prodrómica de la DM tipo 1-A, en la cual no existen síntomas clínicos pero ya se está produciendo una destrucción de las células β pancreáticas, sirviendo como marcadores de actividad de enfermedad [16].

En la patogenia de la DM tipo 1 se han identificado autoanticuerpos principalmente frente a 3 proteínas sintetizadas en los islotes pancreáticos: la insulina, la descarboxilasa del

ácido glutámico (GAD) y la proteína tirosina fosfatasa-2 (IA-2). Otros autoanticuerpos descritos son los anticuerpos contra islote pancreático (ICA) y contra el canal de Zinc (anti-ZnT8).

Las utilidades de la medición de estos autoanticuerpos son:

- Clasificación de la enfermedad: ayudan a definir la naturaleza de la diabetes, clasificándola en autoinmune o idiopática en función de la presencia o ausencia de estos autoanticuerpos [16], siendo definida la DM tipo 1-A por la presencia de uno o más de estos marcadores autoinmunes.
- Actividad de enfermedad: la presencia de autoanticuerpos *per se* no desencadena la enfermedad, pero son marcadores predictivos más fiables que los genes de alto riesgo, pudiéndose predecir la tasa de progresión de la enfermedad en pacientes con combinaciones de autoanticuerpos o autoanticuerpos IA-2 [15].
- Marcadores predictivos: identificar los grupos de riesgo de uno de los principales retos de la DM tipo 1. Está demostrado que los familiares de personas con diabetes sin marcadores inmunológicos o con un único marcador, no presentan un riesgo apreciable de desarrollar la DM tipo 1. Por el contrario, la combinación de varios marcadores inmunológicos, aumenta el riesgo de desarrollar DM tipo 1 [17], siendo los Ac antiGAD los más sensibles [18].

La tasa de destrucción de células beta es muy variable, siendo rápida en algunos pacientes (frecuentemente niños) y más lenta en otros (generalmente adultos). Cuando la destrucción supera el 90% de células beta, existe una muy escasa/nula producción de insulina, que se manifiesta con niveles bajos o indetectables de péptido C e hiperglucemia, siendo diagnosticados muchos de estos pacientes por la presencia de cetoacidosis.

4. DIABETES MELLITUS TIPO 1: COMPLICACIONES CRÓNICAS

EL tratamiento de la DM tipo 1 consiste en la administración exógena de insulina, en múltiples dosis (1-2 dosis de insulina basal y 3-4 de insulina prandial) o bien en forma de infusión continua subcutánea de insulina (ICSI) [1].

En muchos casos, a pesar del tratamiento insulínico no se consigue un buen control glucémico, apareciendo una hiperglucemia de forma mantenida. Esta hiperglucemia crónica se asocia, a largo plazo, con la aparición de complicaciones macro y microvasculares que van a disminuir la calidad y la esperanza de vida del paciente con diabetes, de forma que la esperanza de vida de un paciente con diabetes puede ser de diez años menos que la de un paciente sin diabetes.

Diversos estudios epidemiológicos [19], [20] pusieron de manifiesto la asociación entre el pobre control glucémico y la aparición de complicaciones microvasculares de la DM.

Sin embargo, fue el estudio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) [21] el que demostró que el tratamiento intensivo encaminado a conseguir controles de glucemia más bajos reducía la tasa de complicaciones de la diabetes. El DCCT comparó el tratamiento intensivo en pacientes con DM tipo 1 frente al tratamiento convencional. El tratamiento intensivo consistió en la aplicación de 3 o más dosis de insulina diarias o con ISCI, ajustando la dosis según los resultados de al menos 4 autoanálisis de glucemia digital. Los pacientes fueron seguidos durante 6,5 años. Así en el grupo de pacientes tratados con el tratamiento intensivo, se consiguió una reducción de la HbA1c: 7,2% frente 9,1% del tratamiento convencional. Esta mejoría en el control glucémico además conllevó una disminución del riesgo de desarrollo o progresión de la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética, demostrando que pautas de tratamiento intensivo de la diabetes eran capaces de reducir las complicaciones microvasculares derivadas de la misma.

Sin embargo, no encontró diferencias entre el grupo de tratamiento intensivo y convencional en cuanto al número de eventos cardiovasculares: 3,2 versus 5,4% ($p=0,08$). Se atribuyó a que el grupo en tratamiento intensivo a pesar de que tenían cifras más bajas de colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) también presentaban mayor ganancia ponderal secundaria a la insulinización.

Una vez finalizado el estudio DCCT, se ofreció a los pacientes que habían participado en la rama del tratamiento convencional, pasar al tratamiento intensivo dentro de un nuevo estudio, el *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC). Accedieron a participar el 93% de los que habían estado en la rama de tratamiento convencional del DCCT, pasándose a la rama del tratamiento intensivo. Se siguieron ambos grupos durante una media de 17 años: 6,5 años del DCCT y 11 años del EDIC.

La diferencia de HbA1c encontrada en el DCCT entre el grupo de tratamiento intensivo y tratamiento convencional, se estrechaba al final de los 11 años de seguimiento de estudio EDIC: 7,9 versus 7,8% respectivamente.

Se evaluaron en ambos grupos los eventos cardiovasculares definidos como la aparición de infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, angina o necesidad de revascularización coronaria y muerte cardiovascular. Durante el periodo de seguimiento, aparecieron 46 eventos en 31 pacientes del grupo de tratamiento intensivo frente a los 98 eventos de los 52 pacientes del grupo del tratamiento convencional (0,38 versus 0,80 eventos por 100 pacientes/año). Esto representaba un descenso del 42% de cualquier evento cardiovascular y del 57% de evento cardiovascular no fatal, comparando el grupo de tratamiento intensivo frente al que inicialmente había llevado tratamiento convencional.

Así el estudio EDIC, continuación del DCCT, puso de manifiesto que los pacientes con DM tipo 1 sometidos a un tratamiento insulínico intensivo presentaban una menor tasa de eventos cardiovasculares fatales y no fatales [22].

Posteriormente, estos resultados han sido corroborados en estudios observacionales. Como ejemplo, *Shankar et al* [23] siguieron una cohorte de 879 pacientes con DM tipo 1 durante

20 años y observaron que aquellos pacientes que presentaban una HbA1c en el cuartil más elevado ($HbA1c \geq 12\%$) tenían un aumento de la mortalidad de cualquier causa (riesgo relativo RR 2,4, 95% CI 1,5-3,8) y de causa cardiovascular (RR 3,3, 95% CI 1,8-6,1) comparado con aquellos pacientes con HbA1c en el cuartil más bajo ($HbA1c \leq 9,4\%$).

Las complicaciones crónicas se clasifican en dos grandes grupos: complicaciones microvasculares y macrovasculares.

4.1. COMPLICACIONES MICROVASCULARES.

Las complicaciones microangiopáticas se caracterizan por la afectación de vasos de pequeño calibre. Dentro de ellas podemos encontrar: nefropatía diabética, retinopatía diabética y neuropatía diabética.

4.1.1. NEFROPATÍA DIABÉTICA

La nefropatía diabética aparece en el 20-40% de los pacientes con DM y constituye la primera causa de insuficiencia renal terminal [1].

La presencia de microalbuminuria, definida como la presencia en la orina de 30 a 299mg de albúmina en orina de 24 horas, es un marcador temprano de nefropatía diabética en pacientes con DM-1, así como un marcador de aumento del riesgo cardiovascular por sí mismo. Cuando la concentración de albúmina supera los 300mg en orina de 24 horas, se conoce como macroalbuminuria o proteinuria y conduce a la aparición de hipertensión arterial (HTA) [1].

La patogénesis de la nefropatía diabética es multifactorial y todavía muy desconocida. La hiperglucemia comporta un aumento del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular (FG), de forma que la mitad de los pacientes con DM tipo 1 presentan un incremento del 25-50% del FG. Esta hiperfiltración comporta hipertensión intraglomerular que contribuye a lesionar el tejido glomerular y a estimular la síntesis de colágeno por parte de las células mesangiales. Además de la hiperglucemia también están implicados múltiples factores genéticos, metabólicos, hemodinámicos y tóxicos, que activan vías comunes que conducen al daño renal. Dentro de estos factores tanto la dislipemia, que produce glomeruloesclerosis por lesión de las células mesangiales y los podocitos, como la HTA, son dos factores predictores independientes de nefropatía diabética.

Cuando aparece la nefropatía diabética, el FG se va reduciendo gradualmente y, junto con la albuminuria y la etiología del daño renal, sirve de base para clasificar las diferentes categorías de la enfermedad renal crónica. La progresión de la nefropatía diabética conlleva a la aparición de insuficiencia renal, con la necesidad de tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis periódica: hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Aunque ha mejorado respecto décadas previas, la supervivencia de los pacientes con DM sometidos a diálisis es baja: sólo un 30% sobreviven a los 5 años de iniciar la diálisis, siendo las enfermedades cardiovasculares la principal causa de mortalidad [24].

4.1.2. RETINOPATÍA DIABÉTICA

La retinopatía diabética (RD) es la causa más frecuente de ceguera en adultos de edades comprendidas entre los 20 y los 74 años [1]. Se trata de una complicación microvascular de ambos tipos de DM, 1 y 2, con una prevalencia directamente relacionada con el tiempo de evolución de la DM: a los 15 años del diagnóstico, el 98% de los pacientes con DM tipo 1 presentan RD. Además de con la duración de la DM, también se relaciona con la presencia de hiperglucemia crónica, nefropatía diabética, HTA y con determinados marcadores bioquímicos tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) o los productos finales de la glicación avanzada (AGE) [25].

El buen control glucémico y de cifras tensionales es esencial para prevenir o retrasar la progresión de la retinopatía diabética [1]. No obstante, dado que la mayoría de los pacientes suele estar asintomático, es conveniente realizar una detección precoz de la RD para evitar una pérdida de la agudeza visual. Las técnicas más comunes para la detección precoz de la RD son:

- Oftalmoscopia indirecta con lámpara de hendidura, la más utilizada en nuestro medio.
- Fotografía digital midriática de varios campos
- Fotografía digital no midriática

Todas ellas tienen una sensibilidad y especificidad superiores al 80%. En pacientes con DM tipo 1 se recomienda realizar el despistaje de RD a los 5 años del diagnóstico y posteriormente de forma anual. Si no hay evidencia de RD en varios exámenes consecutivos, puede espaciarse y realizarse cada 2 años.

La clasificación clínica internacional de la RD (*Global Diabetes Retinopathy Project Group*, GDRPG) contempla dos tipos de RD [26]:

- RD no proliferativa (RDNP) en grado leve, moderada o grave. Los cambios que la definen son:
 - o RDNP leve: sólo presencia de microaneurismas.
 - o RDNP moderada: presencia de microaneurismas asociado a menos de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes, exudados duros, exudados algodinosos o arrosamiento venoso en sólo un cuadrante.
 - o RDNP grave: presencia de microaneurismas junto a uno de los siguientes hallazgos:

- 20 o más hemorragias intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes.
- Arrosamiento venoso en 2 o más cuadrantes
- Anomalías vasculares intrarretinianas en 1 o más cuadrantes.
- RD proliferativa (RDP), que se caracteriza por: neovascularización, proliferación fibrosa, contracción del vítreo, desprendimiento de vítro posterior, hemorragias intravítreas o prerretinianas y desprendimiento de retina.

Una vez establecida la RPD el tratamiento de elección es la fotocoagulación con láser, cuyo objetivo no es mejorar la visión sino estabilizar la retinopatía y prevenir la pérdida visual grave o ceguera.

4.1.3. NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética (ND) se define como la presencia de síntomas y/o signos de disfunción de los nervios periféricos en pacientes con DM tras excluirse otras causas [27]. Se trata de un conjunto de síndromes con diferentes distribuciones anatómicas, manifestaciones clínicas y cursos evolutivos [1].

La ND es la forma de neuropatía más frecuente en los países desarrollados y la polineuropatía distal predominantemente sensitiva o sensitivomotora es la más frecuente de las ND. La ND rara vez es causa directa de mortalidad, pero constituye una causa importante de morbilidad, siendo la causa más frecuente de amputación no traumática de miembros inferiores.

Su etiopatogenia es multifactorial, siendo la hiperglucemia la causa primaria que incrementa la acumulación de sorbitol y fructosa en los nervios junto con una disminución del mioinositol y Na/K ATPasa. Otros mecanismos que también están implicados en su etiopatogenia son mecanismos inmunológicos (Ac antigangliósidos), Ac antifosfolípido o la insuficiencia microvascular/isquemia [27].

La clasificación clínica divide las neuropatías en polineuropatías y mononeuropatías. A su vez, dentro de las polineuropatías, encontramos:

- Polineuropatías sensoriales: aguda sensorial o crónica sensoriomotora
- Autonómicas: cardiovascular, gastrointestinal y genitourinaria
- Amiotrofia proximal y motora
- Troncal

4.1.3.1. POLINEUROPATÍA SENSITIVOMOTORA DISTAL

La polineuropatía sensitivomotora distal (PNSM) es la forma más frecuente de ND. Su prevalencia aumenta en relación con la edad y la duración de la DM, apareciendo en el 30% de los pacientes con DM tipo 1 y en el 36-40% de los pacientes con DM tipo 2, aunque la prevalencia varía según las series.

Clínicamente tiene un comienzo insidioso, produciendo síntomas de carácter intermitente: el dolor es más pronunciado por las noches y se acompaña de adormecimiento, inquietud y sensación de piernas dormidas. A la exploración física aparecen pérdida sensorial simétrica de distribución en calcetín, con disminución de los reflejos aquileos y, en los casos más graves, también de los rotulianos. La debilidad muscular es poco frecuente, salvo en casos muy avanzados, en los pequeños músculos de los pies y las manos, pero sí lo son los síntomas de neuropatía autonómica como la piel seca o callos plantares [28].

El diagnóstico se realiza de forma clínica, a partir de cuestionarios sencillos acerca de la presencia o no de síntomas, como el Michigan Neuropathy Screening Instrument, y también a través de pruebas instrumentales como son [29]:

- Monofilamento de Semmes-Weinstein, de 5,07 de 10g, que mide la sensibilidad en 4 sitios estándar de cada pie: punta del primer dedo y superficie plantar de las cabezas del primer, tercer y quinto metatarsiano. Con ello se calcula un índice de 0 a 8 según se perciba en ninguno o en todos los puntos, observándose que conforme disminuye el índice, aumenta el riesgo de desarrollar úlceras en el pie.
- El Diapasón calibrado de Rydel-Seiffer, que tiene una escala graduada en sus extremos, que cuando vibra permite medir el punto en que el enfermo deja de percibir la sensibilidad vibratoria.
- Discriminador circunferencial táctil. Es un sensor cuantitativo portátil que permite determinar la sensibilidad. Dispone de arandelas circulares con diámetros pre-establecidos que se aplican sobre la cara plantar de los dedos con el objetivo de que el paciente reconozca las diferencias entre los estímulos provocados por cada una de estas piezas.

No se dispone de fármacos que prevengan la aparición de PNSM o retrasen su progresión, tan sólo la normoglucemia previene la aparición y retrasa la progresión de la PNSM.

4.1.3.2. NEUROPATÍA DIABÉTICA AUTONÓMICA

La neuropatía diabética autonómica (NDA) es una complicación de la DM poco estudiada, poco reconocida e infradiagnosticada, a pesar de su frecuencia y del significativo impacto negativo que tiene sobre la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con diabetes [30]. La bibliografía demuestra que la afectación autonómica varía

entre un 30% [31] y un 60%, y que la afectación se eleva a un 42% a los 10 [32] y hasta un 50% a los 20 años.

Generalmente la NDA aparece en pacientes con DM de larga evolución, con mal control metabólico y se asocia a la presencia de otras complicaciones (retinopatía, nefropatía y/o polineuropatía diabética), de manera que un 50% de sujetos con neuropatía periférica presentan neuropatía autonómica asintomática. Sin embargo, en algunas series se ha descrito disfunción autonómica subclínica al año del diagnóstico de la DM tipo 2 y a los 2 años del diagnóstico de la DM tipo 1.

La NDA puede producir un amplio espectro de síntomas, según el sistema implicado: cardiovascular, gastrointestinal, genitourinario, pupilar, sudomotor y sistema neuroendocrino[33].

NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR

De todas las afectaciones autonómicas, la cardiovascular (NAC) es la más frecuente y se define como una alteración de la respuesta cardiovascular a diversos reflejos viscerales. Suele manifestarse de forma subclínica, caracterizada por la alteración de los reflejos cardiovasculares, o de forma clínica, menos frecuente y generalmente manifestada como intolerancia al ejercicio e hipotensión ortostática (DCCT, 2009). Como los síntomas y signos son inespecíficos de NAC, su diagnóstico precoz y seguimiento requieren técnicas especiales basadas en la variación de la frecuencia cardíaca o en técnicas de imagen, utilizando SPECT (*Single-Photon-Emission-Computed-Tomography*) o PET (*Positron-Emission-Tomography*). Para los estudios de la variación de la frecuencia cardíaca se utiliza el análisis espectral de la variabilidad R-R, el análisis de vectores, la respuesta de la frecuencia cardíaca a la inhalación de CO₂ o el estudio de los reflejos cardiovasculares o test de Ewing, considerado el “*gold standard*” [21].

Los test de Ewing para la exploración del Sistema Nervioso Autónomo Cardiovascular se basan en la variabilidad del intervalo R-R del registro electrocardiográfico del paciente, de forma que estudia tres test para valorar el Sistema Nervioso Parasimpático (Maniobra de Valsalva, Índice 30:15 y Respiración Profunda (Deep-Breathing) y en dos test para valorar el Sistema Nervioso Simpático (test del Ortostatismo y Ejercicio Isométrico). Puesto que la función autonómica puede verse alterada por diversos factores, será necesario que los pacientes que vayan a someterse a dichas pruebas permanezcan en ayunas y sin la toma de su medicación habitual, al menos 8 horas antes de la realización de las mismas [34]. Estos test nos van a permitir identificar la existencia o no de NAC en pacientes con DM, ya que, como mencionábamos anteriormente, en la mayoría de los pacientes la manifestación de la NAC es subclínica.

Además, hay que destacar que la NAC está asociada con un aumento de la prevalencia de isquemia miocárdica silente y es un factor de riesgo independiente para la predicción de aumento del riesgo de la mortalidad cardíaca [30], [35].

NEUROPATÍA AUTONÓMICA GASTROINTESTINAL

La neuropatía autonómica gastrointestinal produce una alteración de la motilidad que puede abarcar cualquier tracto del aparato digestivo, desde el esófago hasta el ano.

La gastroparesia puede aparecer en el 25% de los pacientes con DM, siendo asintomática en la mayoría de los casos, pero, en casos graves, puede producir anorexia, sensación temprana de saciedad, náuseas, vómitos y dolor epigástrico. Además, el retraso del vaciamiento gástrico puede producir una hipoglucemia postprandial.

Por otro lado, la afectación del plexo de Auerbach da lugar a la enteropatía diabética, que se traduce clínicamente en diarreas líquidas, de predominio nocturno que pueden ir acompañadas de incontinencia fecal [30].

NEUROPATÍA AUTONÓMICA GENITOURINARIA

La alteración neurológica de la vejiga, conocida como vejiga neurógena, consiste en la incapacidad de vaciarse de forma correcta, ya que cuando la vejiga se llena y se distiende, es incapaz de emitir el estímulo sensorial a la corteza. En consecuencia, se producen grandes dilataciones de la vejiga, con un aumento del intervalo entre las evacuaciones, grados variables de incontinencia urinaria, aumento del residuo miccional y mayor riesgo de infecciones urinarias.

Además, la disfunción eréctil y la eyaculación retrógrada son complicaciones frecuentes en pacientes con diabetes de larga evolución. La disfunción eréctil en relación con factores tanto vasculares como neuropáticos, por afectación simpática del plexo sacro y la eyaculación retrógrada se produce como consecuencia de una disfunción vegetativa del esfínter vesical [36].

ALTERACIONES PUPILARES

La neuropatía autonómica también puede afectar a la pupila, al alterarse la innervación simpática de la misma, que produce su dilatación. En consecuencia, hay una disminución del tamaño pupilar que dificulta la adaptación a los cambios de luz, produciendo ceguera nocturna.

4.2. COMPLICACIONES MACROVASCULARES

Las complicaciones crónicas macrovasculares de la DM se caracterizan por un desarrollo precoz y acelerado de aterosclerosis a distintos niveles, entre ellos, los grandes vasos: coronarios, cerebrovasculares y periféricos.

La arterioesclerosis del paciente con diabetes es similar histológicamente a la existente en los individuos sin diabetes, aunque de presentación más frecuente y progresión más rápida. No obstante, la alteración metabólica confiere a la aterosclerosis de los pacientes con DM algunas características diferenciales que justifican el término de “macroangiopatía diabética”

como algo específico. Algunas de estas características propias de la macroangiopatía diabética son:

- engrosamiento hialino de la capa íntima
- engrosamiento de la pared
- estrechamiento de la luz arterial
- menor grosor de la túnica media
- cambios bioquímicos específicos

Además, las placas de ateroma de pacientes con DM muestran un mayor grado de ulceración y trombosis.

Las complicaciones macrovasculares son las complicaciones más frecuentes en el paciente con diabetes y las que se asocian a mayor morbi-mortalidad. Dentro de ellas podemos encontrar la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares y la enfermedad arterial periférica.

4.2.1. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

En los pacientes con DM, la enfermedad cardiovascular es la causa principal de morbi-mortalidad y la que más contribuye a aumentar el gasto sanitario, tanto directo como indirecto. En 1998 *Haffner et al* [37] demostraron que la probabilidad de que un paciente con DM sin antecedentes cardiovasculares padezca un infarto agudo de miocardio (IAM) era similar a la de un paciente sin diabetes con infarto previo. Es por ello, que la *American Heart Association* (AHA) considera la DM como una enfermedad cardiovascular *per se*, ya que se asocia a una mortalidad y a un riesgo relativo de 2 a 5 de IAM. En el caso de la DM tipo 1, supera en 10 veces el de la población general y el riesgo cardiovascular de las mujeres diabéticas se equipara al de los hombres [1], [38].

En los pacientes con DM, la isquemia y los infartos de miocardio pueden ser indoloros por disfunción autónoma y se asocian con más complicaciones que la población general: la mortalidad es más elevada y tienen peor pronóstico a largo plazo, con mayor frecuencia de reinfartos. Además, el riesgo cardiovascular en la población diabética aumenta cuando se asocia a otros factores de riesgo tales como la HTA, dislipemia, obesidad, tabaquismo, anormalidad en la función plaquetaria, alteraciones en la coagulación de la sangre, ... Por otro lado, la presencia de microalbuminuria, marcador temprano de la nefropatía diabética, predice la enfermedad cardiovascular, pudiendo ser un marcador de daño endotelial difuso [39].

La prevención de la cardiopatía isquémica en pacientes con DM es esencial: así, el tratamiento farmacológico intensivo, manteniendo unos niveles de glucemia en rango, se asocia con una disminución del riesgo de padecer un IAM. Sin embargo, se recomienda también un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular, especialmente HTA y dislipemia y el diagnóstico precoz de la enfermedad coronaria. El despistaje de la enfermedad cardiovascular mediante técnicas de imagen (ecocardiograma, gammagrafía con MIBI, talio o tecnecio) o

pruebas de esfuerzo (ergometría) sólo están indicados en caso de dolor anginoso o en caso de alteraciones en el electrocardiograma (ECG). En pacientes asintomáticos no está recomendado realizar de forma rutinaria el despistaje de la enfermedad cardiovascular. En pacientes de alto riesgo, se recomienda el empleo del ácido acetil-salicílico como prevención primaria [1].

4.2.2. ACCIDENTES CEREBROVASCULARES

La DM aumenta el riesgo de accidentes cerebrovasculares (ACV) tromboembólicos de 1,8 a 6 veces respecto a la población no diabética, aumentando el riesgo si se asocian otros factores como la HTA o la dislipemia [40]. Sin embargo, no parece haber un aumento de riesgo de infarto hemorrágico, que presenta una frecuencia similar a la población no diabética.

El impacto de la DM como factor de riesgo de ACV parece ser mayor en mujeres que en hombres. Además, aquellos pacientes con retinopatía o neuropatía autonómica son los que más riesgo de ACV tienen.

A diferencia de lo que ocurre con la enfermedad cardiovascular, el control estricto de la DM no parece tener mucha influencia sobre la aparición de enfermedad cerebrovascular, habiéndose demostrado en estos pacientes un beneficio mucho mayor mediante el control estricto de TA, con el uso de inhibidores del receptor de la angiotensina (IECAs) y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), y de la dislipemia, con el empleo de estatinas.

4.2.3. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

La enfermedad arterial periférica (EAP) se define como la falta de un adecuado aporte sanguíneo a los tejidos periféricos, que provoca una disminución del pulso periférico. Las arterias más frecuentemente afectadas en los pacientes con DM son las arterias infrapoplíteas (tibiales y peroneales), a diferencia de las arterias pedias y de la arteria poplítea, que pueden servir como fuente de flujo en cirugías de derivación.

Clínicamente se manifiesta de forma variable, desde pacientes asintomáticos hasta pacientes con EAP avanzada que presentan claudicación intermitente. Estos últimos, con frecuencia, presentan también una neuropatía diabética concomitante, que eleva el riesgo de úlceras diabéticas en los pies, gangrena y posible amputación, lo cual disminuye la esperanza de vida. Así la supervivencia a 3 años tras una amputación es inferior al 50% (Kenny SJ, 1995).

La EAP en pacientes con DM es 2-3 veces más frecuente que en pacientes sin DM, con una prevalencia del 8% al diagnóstico de la DM tipo 2 y que alcanza el 45% tras 20 años de evolución de la DM [41]. La prevalencia también aumenta en pacientes con DM e HTA y con otras complicaciones macrovasculares como ECV o ACV. En un 40-60% de los casos, los pacientes con EAP fallecen de ECV, siendo la causa más frecuente de muerte.

Por ello, el diagnóstico precoz es esencial. El cribaje de la EAP debe incluir una historia clínica que recoja síntomas de disminución de la velocidad de la marcha, fatiga en las piernas, claudicación y una evaluación de los pulsos periféricos, que es la herramienta principal del diagnóstico. Si los pulsos del pie no son palpables, puede darse por supuesta la existencia de una arteriopatía ocliterante. Por otra parte, la disminución de pulsos femorales señala la presencia de arteriosclerosis aortoiliaca [1].

La relación entre la presión arterial a nivel maleolar y la presión arterial en el brazo, se conoce como índice de tobillo-brazo (ITB) o índice de Yao. El ITB es un buen indicador del grado de isquemia de la extremidad, exceptuando aquellos casos de calcificación de la media, que dará lugar a valores falsamente elevados. Se debe realizar en aquellos pacientes que presenten signos o síntomas de EAP. Si bien, dado que la mayoría de los pacientes con EAP están asintomáticos, la ADA también recomienda realizar el ITB en aquellos pacientes mayores de 50 años o en menores de 50 años con otros factores de riesgo cardiovascular como HTA, dislipemia, fumadores, ... como cribaje de la EAP. Si la exploración es normal, se aconseja repetirla cada 5 años [1].

4.3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADOS A LA DIABETES

La HTA y la dislipemia son dos factores de riesgo cardiovascular frecuentemente asociados a la DM. La edad y el hábito tabáquico son otros determinantes del riesgo cardiovascular.

4.3.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La HTA es una comorbilidad frecuente de la diabetes, con una prevalencia variable dependiendo del tipo de diabetes y de su tiempo de evolución, edad, índice de masa corporal y etnia del grupo estudiado.

La incidencia de HTA en DM tipo 1 está relacionada con el tiempo de evolución y va desde el 5% a los 10 años hasta el 33% y 70% a los 20 y 40 años de evolución, respectivamente [42]. La prevalencia de la HTA en pacientes con DM está estrechamente relacionada con el aumento de la albuminuria, de forma que la presión arterial normalmente comienza a elevarse unos pocos años después de la aparición de microalbuminuria, y aumenta de forma progresiva conforme progresa la enfermedad renal. El estudio clásico de *Parving* acerca de 981 pacientes con DM tipo 1, de al menos 5 años de evolución, señalaba que el 19% de los pacientes con normoalbuminuria eran hipertensos, el 30% de los pacientes con algún grado de albuminuria y el 65% de los pacientes con macroalbuminuria [43]. En los pacientes DM tipo 1 con una nefropatía terminal, la incidencia de HTA ronda el 75-85% [44].

En los pacientes con DM tipo 2 al menos el 40% presentan HTA en el momento del diagnóstico de la diabetes y el aumento de la presión arterial se produce antes de la aparición de la microalbuminuria.

Además de la nefropatía diabética, en la patogenia de la HTA en los pacientes con DM, también están implicados otros mecanismos como son la expansión de volumen extracelular producida por la hiperglucemia y la hiperinsulinemia, que pone en marcha mecanismos presores de origen adrenal [45] y el aumento de la rigidez de la pared arterial, secundaria a un aumento de la glicación de las proteínas y a la arterioesclerosis [46]. Todos estos mecanismos contribuirían en mayor o menor medida a incrementar de forma gradual la presión arterial.

Dada la alta prevalencia de HTA en los pacientes con DM, la toma de presión arterial se debe hacer de forma rutinaria como despistaje de la HTA. Si la presión arterial está elevada, se debe confirmar la HTA repitiendo la toma en un día diferente [1].

El tratamiento precoz de la HTA es particularmente importante en los pacientes con DM, tanto para prevenir la enfermedad cardiovascular como para minimizar la progresión de la nefropatía y retinopatía diabéticas [47]. Las intervenciones para prevenir la HTA incluyen tanto medidas farmacológicas como medidas higiénico-dietéticas, tales como reducción de peso, aumento del consumo de frutas y verduras reduciendo el consumo de productos grasos, ejercicio, restricción de sal y abandono del hábito tabáquico. La ADA recomienda estas medidas higiénico-dietéticas en todos los pacientes con DM hipertensos, pudiéndose conseguir una normalización de las cifras de presión arterial sin necesidad de tratamiento farmacológico en aquellos pacientes con cifras de presión arterial sistólica y diastólica de entre 120 y 139mmHg y de 80 a 89mmHg respectivamente [1]. En pacientes con DM con cifras de presión arterial por encima de 140/90mmHg se recomienda iniciar tratamiento farmacológico.

Los beneficios clínicos del tratamiento farmacológico de la HTA en pacientes con DM han sido recogidos en tres grandes ensayos clínicos: *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), *Hypertension Optimal Treatment Trial* (HOT) y *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE). Estos estudios apoyan un objetivo de presión arterial para pacientes con DM por debajo de 140/90mmHg, similar a otros pacientes hipertensos [24], [48], [49].

Sin embargo, las principales guías publicadas antes del estudio ACCORD BP, sugerían que el objetivo de presión arterial en pacientes con DM debía ser menor de 130/80mmHg. El estudio ACCORD BP realizado en pacientes con DM tipo 2 con alto riesgo cardiovascular, comparó los pacientes con presión arterial sistólica (PAS) < 120mmHg frente a los que presentaban PAS de 130-140mmHg en cuanto a eventos cardiovasculares (IAM no fatal, ACV no fatal y muerte cardiovascular). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas a nivel cardiovascular entre ambos grupos. Por ello, el ACCORD BP concluía que no había beneficio cardiovascular en una reducción agresiva de la presión arterial, a pesar de los costes

y esfuerzos extra [1], [50]. Así pues, las guías clínicas publicadas con posterioridad al estudio ACCORD BP apoyaban un objetivo de presión arterial en pacientes con DM por debajo de 140/90mmHg [51].

Por todo ello, se recomienda mantener las cifras de tensión arterial (TA) sistólica por debajo de 140mmHg y la diastólica por debajo de 90mmHg, o si se trata de pacientes jóvenes o con otros factores de riesgo cardiovascular, por debajo de 130 y 90mmHg, respectivamente (ADA, 2016).

La elección del tratamiento farmacológico antihipertensivo en pacientes con DM se basa en la capacidad del fármaco para prevenir eventos cardiovasculares y retrasar la progresión de la enfermedad renal si está presente. Así pues, los IECAs y los ARA-II son los fármacos de primer escalón en pacientes con DM hipertensos que presentan micro o macroalbuminuria, ya que frenan la progresión de la enfermedad renal.

En pacientes hipertensos mal controlados, será necesaria la adición de otros fármacos antihipertensivos, como los antagonistas de los canales de calcio o los β -bloqueantes. Los calcio-antagonistas poseen la ventaja de que no presentan efectos adversos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono o de los lípidos, pero hay que considerar que, con el amlodipino, hay una mayor incidencia de fallo cardíaco tanto en pacientes con o sin DM [52]. Ese mismo estudio demostró un buen control de cifras tensionales con el empleo de dosis bajas de clortalidona que, a diferencia de los diuréticos tiazídicos, no presenta efectos adversos en el metabolismo hidrocarbonado. Dentro de los β -bloqueantes, el carvedilol ha demostrado mayores beneficios que el metoprolol en cuanto a control glucémico y mejoría de la albuminuria, tal y como apunta el estudio GEMINI [53].

En conclusión, en los pacientes hipertensos la mayor parte del beneficio cardiovascular del tratamiento antihipertensivo tiene su origen en la propia disminución de la presión arterial. Para ello, cualquier fármaco antihipertensivo es eficaz, pero, por sus efectos protectores a nivel renal, debería iniciarse el tratamiento con un IECA o ARA-II. De cualquier modo, en la mayoría de los casos es necesario recurrir a la terapia combinada para alcanzar los objetivos de presión arterial.

4.3.2. DISLIPEMIA

Las alteraciones lipídicas son frecuentes en pacientes con DM, con una prevalencia que oscila entre el 40-60% según las series, e indudablemente contribuyen a incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

Los principales componentes de la dislipemia diabética son: triglicéridos moderadamente elevados, colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad) bajo, colesterol no-HDL y apolipoproteína B (ApoB) elevadas, predominio de partículas pequeñas y densas (fenotipo B de las LDL, lipoproteína de baja densidad) y alteraciones en la lipemia postprandial.

Para la evaluación de la dislipemia en el paciente con DM deberá realizarse un perfil lipídico en ayunas que incluya colesterol total, triglicéridos, cHDL y cLDL, aunque también pueden ser de utilidad el colesterol no-HDL y la ApoB. El colesterol no-HDL se calcula restando el cHDL del colesterol total y refleja el colesterol transportado por las partículas aterogénicas, por lo que es mejor predictor de eventos cardiovasculares que el cLDL. Por otra parte, la ApoB refleja el número total de partículas aterogénicas y su valor predictor de eventos cardiovasculares es superior al cLDL y al colesterol no-HDL, además de que es posible evaluarla sin ayuno previo. Sin embargo, en la mayoría de las guías clínicas se enfatiza en la elevación de los niveles de cLDL como principal factor pronóstico de riesgo cardiovascular.

La ADA [1] recomienda hacer cribado de dislipemia en el momento del diagnóstico de la diabetes, junto con la evaluación médica inicial y posteriormente cada 5 años o más frecuentemente si está indicado.

El objetivo principal del tratamiento de la dislipemia es reducir la morbi-mortalidad de los pacientes derivada del aumento del riesgo cardiovascular, reduciendo el cLDL y los triglicéridos e incrementando el cHDL. Inicialmente se recomienda una modificación de los hábitos de vida, reduciendo el consumo de grasas saturadas, aumentando actividad física, abandono del hábito tabáquico y reducción de peso en aquellos pacientes en los que esté indicado [1]. En cuanto a la intervención farmacológica, las estatinas son el fármaco de elección y el momento de su inicio se basa en el riesgo cardiovascular del paciente en lugar del valor de c-LDL.

Sin embargo, las recomendaciones para el tratamiento de la dislipemia en pacientes con DM tipo 1 se extrapolan en su mayoría, de ensayos de intervención en pacientes con DM tipo 2, en los que las tasas de eventos cardiovasculares son equivalentes a los de poblaciones de prevención secundaria. No está claro si es correcto realizarlo así, aunque el estudio *Epidemiology of Diabetes Complications* (EDC) sugiere que un nivel de cLDL >100mg/dL se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y un metanálisis de cLDL que incluía pacientes con DM tipo 1 sugería que la reducción de LDL reduce los eventos cardiovasculares [54].

La conciencia de riesgo de enfermedad cardiovascular y la detección de la hipercolesterolemia en DM tipo 1 han aumentado con el tiempo, sin embargo, datos recientes indican que el control no es el óptimo, sobre todo en los pacientes más jóvenes que aún no han desarrollado complicaciones a largo plazo y, por lo tanto, podrían beneficiarse de los esfuerzos de prevención. Los adultos con DM tipo 1 que tienen niveles anormales de lípidos y otros factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares como, por ejemplo, la HTA, la obesidad o el tabaquismo, que no han desarrollado enfermedades cardiovasculares deben ser tratados con estatinas. Los adultos con enfermedades cardiovasculares y DM tipo 1 también deben ser tratados con estatinas, independientemente de si tienen factores de riesgo adicionales, siguiendo las recomendaciones de la ADA [1], [54].

4.3.3. TABAQUISMO

La prevalencia de tabaquismo entre los pacientes con cualquier tipo de DM fue menor que en la población general, aunque existe poca información sobre la prevalencia o efectos del tabaquismo en pacientes con DM tipo 1 [54].

El tabaquismo es un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares, en particular para la EAP. Además, en los pacientes con DM el riesgo de enfermedad cardiovascular que confiere el tabaquismo puede ser particularmente importante debido al mayor riesgo cardiovascular asociado a la diabetes.

Así, en los pacientes con DM tipo 1, el tabaquismo aumenta el riesgo de nefropatía DM, retinopatía y neuropatía, posiblemente debido a los efectos adversos sobre la inflamación y la función endotelial, y aumenta la probabilidad de enfermedad cardiovascular, especialmente a nivel coronario, ya que altera el metabolismo de la glucosa, de los hidratos de carbono y produce una disfunción endotelial.

Es por ello, que el abandono del hábito tabáquico es fundamental en los pacientes con diabetes y es parte de la estrategia global para reducir las enfermedades cardiovasculares, en particular la EAP [54].

5. DIABETES MELLITUS TIPO 1: ENFOQUE TERAPÉUTICO EN DM-1

La DM tipo 1 se caracteriza por un déficit casi absoluto de la secreción endógena de insulina, por lo que el tratamiento sustitutivo con insulina es vital para la supervivencia del paciente. El tratamiento de la DM-1 consiste en la administración exógena de insulina, en múltiples dosis o bien en forma de infusión continua subcutánea de insulina (ICSI).

Desde la publicación del estudio DCCT en 1993 [19] existe consenso entre la comunidad científica de que el tratamiento más adecuado para la DM tipo 1 es administrar bolos de insulina prandiales, de 3 a 5 diarios, adecuados a los controles de glucemia preprandiales, ingesta de hidratos de carbono (HC) y ejercicio esperado junto con insulino terapia basal, en 1 o 2 dosis.

5.1. INTERVENCIÓN NUTRICIONAL Y EJERCICIO

La intervención nutricional es una parte fundamental en la estrategia de tratamiento de los pacientes con DM tipo 1. Sus objetivos son promover y apoyar patrones alimenticios saludables, alcanzar y mantener el peso corporal, alcanzar un control glucémico adecuado,

individualizado para cada caso, así como de presión arterial y de lípidos y de esta forma retrasar o prevenir las complicaciones de la diabetes. Todas las personas con diabetes deben recibir una intervención nutricional individualizada, preferentemente proporcionada por una dietista/enfermera capacitada para ello [1].

Los requerimientos calóricos de los pacientes con DM tipo 1 no difieren de la población general, y son aquellos necesarios para mantener un peso saludable y un crecimiento adecuado, evitando el sobrepeso. Para un adulto sano los requerimientos calóricos basales son de 20 a 25 Kcal/kg, calculado con el peso ideal. A ello habrá que sumarle entre un 30-50% de las calorías basales en función del estilo de vida, sedentario o actividad física leve, moderada o intensa. La distribución de macronutrientes tampoco varía con respecto a pacientes sin diabetes:

- Hidratos de carbono (HC): 45-60% del total de calorías diarias. El aporte mínimo de HC recomendados es de 130g al día, y es recomendable que la mayor parte de los HC de la dieta provenga de alimentos saludables con alto contenido en vitaminas, proteínas y minerales, como los cereales, frutas, verduras, legumbres y productos lácteos, haciendo especial hincapié en alimentos ricos en fibra y bajo índice glucémico. Se deben evitar bebidas azucaradas, ricas en HC de absorción rápida, con alto índice glucémico. Es fundamental que el paciente conozca la cantidad de HC que contienen los alimentos, ya que la dosis de insulina prandial dependerá fundamentalmente de la cantidad de HC de cada ingesta. Para el cálculo de los HC se pueden utilizar tablas de composición de alimentos y dispositivos de medida ya validados para tal efecto. Además, el etiquetado de los alimentos indica su contenido en HC, para una ración habitual de dicho alimento y por cada 100g.
- Proteínas: deben representar entre el 15-20% del total de calorías diarias. La ingesta proteica se debe ajustar según el peso del paciente y el estrés metabólico que presenta, intentando compensar las pérdidas orgánicas de nitrógeno. En el paciente con DM con nefropatía establecida se debe restringir el aporte diario de proteínas a menos de 0,8g/kg de peso para evitar un mayor deterioro de la función renal. Sin embargo, en el paciente con DM y nefropatía terminal en diálisis, el aporte proteico debe ser de 1,2-1,5 g/kg/día.
- Grasas: 20-35% del total de calorías diarias. La mayor parte, entre el 10-20% de las calorías diarias, deben provenir de ácidos grasos monoinsaturados, y el 5-10% de los poliinsaturados. Para ello se recomienda realizar ingesta de pescado azul al menos 2 veces por semana, por su alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados con alto contenido en omega-3. Es recomendable no superar los 200mg/día de colesterol y reducir al mínimo posible la ingesta de ácidos grasos insaturados *trans*.
- Fibra: las recomendaciones actuales de fibra dietética son iguales para pacientes con y sin DM: 14-15g/1000Kcal (20-30 g diarios de fibra total).

En cuanto a las necesidades de agua, minerales y micronutrientes, también son similares a las de la población no diabética, salvo que coexiste otra patología que las modifique[1]:

- Agua: las necesidades basales de los adultos oscilan entre 30 y 40mL/kg/día
- Electrolitos: no se debe realizar ajustes especiales, a considerar:
 - o Sodio: en caso de que co-exista una HTA, su aporte debe ser inferior a 2300mg/día
 - o Potasio: sus necesidades están cubiertas con la dieta habitual, salvo en pacientes con pérdidas renales o digestivas de potasio, donde se deberá suplementar.
- Micronutrientes: las recomendaciones dietéticas para oligoelementos y vitaminas en pacientes con DM son similares a las del resto de la población.

Se debe evitar la ingesta del alcohol, o bien limitarla a un máximo de una bebida alcohólica al día en mujeres adultas y dos en el caso de los varones.

En cuanto al ejercicio se recomienda la realización de 150 minutos de ejercicio aeróbico moderado, que permita alcanzar el 50-70% de la frecuencia cardíaca máxima calculada, a la semana. Si no existe contraindicación se recomienda además realizar actividad física de resistencia anaeróbica 3 veces a la semana [1].

El ejercicio físico se debe programar para ajustar la ingesta calórica y la dosis de insulina a la duración e intensidad del mismo para evitar las hipoglucemias.

Algunas contraindicaciones relativas para realizar ejercicio físico vigoroso o anaeróbico serían la RDNP grave o RDP y neuropatía periférica grave. En caso de disfunción neuropática autonómica, generalmente asociada con enfermedad cardiovascular, se recomienda descartar enfermedad coronaria previo al inicio de un programa de ejercicio.

5.2. INSULINOTERAPIA

El tratamiento de elección en pacientes con DM tipo 1 es la administración de insulina, intentando imitar la secreción fisiológica de insulina en el sujeto sano, bien en múltiples dosis de insulina (MDI) o bien en forma de infusión continua subcutánea de insulina (ICSI). En ambos casos el paciente debe estar instruido en el manejo de todos los aspectos implicados en la terapia intensiva, como el autocontrol glucémico frecuente, los objetivos de control glucémico, los ajustes de la dosis de insulina, el cálculo de los carbohidratos de la dieta, ejercicio físico y prevención y resolución de las situaciones de hipo e hiperglucemia.

La elección de una forma de administración de insulina u otra debe ser tomada de forma conjunta con el paciente, valorando no sólo riesgo-beneficio, sino también los costes económicos. En el estudio DCCT [19] ambas formas de administración de la insulina eran gratuitas y los pacientes del grupo de tratamiento intensivo pudieron elegir entre una forma de

administración u otra o cambiar entre ellas durante el estudio. El 59% de los pacientes del grupo de tratamiento intensivo utilizaron ICSI durante parte del estudio, sin embargo, sólo el 34% la mantuvieron durante todo el seguimiento. En cuanto al control glucémico, el grupo de pacientes de la rama intensiva tratada con ISCI presentó un nivel de HbA1c menor que los tratados con MDI.

Diversos meta-análisis randomizados que comparan MDI frente a ICSI, concluyen que la ICSI consigue mejor control glucémico que la insulinización mediante MDI [55], [56], aunque con una diferencia muy discreta (de -0,2 a -0,4% puntos). Además, la mejora del control glucémico se consigue con una menor cantidad de insulina, habiéndose descrito una reducción media de las necesidades de insulina del 14% en los pacientes que usan ISCI comparados con los tratados con MDI, y una reducción de la frecuencia de las hipoglucemias graves, tanto por la farmacocinética de la insulina suministrada como por la reducción de la dosis de insulina [57].

Por todo ello, la elección de un tratamiento intensificado de insulina, bien en forma de MDI o bien en forma de ISCI debe ser individualizada en cada caso.

5.2.1. MÚLTIPLES DOSIS DE INSULINA

Dentro de la insulinización mediante múltiples dosis de insulina (MDI), se pueden utilizar diferentes pautas de insulina, pero todas se caracterizan por el empleo de una insulina basal y una o varias dosis de insulina prandial. Independientemente del tipo de insulina elegido, los pacientes con MDI deben monitorizar la glucemia digital al menos 3-4 veces al día.

5.2.1.1. INSULINA BASAL

La secreción basal fisiológica de insulina está destinada a suprimir la producción hepática de glucosa nocturna y representa un 40-50% de la dosis total diaria. La elección de la insulina basal depende del tipo de paciente, estilo de vida y coste económico. Las insulinas basales disponibles actualmente son:

- INSULINA GLARGINA: es idéntica a la insulina humana salvo por la sustitución del aminoácido glicina por asparagina en la posición A21 y por la adición de dos moléculas de arginina en la cadena B de la molécula de insulina. Estas modificaciones producen un cambio en el pH, de forma que, tras la administración de la insulina, se producen unos hexámeros que retrasan su absorción, prolongando la duración de su acción. Así, la vida media de la insulina glargina es de 22-24 horas y puede ser administrada una vez al día, tanto antes de desayuno, comida o *bedtime*, con tasas de hipoglucemia sintomática nocturna menores si se administra en el desayuno: 60% frente al 72% en comida y al 78% en *bedtime* [58]. En cuanto al control glucémico, comparada con la insulina NPH, la insulina glargina es ligeramente superior, si bien en la mayoría de los estudios, sólo se utilizaba una dosis de insulina NPH en lugar de 2, considerando su duración de acción

[59]. Comparada con la insulina detemir, el control glucémico, determinado por valores de HbA1c, es similar, así como la tasa de hipoglucemias [60].

- INSULINA DETEMIR: es un análogo de insulina humana de acción prolongada, en el que un ácido graso está unido al aminoácido lisina en la posición B29, el cual permite que, al absorberse y pasar a sangre, se una a la albúmina y se libere lentamente. Su duración de acción es de 20-22 horas, menor a la de la insulina glargina pero mayor a la NPH [61] por lo que, en pacientes con DM tipo 1, puede ser necesario administrarla 2 veces al día. El control glucémico conseguido por la insulina detemir es similar al obtenido por la NPH pero con menor número de hipoglucemias graves y menor número de hipoglucemias nocturnas [62].
- INSULINA DEGLUDEC: es un análogo de insulina de acción ultra-larga. La adición de ácido hexadecanodioico a la lisina en la posición B29 permite la formación de múltiples hexámeros en los tejidos subcutáneos, a modo de depósito que produce la liberación lenta de insulina a la circulación sistémica. La duración de su acción es superior a 40 horas y se administra de forma diaria en una única dosis, al igual que la insulina glargina. Un estudio comparó ambas insulinas, administradas una vez al día junto con insulina aspart antes de cada comida en 629 pacientes con DM tipo1. El control glucémico conseguido con ambas insulinas fue similar, con una HbA1c media de 7,3%, así como la ganancia ponderal. Sin embargo, la insulina degludec consiguió una reducción en la tasa de hipoglucemias nocturnas: 4,4 *versus* 5,9 episodios de hipoglucemia por paciente y año [63]. La insulina degludec está comercializada en España desde principios de 2016.

5.2.1.2. INSULINA PRANDIAL

En pacientes con DM tipo 1, para conseguir un adecuado control glucémico e imitar la secreción fisiológica de insulina, además de la insulina basal es necesario el empleo de insulina antes de cada comida, “prandial”, que controle el aumento de glucemia producido tras la ingesta. Para ello se pueden utilizar insulina rápida (“regular”) o análogos de insulina rápida. Los análogos de insulina rápida disponibles actualmente son: insulina aspart, insulina glulisina e insulina lispro, siendo bioequivalentes.

La elección de un tipo u otro de insulina se debe individualizar en cada caso. La ventaja de los análogos de insulina rápida es que controlan mejor el pico de glucemia postprandial y se pueden administrar de 10 a 15 minutos antes de realizar ingesta oral, a diferencia de la insulina regular que debe administrarse de 30 a 45 minutos antes, por lo que son más fisiológicos [64]. Esta es la ventaja fundamental con lo que respecta a la insulina regular, ya que en lo que se refiere a control glucémico, no hay diferencias significativas entre ambos grupos [65]. Sin embargo, su coste es mayor que el de la insulina regular.

La dosis de insulina prandial vendrá ajustada por los niveles de glucemia preprandial y las raciones de HC que se van a ingerir.

5.2.1.3. PLANIFICACIÓN DE LA PAUTA BOLO-BASAL

Las necesidades diarias de insulina oscilan entre 0,2-0,4 unidades internacionales (UI) de insulina por kilo (kg) y día, aunque pueden ser mayores durante la pubertad, llegando a requerir 0,6-0,7 UI/kg/día. Con ello obtenemos la dosis diaria total de insulina que precisa el paciente y se administra un 40-50% como insulino terapia basal, en una o varias dosis en función de la insulina basal elegida, y el 50-60% restante como bolos prandiales, tal y como se recoge en la Figura 1.

Figura 1. Pauta de insulinización bolo-basal.

(Fuente: modificada de AACE).

5.2.2. INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE INSULINA

La infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) se realiza a través de una bomba de insulina: un dispositivo electromecánico de pequeño tamaño, portátil, que permite la administración de insulina desde un reservorio a un ritmo programable. La insulina suministrada por la bomba pasa a través de un catéter flexible hasta una aguja insertada a nivel subcutáneo, generalmente en el abdomen. De esta forma permite aportar insulina de forma continua a lo largo de todo el día a un ritmo “basal”, modificable en función de los requerimientos del paciente y también permite la administración de cantidades puntuales de insulina extra, “bolos”, antes de cada ingesta.

Las insulinas utilizadas en la ISCI son exclusivamente las de acción rápida, la regular humana o los análogos de insulina rápida, siendo preferible estos últimos por su menor variabilidad en la absorción y mejor control metabólico global y postprandial, ya que su perfil farmacocinético es más acorde con el fisiológico.

La dosis total diaria de insulina que se necesita con ISCI suele ser menor que la requerida con las MDI. Por ello, al iniciar el tratamiento se calcula la dosis inicial total con ISCI,

restando un 20% a la dosis total de insulina que el paciente ha utilizado las dos semanas previas. De la dosis diaria total calculada para ISCI, el 50% corresponde a la dosis basal y el otro 50% al total de la insulina que se administrará en forma de bolos:

- Dosis basal: inicialmente se divide entre 24 horas para obtener el número de unidades de insulina que se deben administrar cada hora, programándose un ritmo único de perfusión basal. Posteriormente se ajusta aumentando o disminuyendo en 0,05 - 0,1 UI/h para que los niveles de glucemia previos a las comidas y durante la noche estén dentro de los objetivos de control marcados.
- Dosis total de bolos: constituye el otro 50% de las necesidades diarias totales de insulina. Inicialmente se recomienda cuantificar exactamente el contenido de HC de cada ingesta para poder realizar los ajustes de forma precisa. Así se puede formular una proporción entre los HC ingeridos y la insulina que se debe administrar en cada bolo, para que el paciente pueda calcular la dosis de bolo requerida según el contenido de HC de las comidas. Es el llamado “índice insulina/hidratos de carbono”, que indica las unidades de insulina necesarias para metabolizar una ración de 10g de HC. Se calcula dividiendo las unidades de insulina administrada en el bolo de la ingesta entre la cantidad de raciones de HC ingeridos. Hay que considerar que las necesidades de insulina pueden ser distintas en desayuno, comida y cena por lo que habrá que definir el índice para cada ingesta.

La ISCI está especialmente indicada en pacientes con control metabólico inadecuado a pesar del tratamiento intensivo con MDI y en pacientes con una diabetes inestable o con hipoglucemias inadvertidas o hipoglucemias frecuentes graves, ya que mejora el control metabólico, corrige el fenómeno del alta, y disminuye las hipoglucemias, con mayor flexibilidad y mejorando la calidad de vida del paciente.

Sin embargo, la ISCI es un sistema complejo que requiere un adiestramiento previo del paciente, un nivel de motivación elevado, capacidad de aprendizaje, habilidades técnicas suficientes y conocimiento de estrategias para poder afrontar situaciones adversas.

5.3. EVALUACIÓN DEL CONTROL GLUCÉMICO

Las dos técnicas principales para evaluar la efectividad del tratamiento insulínico sobre el control glucémico son la monitorización con autocontroles de glucemia digital (GD) o glucemia capilar y la hemoglobina glicosilada (HbA1c). La monitorización continua de glucosa también puede ser de ayuda en determinados pacientes.

5.3.1. MONITORIZACIÓN CON AUTOCONTROLES DE GLUCEMIA DIGITAL

La monitorización con autocontroles de glucemia digital (GD) requiere la obtención de muestras intermitentes de sangre capilar procedentes habitualmente del pulpejo de los dedos, mediante una microlanceta y la utilización de un medidor de glucosa o glucómetro. Permite al paciente evaluar su respuesta individual al tratamiento insulínico y si se cumplen los objetivos de control glucémico.

El integrar los resultados de la monitorización con autocontroles de GD en el manejo de la diabetes es una herramienta útil a la hora de planificar la pauta nutricional y la actividad física, prevenir las hipoglucemias y ajustar la pauta de insulina, especialmente la dosis de insulina preprandial. De hecho, está demostrada la correlación entre un mayor número de autocontroles de GD con una mejoría del control glucémico y un descenso de la HbA1c [1].

En los pacientes con un tratamiento insulínico intensivo, con MDI o con ISCI, la monitorización con autocontroles de GD es esencial tanto para el ajuste de la dosis de insulina como para conseguir un mejor control glucémico. Se recomienda que realicen controles de GD antes de cada ingesta, antes de hacer ejercicio, tras el tratamiento de una hipoglucemia y hasta que consiguen la normoglucemia y previo a realizar determinadas acciones como conducir, ... Así los pacientes con DM tipo 1 deben realizarse 3 o más autocontroles de GD diarios, habiendo pacientes que llegan a necesitar entre 6 y 10 diarios. Un estudio de base de datos con al menos 27.000 niños y adolescentes con DM tipo 1 demostró que el aumento de la frecuencia diaria de autocontroles de GD estaba asociado con un descenso de la HbA1c con menor número de complicaciones agudas [9].

Es necesario definir los objetivos de valores de GD a alcanzar por el paciente tanto en ayunas (basal) como antes y después de cada ingesta (pre y posprandiales), para asegurar que se consigue. Estos objetivos deben ser individualizados, teniendo en cuenta factores como la edad, expectativa de vida, presencia de comorbilidades y duración de la enfermedad. Así en pacientes jóvenes y sanos que reconocen los síntomas de hipoglucemia y se recuperan de ella fácilmente, los objetivos deben aproximarse a los niveles de glucemia observados en pacientes sin DM. Sin embargo, los objetivos de control son más estrictos durante la gestación y más permisivos para personas que tienen dificultades para percibir los síntomas de hipoglucemia, que presentan hipoglucemias graves o para quienes los episodios de hipoglucemia puedan ser peligrosos, como pacientes con neuropatía diabética.

5.3.2. HEMOGLOBINA GLICOSILADA

La principal de las hemoglobinas glicadas o glicosiladas es la HbA1c. La HbA1c se acumula a lo largo de la vida del eritrocito, unos 120 días, y se expresa como el porcentaje (%) de la hemoglobina total presente en la muestra, aunque la medida de las glucemias en los 30 días precedentes a la extracción sanguínea contribuye en aproximadamente el 50% al resultado total, mientras que los días 90-120 lo hacen solo en un 10%.

El DCCT estableció la relación cuantitativa entre la HbA1c y la glucemia media (ver Tabla 1), de modo que cada 1% de elevación de la HbA1c se corresponde, aproximadamente, con un incremento de 35mg/dL en la glucemia media. Sin embargo, al tratarse de una medida integral de las glucemias a lo largo de un periodo de tiempo aproximado de tres meses, no proporciona información sobre la frecuencia o extensión de las variaciones glucémicas.

Monnier et al pusieron de manifiesto que la contribución de un determinado valor de glucemia variará según el grado de control metabólico estimado con la HbA1c. Así, para cifras de HbA1c menores a 7,3% la contribución porcentual de la glucemia postprandial era del 70% y para valores de HbA1c superiores al 10,2%, la contribución de la glucemia en ayunas (basal) era, a su vez del 70%, mientras que para valores entre 7,3 y 10,2% la contribución de la glucemia basal y postprandial era similares [66].

Además de la glucemia, el grado de glicosilación de la hemoglobina también depende de factores que afecten a la vida media del hematíe y de otros procesos de “deglicación” enzimática, tal y como se recoge en la Tabla 2.

Otras proteínas séricas pueden sufrir glicación, por lo que pueden sustituir a la HbA1c por algunas de ellas en las situaciones recogidas en la Tabla 2. Así la fructosamina mide la glicación de las proteínas séricas representadas principalmente por la albúmina. Dado que la albúmina tiene una vida media de 21 días, la fructosamina integra la glucemia media en un período de tiempo más corto que la HbA1c (2-3 semanas). Sin embargo, el empleo de la fructosamina estará limitado en situaciones de hipoalbuminemia y no existe evidencia que relaciona su determinación con el riesgo de complicaciones [67].

Tabla 1. Glucemia media para diferentes valores de HbA1c en el DCCT.

HbA1c (%)	Glucemia plasmática (mg/dL)	Glucemia capilar (mg/dL)
4	65	60
5	100	90
6	135	122
7	170	155
8	205	186
9	240	218
10	275	248
11	310	280
12	345	311

Tabla 2. Causas que pueden falsear los resultados de la HbA1c.

<p>AUMENTO DE LAS CIFRAS DE HbA1c</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variantes de hemoglobina cargadas negativamente - Uremia - Alcoholismo - Hipertrigliceridemia - Anemia ferropénica - Hiperbilirrubinemia - Postesplenectomía - Adicción a opiáceos
<p>DISMINUCIÓN DE CIFRAS DE HbA1c</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variantes de hemoglobina cargadas positivamente - Anemias hemolíticas - Fármacos antirretrovirales y otros (por ejemplo: dapsona) - Vitaminas C y E - Pérdida aguda o crónica de sangre - Embarazo

5.4. OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO

Actualmente la HbA1c es utilizada no sólo para el diagnóstico de la DM (ver apartado 1.1. Definición y diagnóstico), sino que es considerada el *gold standard* para la valoración del control glucémico y para la prevención de complicaciones micro y macrovasculares de la DM. Es por ello, que diversas sociedades científicas como la *American Diabetes Association –ADA-*, la *European Association for the Study of Diabetes -EASD-* o la *International Diabetes Federation –IDF-*, recomiendan su determinación al menos dos veces al año en pacientes con buen control glucémico o más si el control no fuera óptimo [1], [68].

El control glucémico es esencial para evitar la aparición a largo plazo de complicaciones tanto micro como macrovasculares.

En cuanto a las complicaciones microvasculares, el DCCT comparó el tratamiento intensivo, con MDI o con ISCI, en pacientes con DM tipo 1 frente al tratamiento convencional. Los pacientes fueron seguidos durante 6,5 años. Así en el grupo de pacientes tratados con el tratamiento intensivo, se consiguió una reducción de la HbA1c: 7,2% frente 9,1% del tratamiento convencional. Esta mejoría en el control glucémico además conllevó una disminución del riesgo de desarrollo o progresión de la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética, demostrando que pautas de tratamiento intensivo de la diabetes eran capaces de reducir las complicaciones microvasculares derivadas de la misma.

A pesar de que el mejor control de la glucemia conlleva un menor número de complicaciones secundarias, en los pacientes con DM-1 tratados de forma intensiva, presentaron un mayor número de reacciones adversas y episodios hipoglucémicos.

En cuanto a las complicaciones macrovasculares, principal causa de muerte en pacientes con DM también existe evidencia de un beneficio cardiovascular con el control intensivo de la glucemia, tanto en pacientes con DM tipo 1 como con DM tipo 2. Así en el grupo de tratamiento intensivo del DCCT, se apreció un menor riesgo de enfermedad cardiovascular con respecto al grupo del tratamiento convencional. Sin embargo, fue el estudio EDIC, que realizó un seguimiento los nueve años posteriores al DCCT, quien demostró una reducción del 57% en el riesgo de IAM no fatal, de ACV o de muerte cardiovascular en los pacientes del grupo del tratamiento intensivo frente a los pacientes del grupo del tratamiento convencional. Por ello, el beneficio del control intensivo de la glucemia en esta cohorte con DM tipo 1 se ha demostrado que persisten durante varias décadas y que se asocia con una reducción modesta en todas las causas de mortalidad [22]. Es por ello, que tras el DCCT se establecieron los objetivos de control glucémico, definidos por una HbA1c <7%, o lo más cercano a la normalidad, sin efectos adversos importantes, como hipoglucemias.

A la hora de establecer unos objetivos de control glucémico se deben tener en cuenta numerosos aspectos, entre ellos, las preferencias y costumbres de los pacientes, así como su edad, expectativa de vida, presencia de comorbilidades o complicaciones de su diabetes y duración de su enfermedad.

Un objetivo de HbA1c razonable para adultos, excluyendo mujeres embarazadas, serían valores por debajo de 7% (53mmol/mol). No obstante, en determinados pacientes en los que se precise un control más estricto, se pueden establecer valores de HbA1c por debajo de 6,5% (48mmol/mol), siempre que no sea a expensas de episodios de hipoglucemia.

Por el contrario, en pacientes con antecedentes de episodios de hipoglucemia grave, poca esperanza de vida, con una diabetes de larga duración, con complicaciones macro o microvasculares avanzadas o con otras enfermedades concomitantes, los objetivos de control glucémico pueden ser más laxos, recomendándose valores de HbA1c por debajo de 8% (64mmol/mol) [1].

En cuanto a la monitorización con autocontroles de GD, pre y postprandiales, se recomiendan valores preprandiales de glucosa entre 80 y 130 mg/dL (4,4-7,2mmol/L) y postprandiales a las 2 horas menores de 180mg/dL (10,0 mmol/L), siempre individualizando en cada caso [1].

Se ha demostrado que la elevación de la glucemia postprandial a las 2 horas de la ingesta se relaciona con un aumento del riesgo cardiovascular independiente de la glucemia plasmática en ayunas, ya que contribuye a producir una disfunción endotelial. No obstante, diversos estudios como el DCCT o el UKPDS han demostrado que la HbA1c es el mejor predictor de la aparición de complicaciones de la diabetes, por encima de la glucemia postprandial [19],

[24]. Además, *Raz et al*, en un ensayo aleatorizado con pacientes con enfermedad cardiovascular, no encontraron beneficio a nivel cardiovascular en las pautas de tratamiento dirigidas a mejorar la glucemia postprandial en comparación con las destinadas a la glucemia preprandial [69]. Por ello, la ADA recomienda realizar la GD postprandial en aquellos pacientes que, teniendo cifras de glucemia basal en rango, presentan valores de HbA1c por encima del objetivo [1].

6. TRASPLANTE DE PÁNCREAS

Existen diversos tipos de tratamiento para la DM, encaminados a conseguir un buen control glucémico y a evitar las complicaciones crónicas tanto micro como macrovasculares. Dos estudios clásicos como el DCCT y el UKPDS demostraron que la mejoría del control glucémico reduce las complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con DM tipo 1 y 2 respectivamente. Es por ello, que estos trabajos constituyen un referente en el tratamiento actual de la diabetes: la intensificación del control glucémico para evitar las complicaciones crónicas es la respuesta actual al tratamiento de la DM y, lo que en su momento el DCCT consideró como tratamiento intensivo, insulinización con MDI o mediante ISCI, actualmente está considerado el tratamiento estándar en el manejo del paciente con DM tipo 1.

No obstante, a pesar de que un mejor control glucémico conlleva un menor número de complicaciones secundarias, su aplicación tiene limitaciones, como son la incapacidad para normalizar totalmente la glucemia, aumento de la incidencia de hipoglucemias, aumento de peso y de costes económicos, derivados en su mayor parte de los episodios de hipoglucemia y complicaciones de la diabetes.

Por ello, hoy día está demostrado que el perfecto control del metabolismo de los hidratos de carbono y lipídico solo puede conseguirse con el trasplante de páncreas, que es el único tratamiento que restablece el estado de euglucemia y es capaz de normalizar los niveles de HbA1c.

El objetivo del trasplante de páncreas es conseguir la insulinoindpendencia en pacientes con DM tipo 1, reducir sus complicaciones y mejorar la calidad de vida.

6.1. HISTORIA DEL TRASPLANTE DE PÁNCREAS

El primer trasplante de páncreas en animales se realizó en 1892 cuando *Hedon* implantó una porción de páncreas en el tejido subcutáneo de un perro, previniendo el desarrollo de diabetes.

En 1922, con el descubrimiento de la insulina por parte de *Banting y Best*, se frenó la investigación sobre el trasplante de páncreas, ya que el empleo de la insulina permitía aumentar

la supervivencia de los pacientes con DM. Sin embargo, no tardaron en empezar a aparecer las complicaciones crónicas derivadas de la diabetes y los tratamientos para las mismas, entre ellos el trasplante renal como tratamiento de la nefropatía terminal.

En la década de los 60 los avances en la inmunosupresión permitieron realizar el primer trasplante de páncreas en humanos. Fue en 1966 en la Universidad de Minnesota (EE.UU.) cuando el *Dr. Kelly* y el *Dr. Lillehei* implantaron de forma conjunta el páncreas y el riñón del cadáver de un donante a una mujer de 28 años, diabética tipo 1. Fue, por tanto, el primer trasplante simultáneo de páncreas y riñón (SPK), consiguiendo recuperar el estado euglicémico, pero falleciendo a los dos meses por complicaciones derivadas del mismo: rechazo y sepsis. El mismo equipo realizó en 1969 el siguiente trasplante SPK registrado, considerado un éxito ya que la supervivencia de injerto y paciente fue de un año. Sin embargo, la morbilidad y mortalidad relacionada entonces con estos trasplantes era elevada y en una publicación de 1970, solo 2 pacientes sobrevivían, de los 10 sometidos a SPK (Lillehei RC, 1976).

En 1974, también en la Universidad de Minnesota, se realizó el primer trasplante de islotes pancreáticos [70]. Posteriormente se realizaron también en Nueva York, Estocolmo y Brasil y hasta la década de los 80 no llegaron a Europa.

La introducción del tacrólimus y el micofenolato de mofetilo como inmunosupresores a partir de 1994, la mejoría en las técnicas quirúrgicas y el uso rutinario de una solución de conservación en la Universidad de Wisconsin, culminó con una mejoría significativa de los resultados, con el consiguiente aumento de los trasplantes realizados en varios países [71].

Fue en 1983 cuando se realizó en España el primer trasplante SPK, en el Hospital Clínic de Barcelona por el Dr. Fernández-Cruz. Desde entonces y hasta 2015 se han realizado en España un total de 1632 trasplantes de páncreas, siendo el trasplante de páncreas combinado y simultáneo con el trasplante renal (SPK) el más frecuentemente realizado.

Actualmente son trece hospitales de nueve comunidades autónomas los que realizan trasplantes de páncreas. La media de trasplantes de páncreas realizados por los 16 centros autorizados durante 2019 para la realización de esta actividad es de 7,5. El ratio de población atendida por centro es de 3,9 millones (teniendo en cuenta 12 centros, excluyendo el centro infantil en que se realiza trasplante multivisceral), con una tasa de trasplante de páncreas de 2,1 por millón de población (pmp), en la línea de la media europea pero por debajo de Estados Unidos (3,0 pmp) o de Reino Unido (3,8) [72].

En la Comunidad Valenciana se inició el programa de trasplante de páncreas en 2002, siendo el Hospital Universitari i Politècnic La Fe, de Valencia, el único hospital de la Comunidad, donde se realiza, tal y como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Centros hospitalarios que realizan trasplante de páncreas en España.

Fuente: ONT 2019.

COMUNIDAD AUTÓNOMA	HOSPITAL	CIUDAD
Andalucía	Hospital Reina Sofía	Córdoba
	Hospital Regional de Málaga	Málaga
Canarias	Hospital Universitario de Canarias	Santa Cruz de Tenerife
Cantabria	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	Santander
Castilla y León	Complejo Asistencial de Salamanca	Salamanca
Cataluña	Hospital Clínic	Barcelona
	Hospital Germans Trias i Pujol	Badalona
Comunidad Valenciana	Hospital Universitari i Politècnic La Fe	Valencia
Galicia	Hospital Universitario de A Coruña	A Coruña
	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela	Santiago de Compostela
Madrid	Hospital 12 de Octubre	Madrid
	Hospital La Paz, Infantil	Madrid
Murcia	Hospital Virgen de la Arrixaca	Murcia

Figura 2. Trasplante de páncreas. Actividad en España. 1999-2019.

Fuente: ONT, 2019.

6.2. TIPOS DE TRASPLANTE DE PÁNCREAS

Existen tres tipos de trasplante de páncreas [73]:

1. Trasplante combinado y simultáneo con el de riñón (*Simultaneous Pancreas-Kidney*, SPK) en pacientes en diálisis con nefropatía por la diabetes. Ésta es la indicación más clara y frecuente, suponiendo más del 85% de los trasplantes incluidos en el registro internacional de trasplante de páncreas (IPTR).
2. Trasplante pancreático en pacientes con Trasplante renal previo funcionando, al menos durante tres años (*Pancreas After Kidney*, PAK); este supone el 10% de los trasplantes del IPTR.
3. Trasplante aislado de páncreas (*Pancreas Transplantation Alone*, PTA), en pacientes sin nefropatía establecida, pero con diabetes de larga duración, de difícil control y frecuentes episodios de hipoglucemia. Es la indicación más controvertida, suponiendo el 5% de las indicaciones de trasplante en el IPTR.

Cuando cualquiera de estos tres tipos de trasplante de páncreas se realiza en un paciente que previamente se había sometido a un trasplante de islotes pancreáticos, se denomina *Pancreas After Islet* transplantation (PAI) [74].

6.3. SELECCIÓN DEL DONANTE

Los resultados del trasplante de páncreas en todas sus modalidades, aislado (PTA), después del trasplante renal (PAK) y simultáneo de riñón-páncreas (SPK), han mejorado significativamente en los últimos años. Los nuevos inmunosupresores y la reducción del fracaso de la técnica quirúrgica han sido los dos factores más determinantes del cambio. Como consecuencia la lista de espera y el número de trasplantes de páncreas han aumentado en nuestro país, aunque no en las cifras deseables.

España es el primer país del mundo en donación de órganos de cadáver para trasplante, superando la cifra de 32 donantes por millón de población en el 2010 [72]. En nuestro país, el número de páncreas ofertados excede al de demandados, lo que hace que las necesidades de este órgano estén perfectamente cubiertas. Sin embargo, no ocurre lo mismo con otros órganos, como ocurre con los riñones, con los que existe un creciente número de trasplantes a realizar, con una escasez relativa de órganos, por lo que la técnica de extracción multiorgánica ha sido adoptada, para los donantes cadáver, por la mayoría de los grupos, para permitir la obtención del hígado, del páncreas y de los riñones del mismo donante.

Actualmente no es aceptable que pacientes con insuficiencia renal crónica terminal con indicación de un SPK reciban sólo un trasplante de riñón, porque la supervivencia de pacientes y la calidad de vida, a largo plazo, es mayor con el SPK.

La extracción del páncreas debe ser una técnica habitual en los donantes que reúnan los requisitos exigidos en este trasplante. Los criterios generales de selección del donante, las contraindicaciones y los factores de riesgo son más estrictos que en el trasplante renal. La técnica quirúrgica es compleja y la morbilidad es mayor que en el trasplante renal y por ello las condiciones exigidas son más rigurosas [72].

Indicaciones para la selección del donante de páncreas [72]:

- Edad inferior a 45 años, siendo ideal una edad entre 10 y 45 años. Se deberán valorar individualmente aquellos pacientes mayores de 45 años, de acuerdo con el examen del órgano por un cirujano experto en la extracción y la causa de la muerte.
- Grupo compatible, Crossmatch negativo y un HLA, ideal, con tres antígenos emparejados (mejor uno de cada locus), cuando sólo se trasplanta el páncreas.
- No historia personal o familiar de diabetes mellitus (familiar de primer grado).
- No traumatismo pancreático previo
- No antecedente de pancreatitis aguda o crónica
- No cirugía pancreática ni esplenectomía previa.
- No antecedente de etilismo crónico.
- Ausencia de enfermedad maligna.
- Ausencia de enfermedad infecciosa o transmisible.
- Serología negativa para: HIV, VHB y VHC.
- Estabilidad hemodinámica.
- Peso mayor de 30 kg.

Contraindicaciones para la donación de páncreas:

- Historia de DM
- Enfermedad infecciosa o tumoral transmisible y VIH positivo.
- Lesión traumática del páncreas o pancreatitis aguda postraumática.
- Antecedentes de pancreatitis aguda o crónica.
- Antecedentes de etilismo crónico, y toma reciente o regular de drogas.
- Cirugía pancreática o esplenectomía previa (relativo).
- Hipotensión prolongada (a pesar de dosis altas de vasoconstrictores) y/o parada cardíaca mayor a 30 min.
- Peso inferior a 30 Kg del donante o IMC superior a 30 kg/m².
- Presencia de arteriosclerosis severa.
- Estancia en UCI superior a 6 días (relativo).
- Intoxicación por metanol por el riesgo de pancreatitis o necrosis pancreática.
- Ag HLA coincidentes con Ag del injerto previo trasplantado (retrasplantes)

En España, en 2015 se generaron 1682 donantes, de los cuales 252 fueron ofertados, se extrajeron 150 y finalmente se implantaron 97. En cuanto a las características de los donantes, no hubo grandes diferencias entre sexos: mujeres un 40% y varones un 60%, y predominaron los donantes de grupo sanguíneo A (49%) y O (40%). La edad media de los donantes de páncreas fue de 33,5 (DE 13,2) años [72]. Las causas de muerte se recogen en la Figura 3.

Figura 3. Causas de muerte. Donantes de páncreas 2010-2019.

Fuente: ONT, 2019.

6.4. SELECCIÓN DEL RECEPTOR

El trasplante de páncreas es el tratamiento electivo para pacientes con DM tipo 1, aunque también se ha indicado, pero de forma excepcional, en pacientes con DM tipo 2 o a los pacientes con diabetes tipo MODY insulino pénicos y que cumplan unos criterios concretos.

6.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

DM TIPO 1: pacientes que cumplan los siguientes requisitos:

- Edad menor de 50 años, valorando individualmente pacientes mayores
- Confirmar ausencia de reserva pancreática, confirmando valores de Péptido C < 0,5 ng/ml.
- Ausencia de vasculopatía periférica y coronariopatía severas
- Ausencia de neuropatía incapacitante motora o autonómica
- Ausencia de trastornos psiquiátricos o psicológicos severos y capacidad para

entender lo que supone un trasplante de páncreas en relación con la colaboración en el postoperatorio, complicaciones que pueden surgir y en el seguimiento del tratamiento.

DM TIPO 2:

- Mismos criterios aceptados para DM tipo 1, excepto péptido C.
- Que lleven 5 años o más años con tratamiento con insulina.
- Necesidades de insulina no superiores a una unidad/Kg/día.
- Índice de masa corporal (IMC) menor o igual a 30 kg/m².

Posteriormente se aplican otros criterios de selección en función del tipo de trasplante al que vayan a ser sometidos:

1) SPK

- Enfermos con Insuficiencia Renal Crónica por DM tipo 1, con péptido C < 0.5 ng/ml).
- Criterios habituales para trasplante renal.
- El método electivo de diálisis de estos enfermos debe ser la hemodiálisis. Es recomendable incluir candidatos al trasplante SPK en situación de pre-diálisis, si el criterio básico de selección de pacientes es el de alcanzar el mayor grado posible de regresión de las lesiones inducidas por la diabetes.

En resumen, los pacientes candidatos a SPK son pacientes con DM, en su mayoría tipo 1, con nefropatía diabética en estadio de insuficiencia renal terminal y que precisan de programas de diálisis y con ausencia de complicaciones macrovasculares derivadas de su DM que lo contraindiquen. Puesto que la etiopatogenia de la nefropatía es el mal control de su DM, estos pacientes candidatos a SPK van a presentar también otras complicaciones microvasculares derivadas de la DM, tales como retinopatía y neuropatía, generalmente en grados avanzados.

2) PAK:

- DM tipo 1 (excepcional el tipo 2).
- Trasplante renal previo de donante vivo o donante cadáver.
- Función estable del injerto renal durante 3 años, con aclaramiento de creatinina mayor a 40 ml/min.
- Diabetes inestable o mal control metabólico (Hb A1c > 7%)
- Empeoramiento de las lesiones crónicas a pesar del tratamiento óptimo.
- Fallo del injerto pancreático después de un trasplante pancreático previo.

3) PTA:

- DM tipo 1 (excepcional el tipo 2).
- Aclaramiento de creatinina mayor a 60 ml/min y una proteinuria menor a 2gr/24h.
- Fallo en el control de la insulino terapia para prevenir complicaciones agudas.
- Historia de complicaciones metabólicas agudas frecuentes y severas:
 - Hipoglucemias no percibidas graves.
 - Hiperglucemias que requieran atención médica y/o cetoacidosis recurrente (más de dos episodios/año).
- Problemas clínicos y emocionales con la insulino terapia exógena que sean absolutamente severos e incapacitantes.
- Alergia a la insulina.

A los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y que, por tanto, se planteen como candidatos a trasplante de páncreas, se les realizará un amplio estudio pretrasplante previo a su inclusión definitiva en lista de espera para el trasplante. Dicho estudio es similar en todos los centros que realizan trasplantes pancreáticos y se recoge de forma más amplia en el apartado de Material y Métodos.

6.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de exclusión son similares a los descritos para otros trasplantes de órganos, estableciéndose unas contraindicaciones absolutas y otras relativas.

Contraindicaciones absolutas:

- Infección por VIH positiva o infección activa. En la actualidad con los nuevos fármacos para el tratamiento de la infección por el VIH, excepcionalmente y en algún centro aislado se considera a estos pacientes como posibles candidatos a un trasplante de páncreas en casos seleccionados.
- Alteraciones de la coagulación no controlables.
- Prueba cruzada positiva para células T con suero actual
- Drogadicción o alcoholismo activos.
- Enfermedad psiquiátrica que incapacite al paciente para el trasplante
- Neoplasia en los 5 últimos años.
- Infarto de miocardio reciente (últimos 6 meses)
- Coronariografía con lesiones no corregibles.
- Fracción de eyección cardíaca menor al 50%.
- IMC mayor a 30 kg/m².
- Incumplimiento de tratamientos previos.

- Hemorragia retiniana reciente.

Contraindicaciones relativas:

- Fumador activo.
- Serología positiva para VHB y VHC.
- Anticuerpos citotóxicos circulantes (requiere donantes más idóneos o tratamiento previo).

6.5. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

Las intervenciones quirúrgicas previstas en un trasplante de páncreas incluyen desde la extracción pancreática en el donante y la posterior cirugía de banco para preparar el injerto, a la cirugía del receptor, con el implante del injerto.

6.5.1. CIRUGÍA EN EL DONANTE

La mayoría de los trasplantes pancreáticos son de órgano completo, por lo que la técnica de extracción pancreática consiste en extraer el bloque duodeno-pancreático. El injerto segmentario de cuerpo y cola que se puede obtener de donante vivo o cadáver, vascularizado por la arteria y vena esplénica sólo lo ha utilizado el grupo de Minneapolis.

- EXTRACCIÓN ESTÁNDAR

La técnica de extracción pancreática más utilizada es la pancreático-duodenal y hepática, descrita por *Starzl* en 1984 [75]. Dado que el donante pancreático será por norma multiorgánico, se realiza una incisión xifopúbica.

Se evalúan macroscópicamente hígado y páncreas, y si no existe evidencia de pancreatitis, trauma, fibrosis, saponificación importante o evidencia de arterioesclerosis severa, se da por válido el órgano. Si existe edema de la glándula, que podría ser debido a las maniobras de reanimación, puede solicitarse al anestesiólogo la administración de manitol. También se evalúa el aporte vascular pancreático y hepático para valorar la presencia de anomalías arteriales que impidan aprovechar los 2 órganos.

El procedimiento quirúrgico comienza con la realización de las maniobras de Cattel-Braasch y Kocher, que exponen respectivamente, la aorta hasta la raíz del mesenterio y la vena cava inferior hasta visualizar la inserción de las venas renales y el lóbulo caudado hepático. Posteriormente se disecan tanto la aorta, la cava y la vena mesentérica superior, por encima de la vena renal izquierda, e inferior y se aíslan para la posterior canulación. Se disecan los ligamentos gastrohepático y gastrocólico, se accede a la transcavidad y se ligan todos los vasos gástricos cortos, con lo que el páncreas queda expuesto en su totalidad. Llegado este momento,

se instila por sonda nasogástrica una solución con povidona yodada y ya puede seccionarse el duodeno con un *stapler* (grapadora lineal), justo por debajo del píloro.

En ese momento se realiza la disección del hilio hepático, que comprende:

- disección de la arteria hepática hasta localizar la arteria gastroduodenal, que se secciona
- sección de la vía biliar principal, lo más distal posible y se irriga con suero fisiológico junto a la vesícula biliar
- disección del tronco principal de la porta, que se deja referenciado para su posterior utilización como vía de perfusión hepática.

Posteriormente se secciona el ligamento frenoesplénico y, utilizando el bazo como protección para evitar manipular el páncreas, se procede a liberar el páncreas de sus inserciones posteriores en riñón, glándula suprarrenal y retroperitoneo izquierdo, hasta llegar al tronco celíaco. Finalmente se realiza la ligadura sistemática y meticulosa de todos los elementos vasculares y linfáticos de la raíz mesentérica y se secciona con el *stapler* el yeyuno proximal.

- EXTRACCIÓN RÁPIDA

Existe otra modalidad de extracción multiorgánica, también denominada técnica de extracción en bloque, que reduce al máximo el procedimiento en el donante, pero hace la cirugía de banco mucho más larga y tediosa. Se utiliza únicamente en donantes inestables con riesgo de parada cardíaca para así evitar la pérdida de los órganos.

Para ello se aísla la aorta abdominal distal y supraceliaca, la vena cava abdominal distal y la vena mesentérica superior en la raíz de mesenterio, procediendo posteriormente a la canulación, heparinización sistémica e inicio de la perfusión con solución de preservación. De esta forma se extraen todos los órganos en bloque: páncreas, hígado, riñones e intestino para posterior disección en banco.

Independientemente de la técnica de extracción empleada, tras su realización, el donante es heparinizado y se insertan las cánulas de perfusión en la aorta y la vena porta o mesentérica inferior, así como la de drenaje en la cava inferior, se liga la aorta a la altura supraceliaca para cerrar el circuito y se procede a la infusión de la solución de preservación a 4°C, Durante el tiempo de extracción se enfrían el hígado y el páncreas aplicando hielo tópico.

6.5.2. SOLUCIONES DE PRESERVACIÓN Y CIRUGÍA DE BANCO

Tras la extracción del bloque hepatopancreático, la preservación de los órganos se lleva a cabo mediante una solución que se enfría y mantiene el injerto a 4°C, de forma que reduce el metabolismo y preserva la integridad anatómica y funcional de las células hasta que se lleva a cabo la reperfusión en el receptor. Además, mantiene el pH y previene el edema celular y la lesión por radicales libres, asegurando un correcto aporte de nutrientes.

Son muchas las soluciones de preservación que se han utilizado a lo largo de la historia. La primera fue desarrollada por Collins en los años 70, y posteriormente seguida de la llamada “Euro-Collins”, que eliminaba el magnesio que facilitaba la precipitación. Posteriormente en los años 80, en la Universidad de Minnesota, se optó por una solución de plasma hiperosmolar modificada y filtrada con un gel de sílice, “solución SGF”, que conseguía preservar el injerto durante más de 24 horas. A finales de los años 80, la Universidad de Wisconsin, comenzó a utilizar una solución mejorada, también llamada de *Belzer*, que demostró una supervivencia del 50% frente a la conseguida por la SGF del 22% en periodos de 96 horas. Por otro lado, la solución de preservación de Celsior, un fluido extracelular de baja viscosidad, desarrollada inicialmente para el trasplante cardíaco y posteriormente en el trasplante pulmonar, hepático y renal, también demostró su utilidad en el trasplante pancreático.

Actualmente la solución de Celsior y la de Wisconsin son las más utilizadas y han demostrado una seguridad similar en el trasplante de páncreas [76] y se pueden utilizar indistintamente. No obstante, dado que la solución de Celsior se utiliza en el trasplante cardíaco, pulmonar, hepático y renal, puede considerarse de elección en las extracciones multiorgánicas. En nuestro hospital se utilizó la solución de Wisconsin hasta 2009 y, posteriormente, sólo la de Celsior.

En cuanto a la técnica quirúrgica de la preparación del injerto en el banco, se comenzará con la separación del hígado. Para ello se secciona la vena porta por encima de la vena esplénica y se secciona la arteria esplénica y el puente aórtico, entre el tronco celíaco y la arteria mesentérica superior. Se ligan y refuerzan todos los vasos terminales tras separar el bazo, evitando traumatismos sobre la cola del páncreas. Por último, se elimina del duodeno sobrante, manteniendo un segmento mínimo, adherido al páncreas, que incluye la papila.

El paso final es la reconstrucción vascular arterial, que se prepara mediante injerto en “Y” de la íliaca común del donante y anastomosando la íliaca externa a la arteria mesentérica superior y la arteria íliaca interna a la esplénica (Ver Figura 4 y 5). La vena porta no precisará injerto ya que puede disecarse en 2-3 cm de longitud en el borde superior del páncreas (Protocolo La Fe, 2012).

Figura 4. Imagen del páncreas previo al trasplante.

Fuente: Protocolo La Fe, 2012.

Figura 5. Reconstrucción vascular arterial del páncreas previo al trasplante.

Fuente: Protocolo La Fe, 2012.

6.5.3. CIRUGÍA EN EL RECEPTOR

La técnica más frecuente es el trasplante del órgano completo, incluyendo todo el páncreas junto al marco duodenal que rodea a la cabeza. Por ello, la colocación ideal es en la fosa ilíaca derecha, ya que la disposición anatómica es más favorable y hay un menor porcentaje de trombosis del injerto.

La incisión se realiza a nivel medio supra e infraumbilical y se moviliza y refleja cranealmente el colon derecho hasta exponer en el retroperitoneo de forma nítida la vena cava inferior y los vasos ilíacos comunes.

Una vez preparado el campo, se realiza la cirugía de implante del injerto, que comprende tres pasos: reconstrucción venosa y arterial del injerto y técnicas de derivación exocrina del páncreas.

- RECONSTRUCCIÓN DEL DRENAJE VENOSO

Puede realizarse el drenaje venoso de forma sistémica o portal:

- Drenaje venoso sistémico:
 - Técnica: Se realiza una anastomosis directa de la vena porta a la vena cava inferior. De esta forma se elimina el paso hepático.
 - Ventajas e inconvenientes: Está asociado a una menor tasa de trombosis, se puede utilizar la derivación vesical o entérica y es más fácil su acceso a la hora de realizar una biopsia percutánea. Sin embargo, como inconveniente presenta una mayor hiperinsulinemia periférica, al carecer del paso hepático, con mayor resistencia a la insulina y un efecto desfavorable sobre el metabolismo lipídico, con un riesgo aumentado de aceleración de la arteriosclerosis.
- Drenaje venoso portal:
 - Técnica: se realiza una anastomosis de la vena porta del injerto a la vena mesentérica superior o alguna de sus tributarias mayores del receptor, siguiendo la técnica de *Gaber et al* del grupo de Memphis [77]. Esta técnica es la más utilizada y consiste en disecar la vena mesentérica superior, tras desplazar el mesocolon transversal hacia arriba. Entonces, tras el control proximal y distal de la vena se puede anastomosar la vena porta a la vena mesentérica superior, termino-lateral y teniendo la precaución de realizarla distal a la primera rama mesentérica, ya que hay un mayor flujo sanguíneo, lo que reduce mucho la incidencia de trombosis.
 - Ventajas e inconvenientes: es más fisiológico, ya que se reducen los niveles de hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y de LDL por el paso hepático. Como consecuencia, no existe una progresión acelerada de la arteriosclerosis, lo que significa menor riesgo de complicaciones cardiovasculares. Como inconvenientes, presenta un peor acceso para una biopsia percutánea y una mayor tasa de trombosis.

Existen dos trabajos retrospectivos que comparan ambos tipos de drenaje venoso y no han evidenciado diferencias ni en la tasa de supervivencia del paciente ni del injerto a medio plazo [78], [79].

Sin embargo, sí se ha puesto de manifiesto en los trabajos de *Stratta et al* y de *Philosophe B et al*, una tasa más baja de complicaciones quirúrgicas y de infecciones intraabdominales para el drenaje portal respecto del sistémico: 23,5 frente al 41,7% y 11 frente al 26% respectivamente [78], [80].

- RECONSTRUCCIÓN ARTERIAL DEL INJERTO

La anastomosis arterial se hace pasando la arteria ilíaca del injerto donante transmesentérico hasta la arteria ilíaca común derecha del receptor, también termino-lateral, con sutura continua de material monofilamento no reabsorbible de calibre 6.

- TÉCNICAS DE DERIVACIÓN EXOCRINA DEL PÁNCREAS

El drenaje exocrino del páncreas puede realizarse mediante derivación duodeno-vesical o duodeno-entérica (derivación intestinal) (Protocolo La Fe, 2012).

- Derivación intestinal: consiste en realizar el drenaje exocrino del páncreas al duodeno o al yeyuno del receptor.
 - Yeyuno: se anastomosa el duodeno del donante con el yeyuno del receptor, uniendo las asas latero-lateral en dos capas. La cola del páncreas se deja libre en el fondo de saco de Douglas, en la forma de *Boggi et al* [76], para facilitar las biopsias percutáneas con control ecográfico.
 - Duodeno: existe una variante para el drenaje exocrino, que consiste en anastomosar el duodeno del donante al duodeno del receptor, latero-lateral, en dos capas. Las ventajas de esta técnica son: permite una visión directa de la mucosa duodenal mediante endoscopia y ecoendoscopia, con la posibilidad de realizar biopsia duodenal, mejorando así la interpretación del estudio histológico por obtención de mejor muestra, y permite recoger la secreción pancreática a través de sonda nasogástrica y/o tubo de endoscopia, para valorar los niveles de amilasa. La desventaja que presenta es la posibilidad de fístula duodeno, riesgo inherente a cualquier anastomosis intestinal.

La derivación intestinal tiene la ventaja de ser más fisiológica, ya que el drenado de la secreción pancreática se produce al intestino, evitándose las complicaciones urológicas. Su inconveniente es que tiene mayor riesgo de dehiscencia de sutura, que se asocia a mayor posibilidad de fístula o peritonitis y que no se dispone de la amilasa en orina para monitorizar el injerto.

- Derivación vesical: el drenaje exocrino vesical se realiza mediante duodenocistostomía realizada en dos planos: uno muco-mucoso con material reabsorbible y otro seroso, con seda o monofilamento no reabsorbible. Este tipo de derivación se utiliza sobretodo en los trasplantes aislados de páncreas (PTA) o de páncreas después del trasplante renal (PAK). Además, se asocia con una alta tasa de complicaciones urológicas por el drenaje exocrino a las vías urinarias, especialmente infecciones, hematuria, litiasis vesical, cistitis química, acidosis por pérdidas de bicarbonato y fístulas duodeno-vesicales.

Inicialmente la técnica de derivación vesical era la más utilizada. Posteriormente, en pacientes trasplantados entre 2000 y 2004, se ha descrito la reconversión de derivación vesical a derivación intestinal en el 9 y 17% al año y a los 3 años post-trasplante, respectivamente [81].

Ningún estudio randomizado ha comparado ambas técnicas de drenaje exocrino. Sin embargo, sí que existen trabajos que han comparado cohortes históricas, con resultados contradictorios en cuanto a qué drenaje se relaciona con más complicaciones. Así el trabajo de *Senaratne et al* [82] señala que la derivación intestinal del drenaje exocrino se asocia con mayores tasas de dehiscencias y más tasas de rechazo del injerto, mientras que *Sutherland et al* [83] señalan que la derivación intestinal se asocia con menores complicaciones urológicas. Ambos coinciden, en que no hay diferencias entre ambos tipos de derivación en cuanto a supervivencia del injerto o del paciente. En nuestro hospital se utiliza únicamente la derivación intestinal del drenaje exocrino del páncreas trasplantado.

Una vez realizado el trasplante pancreático, se procede a realizar el trasplante renal en caso de los SPK.

6.6. PAUTAS DE INMUNOSUPRESIÓN

6.6.1. INTRODUCCIÓN

La inmunosupresión juega un papel fundamental en el mantenimiento del injerto pancreático y sigue los protocolos empleados en otros trasplantes de órganos sólidos, como el de riñón. Los receptores de injerto pancreático requieren mayores niveles de inmunosupresión, probablemente en relación con el aumento de la inmunogenicidad del páncreas y/o del estado de autoinmunidad del receptor.

La terapia de mantenimiento clásica era muy limitada: ciclosporina, azatioprina y corticoides, incluso con la utilización de terapia de inducción, en la etapa de la ciclosporina, las tasas de rechazo eran del 75-80%. En 1994, la FDA americana aprobó el uso del tacrólimus como fármaco de mantenimiento en el trasplante de páncreas y en 1995 se aprobó la ciclosporina neoral y el micofenolato de mofetilo (MMF). Así pues, la introducción de estos nuevos fármacos, junto con los avances en la inmunosupresión y el empleo de estrategias multimodales, han tenido un papel esencial en la transformación del trasplante de páncreas: de ser considerado un procedimiento de muy alto riesgo, a presentar una seguridad cercana a la del trasplante renal.

Existen pautas de inducción y de mantenimiento de la inmunosupresión.

6.6.2. TERAPIA DE INDUCCIÓN

La terapia de inducción se utiliza en todos los trasplantes de páncreas [84] por su mayor riesgo de rechazo, en comparación con el trasplante renal aislado.

El uso de terapia de inducción previo al SPK se relaciona con tasas más bajas de rechazo del injerto renal. Así lo demuestra un estudio prospectivo, multicéntrico realizado con 174 pacientes sometidos a SPK, con una terapia inmunosupresora de mantenimiento de MMF, tacrólimus y corticoesteroides [85]. Estos pacientes fueron aleatorizados para recibir o no terapia de inducción. A los 3 años, la supervivencia del injerto renal era mayor en el grupo que había recibido la terapia de inducción frente al grupo que no la recibió (92 vs 82%, respectivamente). Además, había una tendencia hacia una mayor tasa de rechazo, confirmado histológicamente, en el grupo que no recibió la terapia de inducción frente al que sí la recibió (28 vs 20% respectivamente).

Es por ello que, la terapia de inducción actualmente se emplea en todos los trasplantes de páncreas. Los fármacos disponibles para la terapia de inducción son: la globulina antitimocítica, el alemtuzumab o el basiliximab.

- GLOBULINA ANTITIMOCÍTICA: es una inmunoglobulina policlonal equina contra los linfocitos T, ya que procede del suero equino o de conejo, inmunizado con linfocitos T humanos.

Las células T CD4 están implicadas en la patogénesis del daño por isquemia-reperfusión del injerto, ya que tras la isquemia se produce una activación del endotelial con la consecuente liberación de citoquinas y activación de los linfocitos. La globulina antitimocítica actúa alterando la activación de las células T, la función citotóxica y disminuyendo la inmunidad celular y humoral. Por ello, evita el rechazo agudo precoz y permite que se retrase la administración de los anticalcineurínicos. Se administra de forma intravenosa y lenta, durante al menos 4 horas. La dosis empleada es variable, siendo la más utilizada la dosis de 1,5mg/kg/día, dosis utilizada en nuestro centro, aunque hay centros que utilizan dosis mayores, de hasta 7mg/kg. *Agha et al* en un ensayo prospectivo de 88 pacientes, compararon la administración de timoglobulina durante 3 días, a dosis de 3mg/kg intraoperatorio y 1,5mg/kg los días 1 y 2, frente a 1 semana a dosis de 1,5mg/kg. Obtuvieron resultados similares en cuanto a la tasa de rechazo agudo y supervivencia del injerto y del paciente, pero la estancia hospitalaria fue menor en el protocolo de 3 días [86]. Sus efectos secundarios incluyen fiebre, leucopenia, trombopenia, prurito, rash, artralgias, mialgias y disminución del complemento sérico. Pueden evitarse administrando premedicación con corticoides, acetamonifen y antihistamínicos.

- ALEMTUZUMAB (Campath®): es un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD 52, que inicialmente se desarrolló para el tratamiento de tumores de origen linfóide y posteriormente se aplicó como prevención del rechazo de órganos sólidos. Actúa inhibiendo a los linfocitos, monocitos, timocitos y macrófagos, que son donde se expresa el antígeno CD52, aunque no mecanismo de acción no es bien conocido. Su dosis habitual es de 20 a 30mg, diluido en 100mL de suero salino, administrada durante 2 horas, en una o dos dosis separadas por 2-3 días. Como efectos secundarios puede producir hipotensión, broncoespasmo, bradipnea, y rash que mejoran con premedicación. También se han descrito casos de infecciones oportunistas, dada la linfopenia grave que produce.
- BASILIXIMAB (Simulect®): se trata de un anticuerpo monoclonal quimérico, humano y murino, contra la cadena α de la IL-2. Actúa frente linfocito T activado, uniéndose y bloqueando dicha subunidad α , también llamada antígeno CD25 o subunidad Tac. La dosis habitual son 20mg y se administran diluido en 50mL de suero salino isotónico o glucosado al 5% de forma intravenosa durante 20-30 minutos antes de la intervención quirúrgica y al 4º día tras el trasplante. Dentro de sus efectos secundarios podemos encontrar estreñimiento, infección del tracto urinario, HTA, cefalea y reacciones de hipersensibilidad tipo anafilaxia.

Diversos estudios han comparado la eficacia entre los distintos fármacos utilizados como terapia de inducción. Así un estudio retrospectivo de 128 trasplantes SPK realizados entre

2001 y 2008 comparó la eficacia de la terapia de inducción con globulina antitimocítica, a dosis de 5mg/kg, frente a basiliximab a dosis de 40mg. El grupo de la globulina antitimocítica presentó menos riesgo de rechazo a los tres meses (6 vs 21%) y al año (14 vs 27%), sin embargo, no se vieron diferencias entre ambos grupos en cuanto a supervivencia de ambos injertos, pancreático y renal [87].

Por otro lado, *Farney et al* [88] compararon la eficacia del alemtuzumab frente a la globulina timocítica como terapia de inducción en un estudio prospectivo, randomizado y unicéntrico de 38 pacientes sometidos a trasplante SPK y de 4 sometidos a PAK. Los resultados fueron muy similares entre ambos grupos en cuanto a tasa de rechazo y supervivencia de los injertos pancreático y renal. En el estudio de *Burke* [85], citado previamente, las tasas de rechazo agudo del injerto pancreático fueron más bajas en el grupo de pacientes que recibieron terapia de inducción con alemtuzumab en comparación con basiliximab, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

El empleo de fármacos que inducen una depleción de linfocitos T, como es la globulina antitimocítica, es más frecuente en el trasplante de páncreas que en el renal (80% frente al 65% de los trasplantes renales). El motivo fundamental es que en los trasplantes de páncreas hay mayor tasa de rechazo agudo y es más difícil de diagnosticar el rechazo en comparación con los trasplantes renales [89].

Es por ello que, actualmente, la globulina antitimocítica es la terapia de inducción de elección en la mayoría de los centros, tal y como se recoge en el *Organ Procurement and Trasplant Network* (OPTN) / *Scientific Registry of Trasplant Recipients* (SRTR): en el 80% de los trasplantes de páncreas realizados en 2013 se utilizó la globulina antitimocítica como terapia de inducción, el 10% el basiliximab y en el 10% restante o no se empleó terapia de inducción o no estaba disponible el dato [89]. En nuestro centro se utiliza tanto la globulina antitimocítica como el basiliximab como terapia de inducción (Protocolo La Fe, 2012).

6.6.3. TERAPIA DE MANTENIMIENTO

Son diversos los fármacos que se pueden utilizar como terapia de mantenimiento, si bien en la mayoría de los protocolos se dan de forma combinada:

- INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

▪ CICLOSPORINA:

La calcineurina en condiciones normales es responsable de activar la transcripción de interleucina-2 (IL-2). La ciclosporina actúa uniéndose a un receptor intracelular llamado ciclofilina (una inmunofilina), para posteriormente unirse a la calcineurina e inhibir su actividad fosfatasa. De esta forma inhibe las señales calcio-dependientes que intervienen en la

activación del linfocito T y, por lo tanto, conduce a una reducción en la función de los linfocitos T efectores.

La formulación inicial era poco soluble en agua y precisaba de bilis para su absorción intestinal. Posteriormente, se formuló en microemulsión, que facilita la dispersión de las moléculas lipofílicas en el intestino, mejorando su absorción, independientemente de la presencia de alimentos o bilis.

La dosis empleada es variable dependiendo de un centro u otro: como dosis inicial se emplean 10mg/kg/día, reduciéndose a la tercera parte cuando se administra de forma iv. Posteriormente se monitoriza y ajusta la dosis en función de los niveles en sangre, siendo deseables niveles entre 300 y 400ng/mL, ya que niveles por debajo de 300ng/mL se asocian a mayor tasa de rechazo y por encima de 400ng/mL, a una mayor tasa de nefrotoxicidad [90].

Como efectos secundarios puede producir nefrotoxicidad e HTA, neurotoxicidad, hipertrofia gingival, hiperlipidemia,

- **TACRÓLIMUS.**

Es un antibiótico macrólido que procede del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Se une a su receptor intracelular, una inmunofilina llamada FKBP12 (FK506 proteína de unión), creando un nuevo complejo FKBP12-FK506 que interactúa e inhibe la calcineurina limitando así la actividad de transmisión de señales de los linfocitos T y la transcripción de IL-2, [91]. Esta actividad es similar a la de la ciclosporina, sin embargo, diversos estudios han demostrado que la incidencia de rechazo agudo es menor en el uso de tacrólimus, ya que éste no interacciona con el receptor del factor transformante β (TGF- β) de tipo 2, de acción antiproliferativa a inmunosupresora, lo que le da mayor eficacia frente al rechazo crónico del injerto.

Su dosis habitual es de 0,1-0,2 mg/kg de peso, pero sus niveles sanguíneos deben ser de 7-10 ng/mL en el período de inducción y de 5 a 8 en el de mantenimiento. En su absorción interfieren los alimentos, por lo que debe tomarse en ayunas, una hora antes de comer. En su metabolización interviene el citocromo P450 y su eliminación es vía biliar. Es por ello, que puede haber oscilaciones en sus concentraciones si se administran con otros fármacos capaces de inducir/inhibir a las enzimas hepáticas. El cambio de posología, de 1 vez cada 12 horas a 1 vez al día, se ha demostrado seguro en cuanto a eficacia y ha favorecido el cumplimiento de la pauta inmunosupresora [92].

Los efectos secundarios son similares a los producidos por la ciclosporina: nefrotoxicidad, toxicidad de las células β , hiperpotasemia,

prurito, hipomagnesemia, HTA, calambres, ...

A pesar de que, tanto la ciclosporina como el tacrólimus pertenecen al mismo grupo terapéutico, son varios los estudios que han puesto de manifiesto la superioridad del tacrólimus frente a la ciclosporina. Así en el European-SPK 001 trial, se incluyeron 25 pacientes sometidos a SPK y fueron aleatorizados a recibir inmunosupresión con micofenolato de mofetilo (MMF) junto con ciclosporina o tacrólimus. La supervivencia del paciente al primer y tercer año era similar en ambos grupos. Sin embargo, la supervivencia del injerto pancreático era superior en el grupo del tacrólimus al primer y al tercer año (91 vs 75% y 90 vs 72%, respectivamente). El grupo que recibió inmunosupresión con ciclosporina presentó mayores tasas de trombosis venosa del injerto pancreático (10 vs 2%) y mayor número de rechazos (28 vs 3%) en comparación con el que recibió tacrólimus [93], [94].

Además, los casos de diabetes de novo en pacientes trasplantados, inducida por tacrólimus es similar a la tasa de diabetes inducida por ciclosporina [94].

Es por ello, que actualmente y, a pesar de que se asocia con glomerulopatía del injerto renal y con toxicidad de las células β pancreáticas, el tacrólimus es el inhibidor de la calcineurina más utilizado en la terapia de mantenimiento [95].

- **ANTIMETABOLITOS:** inhiben la proliferación de linfocitos T inhibiendo la síntesis de purinas, sin influir en la activación temprana de estas células. Son la azatioprina y el ácido micofenólico:

- **AZATIOPRINA:**

Es un derivado de la 6 mercaptopurina, que se administra a una dosis habitual de 1,5-2mg/kg al día, vía oral. Dentro de sus efectos secundarios puede producir anemia, neutropenia y trombopenia. Desde la aparición del MMF, su uso ha disminuido de forma considerable.

- **ÁCIDO MICOFENÓLICO:**

Es un antibiótico derivado del *Penicillium Stoloniferum*. Actúa inhibiendo el enzima inosina monofosfato deshidrogenasa, de forma que bloquea la síntesis de novo de los nucleótidos de purina que intervienen en la síntesis del DNA de los linfocitos T y B. Además, tiene actividad antiproliferativa de los linfocitos T y B, por lo que inhibe también la síntesis de anticuerpos. Su efecto inhibitorio de los linfocitos es más específico y potente que el de la azatioprina.

Se puede administrar en forma de MMF, que es más utilizado, o como micofenolato sódico:

- La dosis habitual del MMF varía de 500 a 1000mg cada 12 horas vía oral y, al igual que el tacrólimus, se debe administrar en ayunas, una hora antes de las comidas.
- La dosis recomendada del micofenolato sódico es de 720mg administrado 2 veces al día, y puede ser administrado con o sin alimentos, sin embargo, los pacientes deben elegir una de las opciones y seguir siempre con la misma.

Sus efectos secundarios más frecuentes son sobretodo gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarreas, que mejoran reduciendo la dosis. También puede producir mielotoxicidad: anemia, leucopenia o trombopenia.

Actualmente es el fármaco antimetabolito más utilizado dentro de la terapia inmunosupresora de mantenimiento, por delante de la azatioprina, ya que se asocia con una menor tasa de rechazo agudo y un aumento de la supervivencia del injerto [96].

- **CORTICOIDES:** ampliamente utilizados, son también una estrategia inmunosupresora en el SPK, ya que, al bloquear la síntesis de IL-2 y la activación celular antígeno-dependiente, suprimen la inmunidad celular mediada por los linfocitos T.

De forma perioperatoria se administran por vía intravenosa, pasando posteriormente a vía oral. Se absorben a nivel gastrointestinal y se metabolizan a nivel hepático. En altas dosis, sus efectos son casi inmediatos, ya que su acción no depende de la transcripción genómica sino de sus efectos a nivel de la membrana celular. Posteriormente se reduce la dosis de forma progresiva, de manera que, hasta los 3 meses, la dosis es de 10mg/día y posteriormente se puede reducir a 5mg/día hasta retirarlos.

Sus efectos secundarios son ampliamente conocidos: hiperglucemia, hipertensión arterial, dislipemia, aumento del riesgo de infección, obesidad, ... por lo que habitualmente se utilizan durante el primer año post trasplante, retirándose posteriormente.

Una revisión de la Cochrane evaluó la conveniencia de evitar los corticoides en los protocolos de trasplante de páncreas. Los autores concluyeron que no había suficiente evidencia como para evitar los corticoides de forma temprana o tardía en el trasplante de páncreas, especialmente SPK [97].

- **INHIBIDORES DEL mTOR o ANTIPROLIFERATIVOS**

La diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR por sus siglas en inglés) es una serina-treonina kinasa que juega un papel central en la regulación del crecimiento, proliferación y supervivencia celular. Los fármacos inhibidores del

mTOR actúan como un inhibidor de la señal de la proliferación, modificando las señales fisiológicas que modulan el crecimiento y la proliferación celular al inhibir la acción de las células T y las células del músculo liso.

Dentro de ellos encontramos el Sirólimus (rapamicina) y el everólimus.

A diferencia del tacrólimus, el sirólimus no es un inhibidor de calcineurina, pero tiene un efecto inmunosupresor similar sobre el sistema inmune. El sirólimus inhibe la respuesta a la IL-2 y de esa forma bloquea la activación de los linfocitos T y B. El mecanismo de acción del sirólimus es mediante la unión a las proteínas citosolicas FKBP12, de forma similar al tacrólimus, pero a diferencia del complejo tacrólimus/FKBP12 que inhibe la calcineurina (PP2B), el complejo sirólimus/FKBP12 inhibe la vía del mTOR. El mecanismo de acción del everólimus es muy similar.

La diferencia entre el sirólimus y el everólimus radica en su vida media, de 24 horas para sirólimus, por lo que se administra una vez al día, mientras que el everólimus tiene una vida media de 12 horas, por lo que se administra dos veces al día.

Sus efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales, pudiendo producir diarrea, y menos frecuentemente hepatotoxicidad, ototoxicidad, pancreatitis, ... y son dosis dependientes. La ventaja es que son fármacos NO nefrotóxicos a dosis habituales.

Actualmente el uso de los inhibidores de mTOR como tratamiento inmunosupresor en el trasplante de páncreas está disminuyendo de forma progresiva: ha pasado de ser empleado en el 20% de los trasplantes de páncreas en 2006, a ser utilizado en sólo el 10% de los trasplantados de páncreas en 2012 [89].

- BELATACEPT. Es una proteína de fusión compuesta por el fragmento Fc de una inmunoglobulina IgG1 humana vinculado al dominio extracelular de CTLA-4, que es una molécula crucial en la regulación de la coestimulación de células T. A diferencia de los Inhibidores de la calcineurina, evita la nefrotoxicidad y no está relacionado con intolerancia a los hidratos de carbono o con toxicidad de la célula β . Por ello, su uso supone una estrategia en la preservación de la función pancreática y renal tras el SPK [95].

El uso de los diferentes inmunosupresores ha ido variando a lo largo del tiempo, conforme aparecen nuevos fármacos o se tiene más experiencia y más datos en cuanto a la eficacia de los previos. En la Figura 6 se recoge las tendencias de uso de los diferentes inmunosupresores desde 1998 hasta 2012.

Figura 6. Tendencia de uso de los diferentes inmunosupresores desde 1998 hasta 2012.

Fuente: (Kandaswamy R, 2015).

Actualmente, se considera que la pauta inmunosupresora de elección para el mantenimiento del SPK es la compuesta por tacrólimus y micofenolato de mofetilo (MMF). Así se refleja en el análisis de los más de 11.900 trasplantes de páncreas realizados en Estados Unidos entre 2005 y 2014 [74], donde en el 80% de los trasplantes SPK, PAK y PTA se utiliza la combinación de tacrólimus y MMF. Esta pauta ha permitido obtener muy buenos resultados en el SPK, con una supervivencia del injerto pancreático al año del trasplante cercana al 90%, permitiendo alcanzar la normoglucemia [98].

Las dosis empleadas de forma habitual son:

- Tacrólimus: dosis necesaria para alcanzar unos niveles plasmáticos entre 7 y 10ng/mL durante los 6 primeros meses y posteriormente de 5 a 8ng/mL.
- MMF: dosis de 1000mg 2 veces al día

Los protocolos de inmunosupresión que no incluyen los corticoides, se ha visto que no tienen un impacto negativo, ni positivo, sobre el injerto pancreático, pero sí se asocian con un aumento del riesgo de pérdida del injerto renal en los pacientes con trasplante SPK [74]. Es por ello, que los glucocorticoides se utilizan de forma conjunta a tacrólimus y MMF, a una dosis variable, manteniendo generalmente una dosis de 5mg hasta un mes o un año post-trasplante, en función del grupo.

Clásicamente se estableció que los corticoides se debía retirar de forma precoz, a los 6 meses del trasplante para evitar los efectos secundarios de los corticoides. Sin embargo, en el análisis de *Gruessner*, se ha visto que ha disminuido de forma progresiva el número de pacientes trasplantados SPK, PAK y PTA en los que se retiran los corticoides a los 6 meses del trasplante. Otros protocolos de pauta de inmunosupresión, como los que emplean el sirólimus, son poco utilizados en los trasplantes SPK y PAK, mientras que en los trasplantes PTA, alcanzan cifras de hasta el 15% de los pacientes [74]. Es poco frecuente el empleo de otros protocolos, como que aquellos que utilizan la ciclosporina como principal agente inmunosupresor, o los que únicamente utilizan el MMF.

6.7. BENEFICIOS DEL TRASPLANTE DE PÁNCREAS

Los principales beneficios que aporta el trasplante de páncreas son el descenso de la mortalidad y la mejoría de la calidad de vida del paciente. El descenso de la mortalidad es debido, fundamentalmente al trasplante renal, ya que los pacientes en diálisis presentan una mayor mortalidad frente a los que se trasplantan [99]. La mejoría en la calidad de vida es derivada, no sólo del abandono de la diálisis, sino también del abandono de la insulina, al alcanzar la normoglucemia, evitándose inyecciones con MDI, hipoglucemias y conlleva menos monitorizaciones de glucemia capilar [100], [101].

La mejoría en los resultados del trasplante de páncreas ha ido aumentando de forma progresiva conforme han ido mejorando los criterios de selección de donante y receptor, las técnicas quirúrgicas, los inmunosupresores y la supervisión del injerto, de forma que la supervivencia media del paciente y de los injertos pancreático y renal ha aumentado de forma progresiva. A continuación, se recogen los principales beneficios aportados por el trasplante de páncreas.

6.7.1. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE

Las complicaciones crónicas de la DM, en especial la enfermedad cardiovascular, constituyen la principal causa de mortalidad de los pacientes con DM, tal y como se ha comentado en el apartado de complicaciones crónicas de la DM. Además, cuando un paciente con diabetes desarrolla nefropatía diabética terminal e inicia terapia renal sustitutiva, diálisis, su supervivencia a los 5 años disminuye al 30% [24].

Los pacientes incluidos en lista de espera para trasplante SPK, presentan una nefropatía diabética terminal, y, por tanto, una supervivencia menor a los pacientes con DM que no la presentan. La supervivencia de estos pacientes una vez sometidos a SPK aumenta con respecto a los que permanecen en lista de espera, en diálisis [102]. Así lo demostró un estudio retrospectivo que revisó la supervivencia a 7 años de 320 pacientes con DM tipo 1, 130 de los cuales fueron sometidos a SPK. A pesar de que la prevalencia de HTA y de otros factores de riesgo cardiovascular eran similares entre ambos grupos, la supervivencia a 7 años fue del 77% en el grupo de los trasplantados frente al 40% de los que permanecían en diálisis [103]. Igualmente, se vio que la supervivencia de un paciente con DM sometido a un trasplante aislado de riñón (KTA, del inglés *kidney transplantation alone*) sin el injerto pancreático, es mayor a la de aquellos pacientes con diabetes que permanecen en lista de espera para trasplante SPK.

Todo ello pone de manifiesto la contribución del injerto renal en la mejoría de la supervivencia del paciente con diabetes tras el trasplante.

El papel del injerto pancreático en la mejoría de la supervivencia del paciente está menos claro. Sin embargo, cuando se compara ambos tipos de trasplante: SPK y KTA, se aprecia que la supervivencia del paciente es mayor en el caso de SPK frente a KTA de donante cadáver.

Así lo reflejan diferentes estudios:

- *Tyden et al* compararon 14 pacientes con DM tipo 1 sometidos a SPK frente a 15 sometidos a KTA de donante cadáver. La supervivencia a los 10 años fue del 80% en el caso de los SPK frente al 20% de los KTA. [104].
- Un estudio retrospectivo de 18549 pacientes con DM tipo 1 sometidos a trasplante SPK, trasplante KTA de donante vivo y trasplante KTA de donante cadáver, arrojó una supervivencia a 8 años del 72% en los casos de SPK y KTA de donante vivo, frente al 55% de supervivencia en los sometidos a KTA de donante cadáver [105].
- En el año 2000, *Rayhill* comparó la supervivencia de 130 pacientes sometidos a KTA de donante vivo, 379 de SPK y 296 sometidos a KTA de donante cadáver. La supervivencia del paciente al año del trasplante era similar en los 3 grupos, pero al 5º año del trasplante descendió siendo similar en los SPK y KTA de donante vivo, 88% y 85% respectivamente, pero del 72% en los KTA de donante cadáver [106].

Estos estudios ponen de manifiesto una mayor supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante SPK frente a los KTA, al menos en los de donante cadáver. No ocurre lo mismo si se compara frente a los trasplantes KTA de donante vivo, que presenta supervivencias similares al SPK. El beneficio potencialmente superior del trasplante SPK frente al KTA de donante vivo depende generalmente del correcto funcionamiento del injerto pancreático de forma temprana. Así los pacientes receptores de un trasplante SPK con una correcta función pancreática inicial, presentan una tendencia a una mayor supervivencia que aquellos receptores de trasplante KTA de donante vivo. Según datos obtenidos del registro americano de trasplantes *Organ Procurement and transplantation network/Scientific registry of Transplant Recipient* (OPTN/SRTR), a los 72 meses la supervivencia del paciente fue similar en aquellos sometidos a SPK y los sometidos a KTA de donante vivo, con un 84% y un 80% respectivamente [107].

Estudios posteriores realizados entre 2007 y 2010 recogen una supervivencia al año, 3 y 5 años del trasplante SPK mayores, del 95-98%, 91-92% y 78-88% respectivamente [81]. Así pues, la supervivencia del paciente ha ido aumentando de forma progresiva con el paso del tiempo, a medida que han ido mejorando las técnicas quirúrgicas, la experiencia del equipo quirúrgico, los cuidados perioperatorios y las pautas de inmunosupresión.

El estudio de *Gruessner* [74] recoge los trasplantes de páncreas realizados a nivel mundial desde 2005 hasta 2014 y los divide en dos períodos de tiempo: de 2005 a 2009 y de 2010 a 2014. Compara la supervivencia del paciente al año y 5 años del trasplante entre ambos grupos, en los trasplantes SPK, PAK y PTA.

En trasplante SPK, la supervivencia del paciente al año del trasplante aumenta del 95,7% del grupo 2005-2009 al 96,3% del grupo 2010-2014. Atribuyen la mejoría en la tasa de supervivencia al año del trasplante SPK a la mejoría en las técnicas quirúrgicas y al menor número de rechazos. En el PAK, la supervivencia del paciente al año del trasplante aumenta del 96,4% del grupo 2005-2009 al 97,9% del grupo 2010-2014. Sin embargo, en el PTA, la

supervivencia del paciente al año del trasplante se mantiene estable en el 97% tanto en el periodo 2005-2009 como en 2010-2014.

La supervivencia del paciente a los 5 años del trasplante fue del 89,8%, siendo similar en los 3 tipos de trasplante de páncreas, SPK, PAK y PTA, tal y como se recoge en la Tabla 4 [74].

Tabla 4. Supervivencia del paciente tras el trasplante SPK, PAK y PTA, 2005-2009 y 2010-2014.

(Fuente: Adaptado de Gruessner AC, 2016).

	SPK			PAK			PTA		
Supervivencia del paciente (%)	2005-2009	2010-2014	p	2005-2009	2010-2014	p	2005-2009	2010-2014	p
3 meses	97,7	98,7	0,0004	98,7	99,2	0,40	98,9	99,4	0,65
6 meses	96,8	98,8		97,5	98,7		98,2	98,8	
1 año	95,7	96,3		96,4	97,9		97,5	96,3	
2 años	94,5	95,7		95,5	96,0		94,5	95,7	
3 años	93,3	94,9		93,1	94,5		93,3	94,9	
5 años	89,8	-		88,8	-		89,8	-	

Es por ello que el trasplante de páncreas, en cualquiera de sus modalidades conlleva un aumento notable en la supervivencia del paciente, de alrededor de 10 años, en comparación con aquellos que permanecen en lista de espera [108].

Si analizamos las causas de muerte del paciente, los eventos cardio y cerebro vasculares y las infecciones constituyen las principales causas de muerte en los 3 tipos de trasplante de páncreas y en ambos grupos de pacientes, 2005-2009 y 2010-2014, siendo responsables del 31% y del 24% de las muertes, respectivamente, independientemente del tiempo transcurrido tras el trasplante. En el 21% de los casos la causa de muerte fue desconocida, o no reportada. Otras causas de muerte fueron las hemorragias (6%) y las neoplasias (4%). La tasa de neoplasias fue baja en los primeros meses, pero alcanzaron el 6-9% de todas las muertes pasado el primer año postrasplante [74].

Además, el análisis multivariante de dicho estudio puso de manifiesto que una disfunción del injerto pancreático o del injerto renal, aumentaba el riesgo relativo de muerte en los 3 tipos de trasplante de páncreas. Así en un trasplante SPK, un fracaso del injerto renal aumentaba el riesgo relativo de fallecer por 18, y un fracaso del injerto pancreático, por 3. En el trasplante PTA, el fracaso del injerto pancreático aumentaba el riesgo relativo por 6 y en el PAK por 5 [74].

En cuanto a la edad, aquellos receptores de cualquier tipo de trasplante pancreático, mayores de 45 años presentan un riesgo aumentado de muerte tras el trasplante comparado con

los receptores de edades menores, entre 30-45 años. Sin embargo, la tasa de mortalidad tras el trasplante pancreático no se ve influenciada por el sexo o raza del receptor ni por el tipo de diabetes [74].

De este análisis multivariante se concluye que el factor más importante en la mortalidad del paciente es la pérdida del injerto y la consecuente vuelta al tratamiento insulínico y a la diálisis. Por ello, la medida preventiva más importante para reducir la mortalidad tras el trasplante será evitar las causas inmunológicas y fallos técnicos en la cirugía que desencadenan la pérdida del injerto ya que, a mayor supervivencia del injerto, mayor supervivencia del paciente.

6.7.2. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL

Tras un trasplante SPK, la supervivencia actual del injerto renal es del 95% al año y del 88,5% a los 3 años del trasplante, según los datos del IPTR/UNOS de 2016. Esta supervivencia del injerto renal ha aumentado ligeramente con respecto a la presentada en los trasplantes SPK realizados entre 2005-2009, que era del 93,6% y del 88,0% al año y 3 años del trasplante, respectivamente [74].

Al igual que ocurre con la supervivencia del paciente, la supervivencia del injerto renal tras el trasplante SPK es muy similar a la supervivencia del injerto renal tras el trasplante KTA de donante vivo, pero superior a la presentada por injerto renal tras el trasplante KTA de donante cadáver [109].

Las causas de esta mayor supervivencia del injerto renal tras SPK frente al KTA de donante cadáver, son varias y entre ellas hay que tener en cuenta que los pacientes candidatos a SPK, frente a los candidatos a KTA, en general son pacientes con DM tipo 1 jóvenes, a su vez se utilizan órganos de donantes más jóvenes, minimizando el tiempo de isquemia y con el empleo de inmunosupresores como terapia de inducción. Además, hay que considerar los efectos beneficiosos de un estado de euglucemia mantenido en el tiempo, en aquellos pacientes con una buena función del injerto pancreático. Por tanto, la supervivencia del injerto renal está también condicionada por la supervivencia del injerto pancreático.

Así lo pusieron de manifiesto diferentes estudios a corto y a largo plazo. En el estudio de *Weiss* de 2009 se vio que los injertos renales en pacientes SPK con injerto pancreático funcionante presentaban mayor supervivencia al año del trasplante frente a los injertos renales de trasplante KTA de donante vivo o cadáver. Sin embargo, aquellos pacientes trasplantados SPK con un fallo del injerto pancreático, presentaban mayor probabilidad de fracaso del injerto renal y mayor mortalidad [110]. Igualmente, *Morath* en 2010 [111] demostró que, a los 10 años del trasplante, los injertos renales en un SPK eran menos propensos a presentar un deterioro de su función frente a los injertos renales de los trasplantes KTA de donante cadáver.

Además de con el correcto funcionamiento del injerto pancreático, la supervivencia del injerto renal tras un trasplante SPK está en relación con el momento en el que se realice el trasplante. Así cuando el trasplante se realiza de forma preferente antes de que el paciente entre

en diálisis, aumenta la supervivencia del injerto renal en comparación con aquellos trasplantes SPK realizados cuando el paciente ya se dializa, aumentando también la supervivencia del paciente [112][113].

6.7.3. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO PANCREÁTICO

La supervivencia del injerto pancreático tras un trasplante SPK, PAK o PTA, también ha ido aumentando de forma progresiva con el paso del tiempo con la mejoría de las técnicas quirúrgicas y de las pautas de inmunosupresión. Así según los datos del IPTR/UNOS [74], la supervivencia del injerto pancreático en un trasplante SPK realizado entre los años 2010-2014 era del 89,1% al año y del 82,2% a los 3 años, frente a los realizados entre los años 2005-2009, donde la supervivencia era del 85,4% y 79,4% respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Sin embargo, en el trasplante SPK la supervivencia del injerto pancreático al año y 3 años postrasplante es, en general, algo menor (89,1% y 82,2% respectivamente) que la del injerto renal (95,5% y 88,5% respectivamente), teniendo en cuenta los datos del IPTR, probablemente en relación con la mayor experiencia y avances en el trasplante renal.

En el registro IPTR, se realizó un análisis multivariante sobre la función global de los injertos pancreáticos y renal en el trasplante SPK que evidenció una mejoría progresiva en la supervivencia de ambos injertos. En los pacientes jóvenes se encontró un mayor riesgo de pérdida de ambos injertos, especialmente en aquellos menores de 30 años, con un riesgo relativo para la pérdida de injerto pancreático del 1,26 y del 1,86 para el renal con respecto a los mayores de 30 años. El sexo masculino, la derivación entérica del drenaje pancreático y el realizar el trasplante SPK en un centro con experiencia, definido como aquellos que realizan más de 10 trasplantes al año durante 5 años, se relacionaron con mejores supervivencias de ambos injertos. La pauta inmunosupresora con la combinación de tacrólimus y MMF, o con sirólimus fueron las más utilizadas. Sin embargo, el empleo de protocolos inmunosupresores sin corticoides no mejoró la supervivencia del injerto pancreático e incluso se relacionó con mayor riesgo de pérdida del injerto renal.

La mejora de los resultados del trasplante de páncreas ha sido a expensas del descenso de la incidencia de complicaciones técnicas, así como de la menor tasa de rechazo. No obstante, ambas siguen siendo las principales causas de pérdida de injerto pancreático.

Si analizamos las causas de pérdida del injerto pancreático en función del tiempo de evolución tras el trasplante, se aprecia que, dentro de los 3 primeros meses postrasplante, la principal causa de pérdida del injerto pancreático, en los 3 tipos de trasplante, son los fallos/complicaciones en la técnica quirúrgica. Entre los 3 y los 12 meses postrasplante, la muerte del paciente con un injerto pancreático normofuncionante es la principal causa de pérdida del injerto en el trasplante SPK, mientras que en los trasplantes PAK y PTA, lo son los rechazos

agudos del injerto pancreático. A partir del año del trasplante, la causa más frecuente de pérdida del injerto en el trasplante SPK sigue siendo la muerte del paciente, con hasta un 40% de todas las causas. Si no se contabilizase la muerte del paciente como una pérdida del injerto pancreático, la supervivencia del injerto aumentaría al 88,3% al año y al 83,4% a los 3 años del trasplante SPK. En los trasplantes PAK y PTA, a partir del año la principal causa de pérdida del injerto pasa a ser el rechazo crónico del mismo. La recurrencia de la diabetes o la aparición de neoplasias secundarias a la inmunosupresión, suponen un pequeño porcentaje dentro de las causas de pérdida del injerto pancreático [74].

6.7.4. EFECTOS METABÓLICOS Y SOBRE LAS COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DM

Además de aumentar potencialmente la supervivencia del paciente, disminuyendo la mortalidad, el trasplante de páncreas disminuye la morbilidad, mejorando diferentes parámetros como el metabolismo de la glucosa o de los lípidos, con las consecuentes mejorías a nivel de las complicaciones crónicas de la DM, tales como la nefropatía, retinopatía, y también a nivel de la arterioesclerosis, fertilidad y calidad de vida.

- METABOLISMO DE LA GLUCOSA

El éxito del trasplante de páncreas se define por la restauración de la normoglicemia sin necesidad de insulina exógena. Así, tras el trasplante de páncreas se obtienen niveles plasmáticos de glucemia, tanto basales como postprandiales normales y adecuados, que permiten que el paciente abandone el tratamiento con insulina.

A las pocas semanas del trasplante los niveles de HbA1c alcanzan valores similares a los pacientes sin diabetes [114]. Además, cuando el injerto pancreático es funcionante, se produce una hiperinsulinización: un aumento de los niveles basales y postestimulo de insulina en relación con el drenaje venoso sistémico, que evita el paso hepático, encargado en circunstancias normales de eliminar entre el 50-90% de la insulina producida [115]. Por ello la hipoglucemia se ha descrito como complicación del trasplante, si bien, suele ser moderada [100].

El trasplante de páncreas también mejora la contrarregulación de la glucosa tras una hipoglucemia. Muchos pacientes con diabetes de larga evolución presentan un contrarregulación anormal de la glucosa debido a una disminución en la respuesta del glucagón y epinefrina. Tras el trasplante, mejoran la respuesta del glucagón y epinefrina tras una hipoglucemia. Además, la sintomatología de la hipoglucemia y su reconocimiento por parte del enfermo, ocurre incluso con cifras mayores de glucemia [101]. Es por ello que el trasplante consigue un control más fisiológico de la insulina y de la glucemia, y es capaz de mantenerlo durante más de 20 años tras el trasplante, tal y como ponen de manifiesto diferentes estudios [116], [117], [118]. Así se publicaron los resultados de la misma serie de pacientes del Hospital Clínic, a los 15 años del trasplante, no apreciándose cambios en cuanto al nivel de glucemia basal ni de HbA1c, pero sí una disminución en la insulinemia basal [119].

Esta normoglucemia alcanzada con el trasplante de páncreas es capaz de estabilizar las lesiones de retinopatía o incluso de mejorarlas si no son muy avanzadas, mejorar la neuropatía y prevenir el desarrollo de nefropatía en el injerto renal, tal y como se comentará en apartados posteriores.

NEFROPATÍA DIABÉTICA

Tal y como se ha comentado, la nefropatía diabética es la consecuencia, a largo plazo, de las alteraciones metabólicas de la diabetes sobre el glomérulo, donde produce una expansión mesangial y un engrosamiento de la membrana basal glomerular, membrana basal tubular e intersticio. Estas alteraciones serán más graves y tempranas cuanto peor sea el control glucémico del paciente con DM. Se ha observado que los riñones de donantes sin diabetes, cuando se trasplantan en pacientes con DM, acaban desarrollando las lesiones de la nefropatía diabética [120].

El trasplante de páncreas al normalizar el metabolismo de la glucosa puede prevenir, detener e incluso revertir las alteraciones renales producidas por la diabetes.

Así un trasplante PTA puede revertir, a largo plazo, las lesiones incipientes de nefropatía diabética tal y como se demostró en el estudio de *Fioretto* de 1993 [121]. En él, se incluyeron 13 pacientes con DM tipo 1 sometidos a PTA. En el momento del trasplante, todos presentaban aclaramientos de creatinina normales, pero 9 tenían microalbuminuria y 4 de ellos macroalbuminuria. Se examinó la función renal y los cambios histológicos en los riñones propios a los 5 y 10 años del trasplante PTA comparándolos con un grupo de pacientes con DM tipo 1 tratados con una pauta convencional de insulina. A los 5 años, se apreció que los pacientes trasplantados de PTA presentaban menor filtrado glomerular, probablemente en relación con la inmunosupresión utilizada entonces, la ciclosporina, pero a su vez presentaban cambios histológicos de mejoría o estabilidad de la nefropatía diabética en comparación con el grupo control. A los 10 años del trasplante, 8 de los 13 pacientes presentaban una reversión de la nefropatía diabética, apreciándose un adelgazamiento de la membrana basal glomerular, siendo ésta de 404nm en comparación con los 594nm iniciales [121].

El trasplante PTA además de disminuir el grosor de la membrana basal glomerular y tubular a largo plazo, también es capaz de disminuir la proteinuria, hecho que se hace patente ya al año del trasplante, de forma más precoz que los cambios histológicos [122].

Estos beneficios estructurales a nivel renal de la normoglucemia, también se han descrito en los injertos renales, tras un trasplante SPK. Así lo puso de manifiesto un estudio más reciente [123], realizado en 42 pacientes con DM tipo 1, sometidos a trasplante KTA (n=17) y a SPK (n=25). Tras una media de seguimiento de 10 años, los injertos renales del SPK presentaban una membrana glomerular menos engrosada que los del KTA, con un espesor de 281nm frente a 369nm.

Por todo ello, la normoglucemia conseguida tras el trasplante pancreático repercute

sobre la mejoría de la función renal y sobre el aumento de la supervivencia del injerto renal, en presencia de un injerto pancreático funcionante.

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética es una complicación frecuente en los pacientes con DM tipo 1 con enfermedad renal crónica [124], si bien, también existe un componente de neuropatía de origen urémico.

El trasplante de páncreas no sólo es capaz de detener la progresión de la neuropatía sino también de mejorar sensiblemente la función neurológica incluso en estados avanzados de deterioro neurológico [73].

Inicialmente, a los 6 meses del trasplante se produce una recuperación de la velocidad de conducción nerviosa, que puede verse favorecida por el uso de nifedipino, un menor IMC y mayor compatibilidad en el HLA [125] así como a la mejoría de la neuropatía de origen urémico [126]. Otros estudios han demostrado, mediante el empleo de técnicas con alta sensibilidad como es la microscopía confocal, cambios morfológicos en las fibras nerviosas, tales como aumento de densidad y longitud de la fibra nerviosa a los 12 meses del trasplante SPK en comparación con su situación basal [127].

Sin embargo, también se aprecian cambios clínicos más a largo plazo. Un estudio comparó la evolución de la neuropatía en 115 pacientes con DM tipo 1 sometidos a trasplante SPK con injerto pancreático funcionante frente a pacientes con trasplante KTA o SPK con pérdida del injerto pancreático. Se realizó una exploración neurológica completa midiendo las velocidades de conducción sensitivo-motora y se realizaron test de neuropatía autonómica. Se apreció una mejoría de la función motora, sensitiva y autonómica en el 60, 50 y 30-45% respectivamente, en los pacientes con SPK con injerto pancreático funcionante a los 10 años del trasplante [128].

Los cambios tras el trasplante de páncreas no sólo se aprecian a nivel de neuropatía sensitivo-motora, sino también a nivel de neuropatía autonómica, que en los pacientes con DM se asocia a una mortalidad aumentada. Estudios preliminares notan mejoría en las funciones gástrica, rectal y vesical, y mejoría en la respuesta vasomotora con respecto a la situación basal de los pacientes con DM. Así, en la neuropatía autonómica, a pesar de los pocos cambios objetivos, se ha detectado gran mejoría de la sintomatología, como la mejoría del vaciamiento gástrico en el 52% de los trasplantados SPK frente al 42% de los trasplantados KTA [129]. Estos cambios son mayores cuanto mayor es el tiempo de evolución post-trasplante y, obviamente, cuanto mejor sea el funcionamiento del injerto pancreático.

RETINOPATÍA DIABÉTICA

La retinopatía diabética es una complicación microvascular frecuente de la diabetes y está presente en el 80% de los pacientes con DM tipo 1 en el momento del trasplante de páncreas

[130], muchos de los cuales han sido tratados mediante fotocoagulación. Por ello, la mejoría de la retinopatía diabética tras el trasplante de páncreas no está clara, debido a la lesión irreversible producida por la enfermedad y el tratamiento.

Algunos estudios no han encontrado beneficios en términos de detener o revertir la progresión de la retinopatía diabética [131] mientras que otros señalan la estabilización o puntualmente una mejoría de la misma [132]. Probablemente la diferencia entre ambos estudios resida en los diferentes métodos empleados para clasificar la retinopatía diabética.

No obstante, estudios más recientes han demostrado que la retinopatía diabética tiende a estabilizarse a partir del año del trasplante. Así el estudio de *Giannarelli* [133] realizado en pacientes sometidos a trasplante SPK demostró que, a los 17 meses pos-trasplante, el 79% de los pacientes presentaban una estabilización de la retinopatía y un 10% presentó una progresión de la misma, en comparación con el grupo control, no trasplantados, en los cuales el 49% presentaba una progresión de la retinopatía diabética.

Por tanto, aunque es difícil conseguir que las lesiones de la retinopatía diabética reviertan tras el trasplante, al menos sí se consigue una estabilización de las mismas impidiendo que empeoren.

METABOLISMO LIPÍDICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular silente está presente en más del 80% de los candidatos a trasplante SPK o KTA mayores de 45 años, y en más del 30% de los menores de 34 años, siendo la responsable de más de la mitad de las muertes de receptores de trasplante de páncreas [108]. De ahí la importancia en la identificación de la enfermedad coronaria en los candidatos a trasplante de páncreas.

Tras el trasplante de páncreas, los pacientes presentan niveles significativamente más bajos de triglicéridos, colesterol LDL, homocisteína y factor de von Willebrand, menor engrosamiento de la capa íntima-media de la arteria braquial y niveles más elevados de colesterol HDL [134], en comparación con los receptores de trasplante KTA. Ello conlleva una reducción en la dosis y en el número de fármacos necesarios para conseguir un perfil lipídico acorde a las recomendaciones de la ADA [1].

Tras el trasplante, también se ha descrito una mejoría de las cifras de presión arterial, con descensos de 23mmHg en la sistólica y de 17mmHg en la diastólica [135]. Esto ha reducido la incidencia de la HTA en el postrasplante: mientras en el pretrasplante la incidencia de HTA oscilaba en torno al 88-100% según las series, tras el trasplante, la incidencia de la HTA se reduce al 22-49%, con un seguimiento medio de 5 años. Como consecuencia se reduce también el número de pacientes que precisan tratamiento antihipertensivo y el número de fármacos hipotensores empleados: pasando de emplear de 2 a 4 fármacos en el pretrasplante a necesitar sólo 1 fármaco tras el trasplante [135].

El descenso en las cifras de tensión arterial y la mejoría del perfil lipídico logradas tras el trasplante de páncreas podrían redundar en la reducción de las complicaciones cardiovasculares, aunque el estudio del efecto del trasplante de páncreas en las complicaciones arterioescleróticas ha sido escaso. Así se evidenció en un estudio en el que, el 38% de los pacientes trasplantados SPK con un injerto pancreático funcional presentaron una regresión de la enfermedad arterioesclerótica coronaria, en comparación con aquellos con un injerto pancreático no funcional [136]. De esta forma se ha visto que la incidencia de infarto agudo de miocardio es significativamente menor en pacientes trasplantados de SPK, 2,4%, frente a los sometidos a trasplante KTA, 17,6% [103].

También se ha visto una mejoría significativa en la fracción de eyección y menor disfunción diastólica en los pacientes trasplantados SPK frente a los KTA. Por el contrario, la enfermedad carotídea parece progresar a pesar del trasplante de páncreas, aunque los accidentes cerebrovasculares no parecen aumentar [136].

EFFECTOS SOBRE LA FERTILIDAD

La evidencia de la que se dispone acerca del efecto del trasplante de páncreas en la fertilidad es escasa. El IPTR recoge el número y evolución de las gestaciones en la población trasplantada que, hasta la actualidad, han sido de 47 gestaciones en 34 pacientes receptoras de trasplante SPK, con un total de 38 recién nacidos vivos. Durante la gestación se observó un excelente control metabólico en todas las gestantes, pero en 3 de ellas se produjeron, como efectos adversos, la pérdida del injerto renal, en otra la pérdida del injerto pancreático y en otra una aceleración de la retinopatía diabética [81].

6.7.5 CALIDAD DE VIDA

Uno de los principales beneficios del trasplante de páncreas junto con el descenso de la mortalidad, es la mejoría en la calidad de vida, derivada del abandono de la insulina y de la diálisis.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1948 definió la salud como el completo bienestar físico, mental y social y no sólo la ausencia de enfermedad. Sin embargo, este concepto de salud ha ido variando con el paso de los años, apareciendo el concepto de calidad de vida para la evaluación de la salud.

Las expectativas de salud, el soporte social, la autoestima y la habilidad para competir con limitaciones y discapacidad, pueden afectar la calidad de vida, por lo que ésta debe evaluarse teniendo en cuenta estos elementos subjetivos. Por ello, se requiere de métodos específicos de medición de la calidad de vida. Existen cuestionarios validados para evaluar la calidad de vida, en los cuales se analizan 3 apartados fundamentales: aspectos físicos, aspectos mentales y emocionales y aspectos sociales. Algunos de estos cuestionarios validados son: el *Diabetes Quality of Life Questionnaire* versión en español (EsDQL), el *Gastrointestinal Quality of Life Index*

(GIQLI) o el EuroQol-5D.

Estos cuestionarios han sido utilizados en varios estudios prospectivos que, comparando las puntuaciones antes y después del trasplante, han demostrado una mejoría en todos los parámetros evaluados y en general, en la calidad de vida global del paciente [137]. Los beneficios se caracterizan por: reincorporación a una vida “normal” y autopercepción de normalidad, percepción de buena salud y sensación de control de su vida, y menores restricciones con aumento de capacidades con sensación de independencia [138].

No obstante, para maximizar los efectos beneficiosos globales se recomienda la elección de protocolos de inmunosupresión que tengan menos efectos secundarios que por ejemplo los corticoides o los anticalcineurínicos. La disminución de la dosis, su retirada o su cambio por otros podría mejorar la calidad de vida del paciente.

6.8. COMPLICACIONES

El trasplante de páncreas es el único tratamiento capaz de restaurar la normoglucemia en pacientes con diabetes mellitus. Los beneficios logrados por el trasplante de páncreas son numerosos, tal y como se ha señalado previamente. Sin embargo, no es una técnica exenta de riesgos y también tiene sus complicaciones.

Estas complicaciones son más graves en el primer año postrasplante y generalmente están en relación con la cirugía o con la inmunosupresión. Además, son las responsables del aumento de la morbi-mortalidad en el trasplante de páncreas: aumento de la estancia hospitalaria, aumento del número de reingresos durante el primer año, ...

A continuación, se relatan las principales complicaciones:

6.8.1. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

En los últimos años, el avance en el tratamiento inmunosupresor ha supuesto un descenso en las complicaciones postoperatorias, una mejoría en la técnica quirúrgica y en definitiva una mayor supervivencia del injerto y del paciente. Sin embargo, el fracaso técnico sigue jugando un papel importante en los resultados y expresa los problemas derivados de este tipo de cirugía.

El fracaso técnico se define como la pérdida temprana del injerto debida a factores quirúrgicos y no relacionados con problemas inmunológicos. Es el responsable de la mayoría de las pérdidas de los órganos trasplantados durante el primer año. A pesar de ello, el número de complicaciones quirúrgicas se ha reducido en los últimos años y con ello el fracaso técnico [139].

Tal y como se recoge en el IPTR, si se comparan los trasplantes realizados entre 2005-2009 y 2010-2014, la incidencia de complicaciones postoperatorias ha disminuido de forma significativa. Estas diferencias son más marcadas y estadísticamente significativas en el caso del trasplante SPK, en comparación con los trasplantes PAK y PTA [74]. Esta diferencia entre el trasplante SPK frente a los PAK y PTA probablemente se deba a una clasificación errónea de los rechazos agudos tempranos como fallo técnico. Además, hay que destacar una menor tasa de complicaciones quirúrgicas en el caso del injerto renal en el trasplante SPK, probablemente en relación con la mayor experiencia en el trasplante renal respecto al pancreático.

Las complicaciones quirúrgicas más frecuentes tras el trasplante de páncreas son la trombosis del injerto, la infección quirúrgica abdominal, pancreatitis, dehiscencia de la anastomosis y el sangrado. Dentro de ellas, la trombosis del injerto es la principal causa de complicaciones quirúrgicas en los 3 tipos de trasplante de páncreas (ver Tabla 5). Sin embargo, su incidencia también ha disminuido en los trasplantes realizados en 2010-2014 con respecto a los de 2005-2009, pero estas diferencias sólo son estadísticamente significativas en el trasplante SPK.

Lo mismo ocurre en la incidencia de pancreatitis e infección quirúrgica abdominal. Sin embargo, la incidencia de pérdida del injerto por dehiscencia de la anastomosis y sangrado permanece estable en el tiempo y en las 3 categorías por igual.

En nuestro país, el Grupo Español de Trasplante de Páncreas ha obtenido resultados similares en cuanto a la frecuencia de trombosis (7%), pero presentó una mayor prevalencia de sangrado (12%) y de infección (12%) con respecto a los referidos por el IPTR. Si bien, hay que considerar que se evaluó la prevalencia de las complicaciones quirúrgicas en los trasplantes realizados entre 2008 y 2013 y, por tanto, no son del todo comparables con los del registro IPRT [140]. A continuación, se describen de forma individual cada una de las complicaciones quirúrgicas.

Tabla 5. Principales causas de fracaso técnico en el trasplante de páncreas: SPK, PAK Y PTA, 2005-2009 y 2010-2014.

(Fuente: Modificado de: Gruessner AC, 2016).

	SPK			PAK			PTA		
	2005-2009	2010-2014	p	2005-2009	2010-2014	p	2005-2009	2010-2014	p
Tasa de fracaso técnico	7,4	5,4	0,0003	10,9	7,1	0,03	9,1	5,9	0,08
Trombosis del injerto (%)	5,5	4,1	0,002	8,5	6,4	0,18	7,1	5,0	0,23
Infección (%)	0,6	0,5	0,58	1,1	0,5	0,27	0,4	0,3	0,68
Pancreatitis (%)	0,5	0,2	0,04	0,5	0,2	0,47	0,7	0,3	0,47
Dehiscencia de la anastomosis (%)	0,5	0,4	0,69	0,4	0,0	0,17	0,4	0,0	0,20
Sangrado (%)	0,2	0,2	0,93	0,2	0,0	0,35	0,4	0,3	0,68
Daños durante el procedimiento (%)	0,1	0,1	0,97	0,1	0,0	0,49	0,0	0,0	-

TROMBOSIS DEL INJERTO

La trombosis del injerto sigue siendo la complicación más grave y más frecuente en los 3 tipos de trasplante de páncreas, con una prevalencia del 7% aproximadamente [74]. Representa el 70% de las complicaciones quirúrgicas y conlleva, en la mayoría de los casos, la pérdida del injerto trasplantado. Por ello, es el principal motivo de relaparotomía y retirada del injerto [139].

Predominan ligeramente las trombosis venosas sobre las arteriales (1,4:1) y suelen producirse de forma precoz durante la primera semana del trasplante, siendo poco frecuentes las trombosis tardías, que se relacionan más con el rechazo crónico [141].

La etiología es multifactorial, interviniendo diversos factores como los problemas en la anastomosis [142], el éstasis a nivel de los vasos esplénicos, el daño endotelial por las lesiones de isquemia/reperfusión y el estado de hipercoagulabilidad [143]. Otros factores que también influyen en la formación de la trombosis son [74], [140]:

- Factores relacionados con el donante: edad mayor de 50 años, inestabilidad hemodinámica o muerte de origen cardiovascular.
- Factores relacionados con la extracción: agresión mecánica, excesivo aporte y presión del líquido de preservación, tiempo de preservación prolongado y el inadecuado vaciamiento de la sangre.
- Factores relacionados con el receptor: trasplantes solitarios, diálisis peritoneal, drenaje entérico, el rechazo celular, pancreatitis del injerto, los síndromes de trombofilia y la obesidad. Hay que destacar que los pacientes obesos tienen un 53% más de riesgo relativo de presentar una trombosis que aquellos pacientes en normopeso.

- Técnica quirúrgica: los trasplantes SPK con derivación entérica presentan más riesgo de trombosis que aquellos con una derivación vesical.
- Centro: aquellos trasplantes realizados en centros con mayor experiencia presentan menos tasa de trombosis del injerto con respecto a centros con menor experiencia, si bien estas diferencias sólo son estadísticamente significativas en el caso de los trasplantes solitarios: PTA y PAK.

La trombosis vascular del injerto pancreático suele ocurrir la primera semana postrasplante y el diagnóstico es clínico, cursando con dolor en la región del injerto, habitualmente fosa ilíaca derecha, hiperglucemia, aumento de los requerimientos de insulina, hemoperitoneo, trombopenia y leucocitosis. En los casos de trasplantes con derivación vesical, se puede apreciar también hematuria y descenso rápido de la amilasa en orina [141]. El diagnóstico de confirmación viene dado por la realización de ecografía Doppler color y gammagrafía de perfusión o angio-tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), que pondrán de manifiesto la ausencia de flujo arterial o venoso.

El tratamiento habitual cuando aparece una trombosis masiva del injerto es la transplantectomía, con la retirada del injerto. El retrasplante precoz en estos casos ha mostrado buenos resultados siempre que no exista infección abdominal [144]. En los casos de trombosis parciales, se pueden plantear otras opciones terapéuticas menos agresivas como la trombectomía o la pancreatectomía distal, convirtiendo al injerto pancreático completo en parcial, pero tienen un éxito limitado [142].

La profilaxis empleada como prevención de la trombosis del injerto en la mayoría de los centros españoles es la heparina de bajo peso molecular a dosis de 40mg/día, aunque también es frecuente el empleo del ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario. Sin embargo, algunos grupos internacionales con excelentes resultados, no emplean los anticoagulantes para evitar las complicaciones hemorrágicas en el postoperatorio inmediato [140].

INFECCIONES ABDOMINALES QUIRÚRGICAS

Las infecciones abdominales que aparecen después del trasplante de páncreas son en un 70% infecciones intraabdominales, y en el 30% superficiales de la herida [145].

Las infecciones intraabdominales son una complicación grave que reduce de forma significativa la supervivencia del injerto y del paciente: suponen la causa más frecuente de mortalidad durante el primer año postrasplante. A pesar de su gravedad, son poco frecuentes, apareciendo únicamente en un 0,5% de los trasplantes de páncreas, independientemente del tipo de trasplante [74].

Los factores que contribuyen al desarrollo de la infección intraabdominal son: la pancreatitis del injerto, la translocación bacteriana desde el duodeno donante, las dehiscencias anastomóticas y la necrosis del injerto. También se relacionan con la edad avanzada de donante

y receptor, el retrasplante, la diálisis peritoneal, el tiempo de isquemia fría, período en lista de espera prolongado y tipo de inmunosupresión [140].

Estas infecciones intraabdominales suelen ocurrir en los 3 primeros meses postrasplante, correspondiendo en el 50% de los casos a un absceso, con un cuadro clínico de molestias abdominales, fiebre, leucocitosis y sepsis, y en el otro 50% a un cuadro de peritonitis, manifestado clínicamente como dolor y distensión abdominal, defensa e íleo paralítico. Cuando ello ocurre, la prueba de elección es una TC con contraste.

El tratamiento puede ser inicialmente conservador con antibioterapia o con drenaje del absceso mediante radiología intervencionista, que resuelve el 80% de los abscesos. Si fracasa, se debe reintervenir al paciente y en caso de que la peritonitis sea generalizada y peligre la vida del paciente, se debe realizar una transplantectomía.

PANCREATITIS DEL INJERTO

Tras el trasplante de páncreas, un cierto grado de pancreatitis edematosa va a estar presente en casi todos los injertos en las 72 primeras horas, como respuesta inflamatoria aguda, debido al propio síndrome de isquemia-reperfusión, y que suele ser silente en la mayoría de los casos.

Por el contrario, la pancreatitis precoz del injerto (PAI) precoz se define como un estado de hiperamilasemia *persistente* tras el trasplante, y suele asociar una peripancreatitis, con formación de líquido rico en amilasa y lipasa alrededor del injerto. La PAI en los primeros 3 meses se produce en un 35-38% de los casos [146].

Estas PAI pueden complicarse con la formación de absceso pancreático, necrosis, infección peripancreática, colecciones agudas líquidas estériles o pseudoquistes. En los casos de pancreatitis grave que asocia necrosis pancreática, puede generarse un compromiso de la microcirculación con alto riesgo de trombosis vascular y, por tanto, de pérdida del injerto. A diferencia de lo que ocurre con la pancreatitis del páncreas nativo, que se rige por la clasificación de Atlanta, no existe una clasificación de la pancreatitis del injerto en función de la gravedad.

Los factores de riesgo involucrados hacen referencia al donante, tales como edad, obesidad, maniobras de reanimación cardiopulmonar prolongadas, requerimientos importantes de inotrópicos, síndrome de isquemia/reperfusión y periodos prolongados de isquemia caliente; y también relacionados con el receptor: manejo inadecuado del injerto, revascularización acelerada, mal vaciamiento de la papila, ... [140].

El diagnóstico suele ser clínico: fiebre, dolor abdominal en la zona del injerto, defensa abdominal; analítico: hiperamilasemia en sangre y en líquido peritoneal; y por técnicas de imagen, como la TC, que demuestren un engrosamiento y edema del páncreas.

El tratamiento es conservador, con antibioterapia, sueroterapia, colocación de sonda nasogástrica y dieta absoluta. Solo en aquellos casos en los que no remita con tratamiento conservador, será necesario realizar una desbridación quirúrgica.

FÍSTULAS PANCREÁTICAS

Las fístulas pancreáticas son complicaciones postquirúrgicas del trasplante de páncreas muy poco frecuentes, con una prevalencia aproximada del 0,5% en los 3 tipos de trasplante [74].

Se relaciona con problemas técnicos, fundamentalmente con perforaciones duodenales o dehiscencias de sutura. De hecho, las fístulas precoces se originan siempre en las anastomosis duodenovesicales o duodenoeyeyunales, mientras que las tardías, originadas después de las 4 semanas, se originan en los muñones de cierre duodenal o bien úlceras duodenales focales.

Al igual que en el caso de las pancreatitis, el tratamiento es conservador, con reposo digestivo y medicación reductora de la secreción exocrina, y en caso de persistencia, tratamiento quirúrgico. De forma excepcional, suelen precisar transplantectomía.

HEMORRAGIAS

El sangrado abdominal tras el trasplante de páncreas supone una de las causas más frecuentes de reintervención (4-8%), aunque afortunadamente su repercusión sobre la pérdida del injerto es mínima, ya que se pierden menos del 0,3% de los injertos [147].

Su origen suele estar en alguna de las suturas vasculares o en algún vaso peripancreático, aunque en ocasiones no se identifica el vaso. También guarda relación con la alteración de los mecanismos de coagulación del receptor, bien sea por un tiempo de implante largo con irregular manejo de los hemoderivados y factores de la coagulación, o bien porque se haya usado anticoagulación para la profilaxis de fenómenos trombóticos.

RECHAZO DEL INJERTO

El rechazo del injerto ocurre por el reconocimiento específico por parte del sistema inmune del receptor, de diferencias antigénicas entre el receptor y el injerto del donante.

Existen 2 tipos de inmunidad, la innata que produce una respuesta rápida por vía humoral, con anticuerpos y complemento, y celular, con células, neutrófilos y macrófagos; y la adquirida, que produce una respuesta mucho más específica donde están involucrados los receptores de las células T extrañas y los receptores de célula B.

La inmunobiología del rechazo del injerto pancreático es similar a la de otros trasplantes, y la respuesta inmune engloba 6 fases que se inician con la agresión quirúrgica, que produce una pancreatitis del injerto, caracterizada por un infiltrado inflamatorio con neutrófilos y macrófagos, seguida de la presentación de antígenos, activación de células T y generación de la inmunidad celular o humoral, que finaliza con la infiltración y destrucción del injerto.

En función de en qué momento se produzca el rechazo hablaremos de rechazo hiperagudo, agudo o crónico.

- El rechazo hiperagudo tiene lugar en el plazo de minutos a horas. Es irreversible y está mediado por anticuerpos y complemento, siendo los linfocitos B las células efectoras, que generan un daño vascular difuso que termina dando lugar a necrosis fibrinoide, trombosis y necrosis del injerto.
- El rechazo agudo, que es frecuentemente reversible, es una reacción mediada por células, siendo los linfocitos T (células *Natural Killers* y linfocitos T citotóxicos), monocitos y granulocitos. El mecanismo citotóxico final es el aumento de la apoptosis celular. Al contrario de lo que ocurre en la diabetes autoinmune, en el rechazo agudo pancreático la lesión se concentra en la parte acinar, no en los islotes, por lo que la pérdida del control glucémico ocurre tardíamente en el curso de la destrucción del injerto. Los criterios de Banff son los que se han utilizado clásicamente para clasificar el grado de severidad del rechazo. En el rechazo agudo se diferencian 3 grados de severidad [148]:
 - Grado I, rechazo agudo leve: cuando existe una inflamación septal y periseptal. A nivel de los acinos pancreáticos solo se produce una inflamación focal, con menos de 2 focos por lóbulo.
 - Grado II, rechazo agudo moderado: existe una inflamación de los acinos pancreáticos multifocal, con ≥ 3 focos por lóbulo y mínima arteritis.
 - Grado III, rechazo agudo severo: caracterizado por una inflamación extensa y masiva de los acinos con necrosis celular y/o moderada o severa arteritis y/o inflamación transmural con arteritis necrotizante.
- El rechazo crónico: está mediado por mecanismos humorales y celulares en los que los macrófagos son el tipo celular efector esencial. Inicialmente se produce un daño al injerto por una respuesta inmune mediada por anticuerpos y posteriormente aparece el daño mediado por células, inicialmente las células T y más tarde los macrófagos. La matriz extracelular se estruye por las proteasas inflamatorias, mientras que los fibroblastos forman una cicatriz que da lugar a una proliferación fibrosa de la íntima, que acaba produciendo un estrechamiento luminal y como consecuencia, isquemia y fibrosis del páncreas.

La incidencia del rechazo pancreático ha ido variando con el paso de los años y con el cambio de pautas inmunosupresoras. Así en la época de la ciclosporina, las tasas de rechazo del injerto pancreático al año del trasplante eran del 61% en el trasplante SPK, 75% en el PAK y 96% en el PTA [74], [149].

Actualmente con el uso generalizado de tacrólimus y MMF, ha disminuido mucho la incidencia del rechazo. El IPTR señala que la incidencia de rechazo del injerto pancreático ha disminuido si se compara los trasplantes realizados entre 2005-2009 y 2010-2014, especialmente en el caso del trasplante SPK y PAK, de forma que, en la actualidad, las tasas de rechazo del injerto pancreático al año del trasplante son del 1,2% en el trasplante SPK, 4,0% en el trasplante PAK y 4,7% en el PTA. A los 3 años del trasplante, la incidencia del rechazo aumenta discretamente hasta los 4,3%, 8,4% y 17,9% en los trasplantes SPK, PAK y PTA,

respectivamente. A pesar de ello, las tasas de rechazo del injerto pancreático en el trasplante SPK son mucho mayores que las tasas de rechazo del injerto renal, que son del 0,6% y del 3%, al año y 3 años del trasplante, respectivamente [74].

En el análisis multivariante realizado por el IPTR se ha visto que son factores de riesgo para presentar un rechazo pancreático, la edad avanzada en el donante y la edad joven, por debajo de los 30 años en el receptor; mientras que el realizar una derivación entérica y utilizar protocolos de inmunosupresión con tacrólimus y MMF son factores que disminuyen el riesgo de rechazo. Por el contrario, el sexo del receptor y la causa de muerte del donante no guardan relación con el riesgo de desarrollar un rechazo [74].

Cuando se produce un rechazo, la mayoría de los pacientes van a estar asintomáticos, ya que los síntomas clínicos que produce son muy vagos. Tan sólo en 5-20% van a presentar dolor en la zona del injerto, que obliga al diagnóstico diferencial con la pancreatitis y, en los casos más graves, se acompaña también de fiebre. Es por ello por lo que el diagnóstico se debe establecer con criterios de laboratorio y anatomopatológicos.

El diagnóstico de laboratorio utiliza marcadores exocrinos y endocrinos de rechazo, medidos en sangre, en el caso de derivación vesical o entérica, y en orina, sólo en el caso de la derivación vesical.

- MARCADORES EXOCRINOS:

- En orina:

- Actividad de amilasa en orina: su medición es de gran utilidad para monitorizar la función exocrina del injerto pancreático en los casos de derivación vesical. La mayoría de los pacientes con derivación duodeno-vesical tienen niveles de amilasuria entre 1000-6000U/hora. Los niveles basales regulares se obtienen al cabo de varios días o semanas tras el trasplante. Un descenso por debajo de estos niveles constituye un marcador de rechazo, aunque no es específico, ya que una trombosis del injerto, una pancreatitis y una obstrucción del conducto pancreático también pueden producir un descenso de la amilasa en orina. Es por ello que algunos autores señalan que es necesario un descenso en el 50% de estos niveles para ser considerado un rechazo, mientras que otros consideran suficiente un descenso por debajo del 25% [150].
 - pH urinario: cuando se realiza una derivación vesical, se produce una pérdida de bicarbonato por la orina, con la consecuente acidosis metabólica en sangre y alcalosis en orina. De esta forma, el pH de la orina tras una derivación vesical es de $7,8 \pm 0,1$, frente al pH de la orina tras una derivación entérica, que es de $6,1 \pm 0,3$ [151]. Un descenso en el pH de la orina tras una derivación vesical hace sospechar un rechazo pancreático.

- En sangre: la determinación de las enzimas pancreáticas amilasa y lipasa séricas es de utilidad en el diagnóstico del rechazo del injerto pancreático en trasplantes con derivación vesical o entérica. En caso de rechazo, aumentan los niveles de ambas enzimas de forma proporcional con el grado de lesión parenquimatosa exocrina. Es por ello, que no son específicas del rechazo, ya que también pueden aumentar en caso de pancreatitis, enfermedad linfoproliferativa o tras una biopsia del injerto. Los niveles de amilasa sérica se correlacionan mejor que los de lipasa con el rechazo.
- MARCADORES ENDOCRINOS:
 - En sangre: el marcador más estudiado es la glucosa plasmática. La hiperglucemia debida al rechazo es un marcador tardío, de forma que la glucosa plasmática tiene una alta especificidad, en torno al 95% pero es el marcador bioquímico con más baja sensibilidad, 20%. Así cuando un receptor de injerto pancreático presenta una glucemia por encima de 300mg/dL, tiene sólo un 2% de posibilidades de recuperar la función endocrina [152]. La determinación del péptido C, segregado por las células β pancreáticas, en sangre se utiliza para determinar la función pancreática endocrina, si bien, se debe evaluar de forma conjunta con la glucemia.
- OTROS MARCADORES: en los trasplantes SPK, el rechazo del injerto renal suele preceder al del injerto pancreático, por lo que la determinación de la creatinina sérica puede ser de utilidad en los receptores de este tipo de trasplante, no siendo de utilidad en los trasplantes PAK y PTA.

Debido a que no existe ningún marcador de laboratorio con una alta sensibilidad y especificidad, las pruebas histológicas son el indicador más fiable del rechazo.

La realización de una biopsia renal ha sido durante años una práctica habitual, al considerar que el rechazo afectaba generalmente ambos injertos. No obstante, el rechazo puede aparecer de forma aislada en el páncreas, por lo que la biopsia del páncreas es considerada en la actualidad como la prueba más específica y el único método diagnóstico realmente fiable para determinar la existencia de rechazo. Puede ser obtenida mediante vía laparoscópica, vía percutánea, bajo control ecográfico o de TC, o vía cistoscópica en el caso de derivación vesical. La histología se valora con la escala de Banff, *Banff Grading Schema*, dependiendo del grado de inflamación y de otros hallazgos histológicos como la eosinofilia, la inflamación acinar, la inflamación ductal, la endotelitis, la arteritis necrotizante, o la presencia de CD4 en los capilares interacinarios.

El tratamiento del rechazo del injerto pancreático debe realizarse de forma precoz y su base es la misma que en los trasplantes renales: corticoides en bolos a dosis elevadas y

anticuerpos, mono o policlonales, anti células T. Se desaconseja aumentar la inmunosupresión de mantenimiento, ya que la ciclosporina y el tacrólimus tiene propensión a dañar los islotes pancreáticos.

El protocolo de trasplante SPK de nuestro centro, contempla que, ante un primer episodio de rechazo del injerto pancreático, siempre se debe realizar una biopsia pancreática. El tratamiento indicado variará en función del grado de rechazo (Protocolo La Fe, 2012):

1. Rechazo Agudo leve (Grado I de Banff): comprobar que los niveles sanguíneos de los inmunosupresores estén en rango, y en caso contrario reforzarlos. En caso de no obtener respuesta, se administrarán 3 dosis de 500 mg i.v. de 6-Metil-Prednisolona cada una.
2. Rechazo Agudo moderado (Grado II de Banff): 3 dosis de 500 mg intravenosas de 6-Metil-Prednisolona cada una. Si a los dos días de terminada su administración no hay respuesta, comenzar con Timoglobulina 1.5 mg/Kg /día durante 10 días.
3. Rechazo Agudo severo (Grado III de Banff): Igual que en el caso anterior, aunque se puede comenzar directamente con Timoglobulina.

INFECCIONES POSTRASPLANTE

Las pautas inmunosupresoras empleadas en el trasplante de páncreas exponen al paciente a un riesgo aumentado de infecciones bacterianas, víricas y fúngicas. Así el riesgo de infección es directamente proporcional a la intensidad, tipo y duración de la inmunosupresión. Por ello, estas infecciones suelen producirse cuando la inmunosupresión es más intensa: en el posoperatorio inmediato, con la inducción inicial, y en los períodos en los que se trata un episodio de rechazo.

La incidencia de infecciones en pacientes trasplantados de páncreas alcanza el 80% en el primer año postrasplante y, junto con los eventos cardiovasculares, suponen la causa más frecuente de mortalidad [74].

Las complicaciones infecciosas en el primer mes están causadas típicamente por flora nosocomial o endógena, siendo los gérmenes más frecuentes las bacterias Gram positivas y Gram negativas, los hongos *Candida spp*, virus o la combinación de ellos.

- INFECCIONES BACTERIANAS

Las infecciones bacterianas representan el 33% de las infecciones graves en los trasplantes pancreáticos [153], siendo más frecuentes en el primer mes postrasplante debido a la inmunosupresión. El riesgo de infección bacteriana nosocomial se encuentra en la herida quirúrgica y en aquellos sitios donde ha habido presencia mantenida de catéteres urinarios, vías centrales, tubo orotraqueal, drenajes, ... Es por ello por lo que las infecciones bacterianas más frecuentes van a ser las infecciones de herida quirúrgica, infecciones del tracto urinario, neumonías y sepsis.

- Infecciones superficiales de la herida quirúrgica: su incidencia es 10-40% y su presencia obliga a descartar que exista también una infección profunda o subfascial, aunque es menos frecuente. Los gérmenes implicados son la flora endógena de la piel y de la vejiga o intestino, en función del tipo de derivación realizada: aerobios Gram positivos y negativos y ocasionalmente *Candida spp* y enterococos.
- Infecciones del tracto urinario (ITU): son muy frecuentes, especialmente en aquellos receptores con drenaje exocrino a la vejiga, en los cuales se detecta bacteriuria hasta en el 80%, y el 30-40% desarrollarán ITU. Los patógenos más frecuentemente relacionados con la ITU en los trasplantes pancreáticos son los aerobios Gram negativos, enterococos y *Candida spp*. El trimetoprim-sulfametoxazol, de uso frecuente en pacientes trasplantados, disminuye el riesgo de infecciones por patógenos oportunistas como *Pneumocystis*, *Toxoplasma*, *Listeria* y *Legionella*, pero también reduce la tasa de ITU en pacientes con trasplante de páncreas [154].
- Neumonía: la tasa de neumonía postoperatoria se estima que está en torno al 5%. Los pacientes con más riesgo de presentarla son aquellos con una ventilación mecánica prolongada, edema pulmonar, cirugía torácica e inmunosupresión con rapamicina. Los gérmenes más frecuentemente involucrados son los Gram negativos y estafilococos.
- Bacteriemia: ocurre por diseminación desde algún acceso vascular de duración prolongada, siendo los gérmenes saprofitos de la piel, como los estafilococos, los más frecuentemente encontrados. Debe retirarse el catéter, mandarse a cultivo junto a una muestra de sangre e iniciar antibioterapia de amplio espectro.
- Otras: las infecciones por bacterias atípicas como *Mycobacterium*, *Listeria* y *Nocardia*, no son tan comunes como las previas, pero también se presentan con mayor frecuencia en la población trasplantada, especialmente en pacientes que presentan rechazo y son sometidos a un mayor régimen de inmunosupresión [155].

- INFECCIONES VIRALES

Determinados virus que son endémicos y de poco interés clínico en la población general, en los pacientes trasplantados pueden producir infecciones graves y fulminantes. Un ejemplo de ello son los herpes virus humanos, que son los patógenos víricos más frecuentes en la población trasplantada: citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), virus del herpes simple tipo 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2) y el virus de la varicela-zóster (VVZ).

- CMV: se presenta en aproximadamente el 70% de los receptores de trasplante de páncreas [153]. Cursa generalmente de forma asintomática, aunque también pueden producirse cuadros leves, pseudogripales o cuadros más graves con úlcera gastrointestinal, neumonía o hepatitis. La población de más alto riesgo son los receptores seronegativos que reciben órganos de donantes con CMV positivo. Es por ello, que se realiza de forma sistemática profilaxis con ganciclovir durante los primeros meses postrasplante, inicialmente de forma intravenosa y posteriormente vía oral.

- VHS: las infecciones por VHS se producen por reactivación de virus latente, pudiendo producir enfermedad mucocutánea de la orofaringe o mucosa oral, en caso del VHS-1, o del área genital, en caso del VHS-2. El tratamiento se realiza con aciclovir intravenoso durante 2-3 semanas.
- VVZ: las infecciones por VVZ aparecen en el 9% de los trasplantados y también se producen por reactivación a partir de un estado latente en los pacientes inmunodeprimidos, causando las típicas erupciones y, con mucha menor frecuencia, infección diseminada como neumonitis o encefalitis.
- VEB: la infección por VEB puede manifestarse como síndrome mononucleósico, neumonitis y/o hepatitis, precisando para su tratamiento Aciclovir. El aspecto más importante de la infección por VEB es su asociación con neoplasias linfoproliferativas postrasplante [153].

- INFECCIONES FÚNGICAS

Las micosis sistémicas son las infecciones más frecuentes tras el trasplante hepático y pancreático, con una incidencia de hasta el 40% [153], en contraposición con el trasplante renal con un 5%. Cuando son invasivas, se acompañan de una mortalidad del 30-50%. La mayoría de ellas van a presentarse en los 3 primeros meses postrasplante, ya que es el período con mayor inmunosupresión.

Los patógenos más frecuentes dentro de este grupo son las especies de *Candida*. A pesar de realizar de forma sistemática profilaxis con antifúngicos tópicos y orales, puede presentarse tanto una candidiasis orofaríngea o esofágica grave como una candidemia en relación con catéteres intravasculares, que obliga a su retirada y al tratamiento sistémico con fluconazol o anfotericina B durante 10 o 21 días. La diabetes, la neutropenia y la administración prolongada de antibióticos son factores de riesgo para la candidiasis invasiva.

El segundo patógeno más frecuentemente implicado en las micosis sistémicas es el *Cryptococcus neoformans*, que puede causar neumonía o meningitis y se trata también con fluconazol o anfotericina B.

Otro patógenos menos frecuentes son *Coccidioides immitis*, *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Mucor* spp y *Rhizopus* spp.

ALTERACIONES METABÓLICAS

Tradicionalmente, el drenaje exocrino del injerto pancreático se realizaba a la vejiga, lo que se denominó derivación vesical. Sin embargo, esta derivación vesical se asocia con diferentes alteraciones metabólicas como la acidosis metabólica, hiponatremia e hiperglucemia

La acidosis metabólica se produce como consecuencia de la pérdida por la orina, de secreciones pancreáticas ricas en bicarbonato, produciendo una acidosis metabólica con anión gap normal, hiponatremia y una depleción de volumen. La hiponatremia se debe probablemente a la combinación de la liberación de hormona antidiurética provocada por la depleción de

volumen y al intercambio de las secreciones pancreáticas ricas en solutos con agua libre. Por ello, los pacientes con un trasplante SPK con una derivación vesical del drenaje exocrino, precisan de forma crónica suplementación con bicarbonato sódico a dosis de 100-150mEq/día.

Todo ello hizo que se empezara a realizar la derivación entérica, que minimiza los problemas de acidosis metabólica y de depleción de volumen. Así lo demostró un estudio que comparó 30 pacientes con derivación vesical y 23 con derivación entérica. La incidencia de acidosis metabólica fue del 83% en el caso de derivación vesical frente al 0% en la derivación entérica [156].

RECURRENCIA DE LA DIABETES TRAS EL TRASPLANTE

La DM tipo 1 es una enfermedad con un evidente proceso autoinmune subyacente, que puede recurrir tras el trasplante de páncreas.

Los primeros casos fueron descritos por *Sutherland* [157] en pacientes que recibieron injertos de donante con un HLA altamente compatible y con una pauta de inmunosupresión disminuida. Posteriormente fueron publicados también casos de recidiva de DM tipo 1 en pacientes con HLA no compatible, pero con una pauta de inmunosupresión estándar. Se sabe que la DM tipo 1 es una enfermedad con una fuerte asociación a los genes HLA, especialmente a los alelos DR3 y DR4. Sin embargo, se ha visto que sólo el 50% de los gemelos con idénticos alelos DR3 o DR4 desarrollan la enfermedad, lo que significa que la herencia del gen HLA no es una condición suficiente y la susceptibilidad es sin duda poligénica.

Se desconoce qué pacientes presentan más riesgo de tener una recidiva de la DM tipo 1 en el injerto pancreático y cuáles son los factores de riesgo para la enfermedad.

Tampoco existe un consenso sobre qué test de despistaje son los mejores para identificar a estos pacientes.

A nivel histológico, la recurrencia de la DM tipo 1 produce en el injerto pancreático un infiltrado inflamatorio de células T, afectando específicamente a las células β pancreáticas, produciendo la denominada “insulitis”, hallazgo característico de la DM tipo 1. Por ello, la biopsia del injerto pancreático sigue siendo el *gold-standard* para el diagnóstico de la recurrencia de DM tipo 1. Sin embargo, al tratarse de una técnica invasiva, no está exenta de riesgos y no puede, por tanto, emplearse como técnica para el despistaje.

Así pues, para identificar la actividad de la enfermedad autoinmune, se ha propuesto la medición de los autoanticuerpos descritos en la patogenia de la DM tipo 1: Ac anti célula del islote pancreático (ICA), Ac antiinsulina (IAA), Ac anti-descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD), Ac anti-tirosina fosfatasa-2 (IA-2) y Ac contra el canal de Zinc (anti-ZnT8), al tratarse de una técnica no invasiva y disponible en la mayoría de los centros. Tras el trasplante la positividad de estos autoanticuerpos puede no producirse, ser intermitente o persistente, y no siempre se relaciona con la función del injerto. No obstante, hay estudios que han puesto de manifiesto que el aumento progresivo de las cifras de autoanticuerpos precede a la destrucción de las células β pancreáticas. La positividad de uno de ellos es considerada como buen predictor de desarrollo

de DM tipo 1, aumentando su valor predictivo positivo cuando hay una positividad de varios autoAc.

Por ello se recomienda la monitorización de estos autoanticuerpos de forma rutinaria tras el trasplante de páncreas, por ejemplo, antes del trasplante y a los 6, 12 meses del mismo y posteriormente de forma anual [158].

En una cohorte de 135 pacientes se determinaron los autoanticuerpos Anti-GAD, IAA e IAC antes y después del trasplante de páncreas: antes del trasplante, el 34,5% de los pacientes presentaban positividad a alguno de estos autoanticuerpos, siendo el anti-GAD el más prevalente con >20%. La mitad de estos pacientes negativizó la cifra de autoanticuerpos tras el trasplante y otros, con valores previamente negativos, los positivizaron. Así tras una media de seguimiento de 6 años (rango 1-12 años), con el 78% de los pacientes con injerto pancreático normofuncionante, el 44% presentaban positividad para el menos uno de estos anticuerpos, siendo de nuevo el anti-GAD el más frecuente: 31%. A pesar de que no existían diferencias en cuanto a la supervivencia del injerto, los pacientes con autoanticuerpos positivos presentaban niveles mayores de HbA1c y menores de péptido C siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Los autores concluyeron que en aquellos pacientes trasplantados con HbA1c en valores normales-elevados, era 5 veces más probable encontrar valores positivos de autoanticuerpos [158].

Se han realizado estudios con diferentes pautas inmunosupresoras, como terapias anti células T o B, encaminadas a evitar la recurrencia de la DM tipo 1 en el injerto pancreático sin éxito hasta el momento, por lo que en la actualidad no se puede prevenir la recurrencia de la DM tipo 1 con el empleo de los inmunosupresores [159].

NEOPLASIAS MALIGNAS DE NOVO POSTRASPLANTE

Las neoplasias malignas de novo aparecen como consecuencia del estado de inmunosupresión crónica y el aumento de la supervivencia de los pacientes trasplantados. Las más frecuentes son las neoplasias linfoproliferativas, aunque también pueden aparecer tumores sólidos.

- Enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT): la infección por VEB tiene un papel fundamental en su patogenia. Se transmite en todos los casos desde un donante seropositivo a un receptor seronegativo, por infección de las células B. El grupo de trabajo de la Sociedad de Hematopatología reconoce 3 categorías básicas para la ELPT [160]: lesiones benignas, ELPT de células T y ELPT de células B. Ésta última a su vez puede dividirse en hiperplasia plasmocítica, ELTP polimórfico, linfoma maligno y mieloma múltiple. Generalmente suele aparecer en el primer año postrasplante y su incidencia es baja, del 1,3% según la serie de Minnesota. Los síntomas más comunes son fiebre, faringitis, mialgias y adenopatías. Además, el injerto pancreático puede presentar un aumento difuso que obliga a realizar un diagnóstico diferencial entre pancreatitis y rechazo. El tratamiento de las ELPT consiste en reducir o retirar la inmunosupresión

manteniendo los corticoides; quimioterapia en aquellos casos de aparición más tardía; radioterapia, en casos de afectación del sistema nervioso central; tratamiento quirúrgico, sobretodo en los de localización gastrointestinal; o anticuerpos monoclonales como el rituximab.

- Tumores sólidos no linfoproliferativos: también pueden aparecer tras el trasplante, aunque su incidencia es menor, siendo la mayoría de ellos epidermoides y con un tiempo medio de aparición postrasplante de 7,7 años.

ERITROCITOSIS POSTRASPLANTE

La eritrocitosis postrasplante se define como el aumento persistente de los niveles de hemoglobina y hematocrito que aparece tras el trasplante renal y persiste durante más de 6 meses en ausencia de trombocitosis, leucocitosis y en ausencia de cualquier otra causa potencial de eritrocitosis. Es más frecuente en los pacientes trasplantados SPK que en los trasplantados KTA [161].

6.9. TRASPLANTE DE ISLOTES PANCREÁTICOS

La terapia con insulina es el tratamiento más empleado en la DM, sin embargo, su eficacia para prevenir las complicaciones a largo plazo no ha sido demostrada hasta hace relativamente pocos años y cuenta con el inconveniente de ocasionar cuadros de hipoglucemia, tal y como se ha descrito en apartados anteriores.

Frente a esta posibilidad terapéutica surgió la idea de llevar a cabo una reposición más fisiológica de la insulina recuperando los islotes de Langerhans mediante trasplante, surgiendo el trasplante de islotes pancreáticos.

Las indicaciones para el trasplante de islotes, según la ADA, son las mismas que para el trasplante de páncreas, tanto aislado, en caso de historia personal de frecuentes complicaciones metabólicas agudas, problemas clínicos con la insulina exógena o fracaso del tratamiento médico, como en los casos en que se realiza junto con un trasplante renal.

El trasplante de islotes se puede realizar de forma aislada: ITA (*Islet Transplant Alone*), de forma conjunta con un trasplante renal: SIK (*Simultaneous Islet and Kidney transplant*) o tras un trasplante renal: IAK (*Islet After Kidney transplant*).

La técnica del trasplante de islotes, en cualquiera de sus modalidades, consiste en aislar y purificar los islotes procedentes del páncreas de donantes, para posteriormente infundir 500.000 o más islotes, a través de un catéter percutáneo que es introducido en el hígado o bien a través de la vena porta del receptor.

Esta técnica es relativamente reciente y en el año 2000 el grupo de Edmonton consiguió la insulino-independencia en 7 pacientes con DM tipo 1 después de realizarles ITA en condiciones diferentes a las habituales hasta entonces [162].

Una de las series más largas publicadas hasta la fecha recoge 30 casos de ITA [163], en los que las cifras de HbA1c fueron sensiblemente más bajas (6,1%), las tasas de insulinoindendencia a los 2 años superaron el 70% y más del 85% de los pacientes no presentaron nuevos episodios de hipoglucemia.

En España los 8 primeros ITA se realizaron en el Hospital Clínico de Madrid, en la época previa al Protocolo de Edmonton, con resultados superponibles a los publicados por otros grupos. Más tarde se han realizado TIP en otros centros como el Hospital Carlos Haya o el Hospital Clínic de Barcelona.

Los resultados obtenidos en el ITA por el grupo de Edmonton son: a los 5 años, la tasa de insulinoindendencia pasa de un 70 a un 10%; el 80% de los pacientes necesitan más de un páncreas, y se emplean infusiones de 12.000 Eql/kg, de media. Más del 80% de los receptores tienen péptido C detectable a los 5 años, con una tasa media de HbA1c del 6,4%. No se ha observado un aumento de la resistencia a la insulina y no se ha descrito ningún episodio de hipoglucemia grave en pacientes con ITA. La morbilidad total asociada al procedimiento es del 15%, y es nula la mortalidad. A pesar de ello, no mejoraron las cifras de tensión arterial y perfil lipídico, por lo que se ha descrito un aumento en el número de antihipertensivos y estatinas [164]. En el grupo de Miami, que realiza ITA empleando los islotes cultivados, los resultados han sido algo mejores, con un 88% de insulinoindependencias iniciales, que se mantuvieron sin necesidad de nuevas infusiones de islotes en el 43% del total de los casos durante 3 años [165].

Las ventajas que posee el trasplante de islotes frente al trasplante de páncreas consisten en implantar únicamente tejido endocrino y no el exocrino, responsable de la mayor parte de las complicaciones, la técnica quirúrgica es más sencilla y los islotes pueden ser tratados antes de su implantación para reducir su inmunogenicidad y precisar menos requerimientos de inmunosupresores.

Sin embargo, el problema fundamental de los trasplantes de islotes es que se necesita una elevada cantidad de tejido, habitualmente el páncreas de 2 donantes, para conseguir el estado de normoglucemia del receptor sin necesidad de insulina exógena. Así, tal y como se refleja en el Registro Internacional de Trasplantes de Islotes (CITR, del acrónimo en inglés *Collaborative Islet Transplant Registry*) entre 1999 y 2012 se realizaron 686 ITA, para los cuales fueron necesarios 1785 donantes de páncreas [166].

Otros problemas son los derivados de la punción realizada para infundir los islotes: hemorragia pospunción, trombosis portal parcial, hematomas subglissonianos, transaminitis temporal, hipercolesterolemia, ... Además, hay que señalar que a pesar de la normoglucemia e insulinoindendencia, los pacientes presentan una respuesta insulínica disminuida a la glucosa y a la arginina [167] y no segregan glucagón como respuesta a la hipoglucemia [101].

Por todo ello, actualmente se considera que es el trasplante de páncreas el único tratamiento que puede restaurar el estado de normoglucemia.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

El trasplante simultáneo páncreas-riñón (SPK) en pacientes con DM tipo 1 e insuficiencia renal terminal por su DM es una opción terapéutica real en enfermos con diabetes candidatos a trasplante renal. Previo al trasplante, estos pacientes presentan otras complicaciones microvasculares derivadas de su DM, generalmente en estadio avanzado, tales como neuropatía autonómica cardiovascular. Tras el trasplante, pueden sucederse complicaciones que conlleven a la pérdida del injerto renal, pancreático o incluso a la muerte del paciente. En los casos en los que no se producen y existe un buen funcionamiento del injerto pancreático, sería esperable una mejoría de los parámetros glucémicos y de los factores de riesgo cardiovascular, como perfil lipídico y tensión arterial, así como de la neuropatía diabética.

Por otra parte, nuestro centro, como Unidad de Referencia para la atención al paciente con diabetes, es el centro de referencia para la realización de SPK en la Comunidad Valenciana, proceso que se inició en octubre de 2002.

Se plantean tres hipótesis principales:

1. La primera considera como hipótesis nula que, los beneficios del trasplante medidos como la supervivencia del paciente y de los injertos pancreático y renal son similares en los trasplantes pancreáticos realizados en 2002-2008 y entre los realizados en 2009-2015. En caso de rechazarse la hipótesis nula, la hipótesis alternativa considera que existe una mejoría condicionada por la experiencia del equipo médico, existiendo por tanto una curva de aprendizaje.
2. La segunda considera como hipótesis nula que, en pacientes trasplantados SPK, el control metabólico (perfil glucémico, perfil lipídico y cifras de tensión arterial, determinado según recomendaciones de la *American Diabetes Association* (ADA, 2020) a los 3, 5, 7 y 10 años es similar al que presentan los mismos pacientes previo al trasplante. En caso de rechazarse la hipótesis nula, la hipótesis alternativa considera que existe una mejoría del control metabólico a los 3, 5, 7 y 10 años post-trasplante, con respecto a antes del trasplante.
3. La tercera de ellas considera como hipótesis nula que, en pacientes con DM tipo 1 que han sido sometidos a trasplante SPK, la presencia y grado de neuropatía diabética autonómica cardiovascular a los 3, 5, 7 y 10 años post-trasplante es igual a la que presentan previamente al trasplante. En caso de rechazarse la hipótesis nula, la hipótesis alternativa considera que la presencia y grado de neuropatía diabética autonómica cardiovascular es menor a los 3, 5, 7 y 10 años post-trasplante, que previo al mismo.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

El objetivo principal de estos trabajos es estudiar la evolución del injerto (medido como evolución de la glucemia y de los factores de riesgo cardiovascular: perfil lipídico y cifras de tensión arterial) y de los pacientes con DM tipo 1 sometidos a trasplante SPK en la Comunidad Valenciana.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Artículo 1

El objetivo del estudio es describir los resultados del trasplante SPK en la Comunidad Valenciana, medido en supervivencia del paciente y de los injertos pancreático y renal, de forma global y en los periodos de tiempo comprendidos entre 2002 y 2008 y entre 2009 y 2015, así como describir las complicaciones relacionadas con su realización.

2. Artículo 2

Describir los casos de recurrencia de DM tipo 1 en nuestra cohorte de pacientes sometidos a trasplante de páncreas y realizar una revisión de la literatura.

3. Artículo 3

Describir los resultados de función autonómica cardiovascular en pacientes con DM tipo 1 antes y hasta los 10 años después de la realización de un trasplante SPK exitoso.

III. RESUMEN, METODOLOGÍA Y RESULTADOS DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS

III. RESUMEN, METODOLOGÍA Y RESULTADOS DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS

1. ARTÍCULO 1

- TÍTULO: "RESULTADOS TRAS 13 AÑOS DE INICIO DEL TRASPLANTE SIMULTÁNEO DE PÁNCREAS RIÑÓN EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA COMUNIDAD VALENCIANA".
- REVISTA: Cirugía Española
- REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA: Cir Esp (*En prensa*)

1.1. METODOLOGÍA

1.1.1. Pacientes.

Estudio retrospectivo, descriptivo y unicéntrico de todos los pacientes sometidos a trasplante de páncreas de forma consecutiva desde septiembre de 2002 hasta diciembre de 2015 en la Comunidad Valenciana.

Los *criterios de selección de donantes* fueron los vigentes en 2015[168]: edad comprendida entre 10 y 45 años, peso superior a 30kg, con grupo sanguíneo compatible, hemodinámicamente estables y con ausencia de historia personal o familiar de diabetes mellitus, traumatismo pancreático previo, antecedente de pancreatitis aguda o crónica, cirugía pancreática o esplenectomía previa, antecedente de etilismo crónico, enfermedad maligna, enfermedad infecciosa o transmisible y serología negativa para Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), virus de la Hepatitis B (VHB) y C (VHC).

Los *criterios de selección de receptores* para el trasplante SPK fueron los vigentes en 2015: diagnóstico de DM-1, edad menor de 50 años (valorando individualmente pacientes por encima de dicha edad), ausencia de reserva pancreática confirmada con valores de Péptido C <0,5ng/ml, ausencia de trastornos psiquiátricos o psicológicos severos y capacidad para entender lo que supone un trasplante de páncreas en relación con la colaboración en el postoperatorio (complicaciones que pueden surgir y en el seguimiento del tratamiento). Los criterios de exclusión de receptores fueron: infección por VIH positiva o infección activa, alteraciones de la coagulación no controlables, prueba cruzada positiva para células T con suero actual, drogadicción o alcoholismo activos, enfermedad psiquiátrica que incapacite para el trasplante, historia personal de neoplasia (últimos 5 años), infarto de miocardio reciente (últimos 6 meses), coronariografía con lesiones no corregibles, fracción de eyección cardíaca menor al

50%, Índice de Masa Corporal (IMC) mayor a 30 kg/m², incumplimiento de tratamientos previos o hemorragia retiniana reciente.

Se recogieron datos clínicos del donante y del receptor de forma sistemática y retrospectiva mediante consulta de historia clínica. Tanto en los donantes como en los receptores, se recogieron datos clínicos y analíticos basales y, además, en el caso de los receptores, se recogieron también datos evolutivos postrasplante hasta la fecha de finalización del estudio.

1.1.2. Protocolo del trasplante.

El protocolo empleado en el trasplante de páncreas ya ha sido previamente descrito [142], [169]. Se empleó la misma técnica quirúrgica, el mismo esquema de inmunosupresión y de profilaxis antitrombótica y antiinfecciosa en todos los pacientes.

- Técnica quirúrgica [142], [169]. Todos los implantes de páncreas y riñón, así como todas las trasplantectomías de los injertos, fueron realizados por el mismo equipo quirúrgico, realizándose la misma técnica quirúrgica estandarizada en todos los casos. Los injertos pancreáticos y renales procedieron de donante cadáver en su totalidad.

La extracción del injerto duodenopancreático se realizó en bloque junto con el injerto hepático, realizándose la separación del duodeno y páncreas posteriormente. Para la preservación del injerto se emplearon, en los primeros trasplantes, la solución de Wisconsin hasta 2009 y, posteriormente, la de Celsior. El tiempo de isquemia fría máximo aceptado fue de hasta 12 horas.

En la cirugía de banco, la reconstrucción vascular arterial del páncreas se preparó mediante injerto en "Y" a partir de la ilíaca común del donante, anastomosando la arteria ilíaca externa a la arteria mesentérica superior y la arteria ilíaca interna a la arteria esplénica del injerto. El drenaje venoso sistémico se realizó con una anastomosis termino-lateral entre la vena porta del injerto y la vena cava inferior. La colocación del injerto pancreático fue intraperitoneal en la fosa ilíaca derecha, y el injerto renal se colocó en la fosa ilíaca izquierda extraperitonealmente, ambos a través de una misma incisión en la línea media. Para la derivación de la secreción exocrina pancreática, se realizó un drenaje entérico mediante anastomosis intestinal latero-lateral entre el duodeno del injerto y el íleon del receptor, con doble sutura continua en la capa submucosa y serosa intestinal. No se realizó ninguna derivación de la secreción exocrina a vejiga.

- Inmunosupresión [169][170]. Como terapia de inducción de la inmunosupresión se empleó la globulina antitimocítica o el basiliximab. Como terapia de mantenimiento de la inmunosupresión, la pauta más frecuente consistía en una combinación de tacrólimus, micofenolato de mofetilo o sirólimus y prednisona.
- Profilaxis. El protocolo de profilaxis infecciosa fue: antibacteriana, con amoxicilina-clavulánico 1gr iv/8h (si alergia: ciprofloxacino 200mg cada 12h iv) durante los 3 primeros días del postoperatorio; antifúngica, con fluconazol a dosis de 4mg/kg/día iv u oral

durante 2 meses; frente a *Pneumocystis jirovecii*, con trimetoprim/sulfametoxazol a dosis de 80/400mg un comprimido al día desde que el paciente inicie tolerancia oral, durante 6 meses; y la antiviral frente a citomegalovirus (CMV) con ganciclovir 5 mg/kg/12 h i.v. durante 7 días (en los casos: donante y receptor positivos, donante positivo con receptor negativo y donante negativo con receptor positivo). No se administró en caso de donante y receptor negativos. A partir del 7º día se pautaba valganciclovir v.o., con dosis ajustada a función renal durante un mínimo de 3 meses.

- La profilaxis de trombosis vascular se realizó con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina 4.000UI/día), iniciándose a las 24 horas de la intervención y con ácido acetilsalicílico (AAS) a una dosis de 100 mg cada 24 h a partir del 5º-6º día post-trasplante.
- Definiciones.
 - Se definieron los objetivos de control glucémico, lipídico y de presión arterial de acuerdo con las recomendaciones de la ADA[1].
 - Se definió el mantenimiento de la función del injerto pancreático [171] cuando la HbA1c era <7,0%, sin insulina o con una dosis diaria de insulina <50% de las necesidades basales previas al trasplante y <0,5UI/kg/día, junto con unos niveles de péptido C mayores al nivel basal y sin presentar hipoglucemias graves.
 - Se consideró pérdida del injerto pancreático, cuando tras el trasplante, el injerto presentaba una función parcial que requería empleo de insulina exógena a una dosis >50% de las necesidades basales [171], cuando presentaba un rechazo, una recidiva de la DM-1 [170] o se realizaba pancreatomectomía por complicaciones quirúrgicas.
 - Se definió el mantenimiento de la función del injerto renal, como el logro de la independencia completa de la diálisis y se consideró pérdida del injerto renal la necesidad de diálisis tras el trasplante.
 - Se sospechó el rechazo agudo del injerto pancreático cuando se producía un aumento en los niveles de amilasa y/o lipasa sérica y/o niveles de glucosa en suero junto con una caída marcada en los niveles séricos de péptido C y/o dolor abdominal. Sin embargo, dado que las mediciones de la amilasa y la lipasa en suero tienden a ser relativamente inespecíficas, si se sospechaba un rechazo agudo del páncreas, el diagnóstico se confirmaba con una biopsia percutánea y eco-guiada del injerto pancreático. La cola pancreática fue el área elegida para realizar la biopsia, ya que generalmente proporciona un mejor soporte histológico puesto que tiene la mayor densidad de células beta. Si bien, dado que, en la mayoría de los casos suelen coexistir rechazo de los injertos renal y pancreático de forma simultánea, solo se realizaba biopsia del injerto renal para la confirmación. En caso de que el resultado de la biopsia fuera no concluyente, se realizaba exclusivamente biopsia del injerto pancreático. Se siguieron los criterios de Banff para la clasificación del rechazo del injerto pancreático [148].

1.1.3. Análisis estadístico.

Las variables continuas se describen como mediana y rango intercuartílico, tanto basales como durante el seguimiento. Las variables categóricas se describen como proporciones (%). Con respecto al análisis estadístico, para las variables continuas se empleó el test Chi2 para comprobar la normalidad de los datos, el test T de Student para datos pareados y el test de Wilcoxon para datos no pareados. En las variables categóricas, se empleó el test de Pearson y para comparaciones con una N menor que diez (GL=9) se empleó el test exacto de Fisher en lugar de Pearson. Las comparaciones se realizan entre el periodo basal y el año de seguimiento, y también en función del periodo de la intervención: 2002-2008 y 2009-2015. Se estableció dicha división al ser periodos de tiempo que engloban 7 años cada uno, tratándose de una división temporal equitativa de los años de evolución del programa de trasplante de la Comunidad Valenciana.

La supervivencia del paciente, del injerto pancreático y del injerto renal se describen empleando el método Kaplan-Meier para estimar la función de supervivencia. Se describen funciones totales y para cada período. La comparación estadística entre periodos se realizó empleando la función no paramétrica de Mann-Whitney y sobre periodos de seguimiento equivalentes (5 años). En todos los test se consideró un nivel de significancia estadística cuando $p < 0,05$.

El análisis estadístico se realizó con SPSS Statistics® (versión 20) y con Matlab R2019a.

1.1.4. Aprobación ética.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Instituto de Investigación de Salud La Fe, Valencia (España). Este artículo contiene estudios en humanos aprobados por CEIC. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes antes de su inclusión en el estudio.

1.2. RESULTADOS

1.2.1. Resultados globales

Se valoraron un total de 104 pacientes como posibles candidatos a trasplante de páncreas. De ellos, 22 pacientes (21,2%) fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. Los otros 82 pacientes (78,8%) fueron sometidos a trasplante pancreático, 81 a trasplante SPK y 1 fue un trasplante de páncreas aislado en una paciente que previamente había presentado un trasplante renal (PAK, de su acrónimo en inglés: *pancreas after kidney*). Ningún trasplante aislado de páncreas (*pancreas transplantation alone*, PTA) se ha realizado en nuestro centro.

Para el presente estudio, se consideraron los pacientes sometidos a trasplante SPK. Las características de los 81 donantes y las características basales de los 81 pacientes receptores se recogen en la Tabla 6. Se empleó la solución de preservación de Wisconsin en 18 injertos y la de Celsior en los 63 restantes.

Tras el trasplante de páncreas, de los 81 pacientes iniciales, 8 fueron éxitos entre 2002 y 2015 (Figura 7), obteniéndose una tasa de mortalidad global del 9,9%. De ellos, 6 fallecieron en los 3 primeros meses postrasplante, con una mediana y rango intercuartílico de 1,5 [0,00-6,75] meses tras el trasplante. Las causas de mortalidad fueron:

- Infecciosas, en 4 casos (50% del total de fallecidos): 2 infecciones abdominales quirúrgicas, una neumonía hospitalaria y una infección urinaria que desembocaron en shock séptico.
- Trombosis venosa del injerto pancreático, en 2 casos (25%). En uno de ellos coexistió con trombosis del injerto renal.
- Fístula iliaco-mesentérica en un solo caso (12,5%).
- Hemorragia postquirúrgica en un solo caso (12,5%).

Tras el trasplante SPK, 52 pacientes presentaban una función del injerto pancreático óptima o buena según criterios Igls12, sin precisar insulina en 41 pacientes o con bajos requerimientos en los 11 restantes, a razón de 0,20[0,16-0,24] UI/kg/día a los 6 meses del trasplante (Figura 7). Se recogieron datos demográficos, clínicos y bioquímicos en estos 52 pacientes durante su evolución tras el trasplante SPK. Estos 52 pacientes con injerto pancreático normofuncionante, alcanzaron buen control de la tensión arterial y del perfil lipídico durante el seguimiento post-trasplante, con o sin tratamiento antihipertensivo o hipolipemiente, respectivamente (Figura 8).

De los 29 pacientes restantes, 8 pacientes fallecieron, 17 perdieron el injerto pancreático por rechazo pancreático, recidiva de DM-1 o explante quirúrgico del injerto y los 4 pacientes restantes presentaban un fallo de funcionalidad del injerto pancreático con niveles de HbA1c >7% o con requerimientos de insulina mayores a los basales (Figura 7).

La supervivencia del paciente al año, 3, y 5 años del trasplante SPK fue del 91,3%, 91,3% y 89,5%, respectivamente. Sin embargo, la supervivencia del paciente en los periodos 2002-2008 y 2009-2015 fue de 88,2% y 93,6% al año, 88,2% y 93,7% a los 3 años y 85,3% y 93,7% a los 5 años, respectivamente, aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos periodos ($p=1$) (Figura 9A).

La supervivencia global del injerto pancreático al año, 3, y 5 años del trasplante fue de 75,2%, 69,1% y del 63,2%, y la del injerto renal fue de 95,1%, 95,1% y 95,1%, respectivamente (Figura 9B y C). Sin embargo, la supervivencia del injerto pancreático en los periodos 2002-2008 y 2009-2015 fue de 67,5% y 80,6% al año, 64,7% y 71,8% a los 3 años y 58,8% y 65,3% a los 5 años, respectivamente, obteniéndose la significación estadística ($p=0,0109$) entre los dos periodos evaluados.

Tabla 6. Características de los donantes y receptores de los 81 trasplantes simultáneos de páncreas riñón y comparativa entre ambos periodos (2002-2008 y 2009-2015). Los resultados se han calculado en base a los datos disponibles y se expresan como número y porcentaje y como media y desviación estándar.

	2002-2015 (N=81)	2002-2008 (N=34)	2009-2015 (N=47)	p valor*
CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES				
Categoría de edad (años):				0,396
- < 30	33 (42,8%)	17 (50%)	16 (35,5%)	
- 30-34	10 (13,0%)	8 (23,5%)	4 (8,9%)	
- 35-39	16 (20,8%)	6 (17,6%)	10 (22,2%)	
- 40-44	16 (20,8%)	3 (8,8%)	12 (26,7%)	
- 45-49	2 (2,6%)	0 (0%)	3 (6,7%)	
- 50-54	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Sexo:				1
- Varón	39 (53,4%)	16 (53,3%)	23 (53,5%)	
- Mujer	34 (46,6%)	14 (46,7%)	20 (46,5%)	
Causa de la muerte:				0,855
- Traumatismo craneoencefálico	34 (44,2%)	16 (51,6%)	18 (38,3%)	
- Enfermedad cardiovascular	32 (41,6%)	15 (48,4%)	17 (36,2%)	
- Otros†	10 (13,0%)	0 (0%)	10 (21,3%)	
Serología CMV				0,995
- Positiva	51 (68,0%)	15 (51,7%)	36 (78,3%)	
- Negativa	24 (32,0%)	14 (48,3%)	10 (21,3%)	
CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES				
Categoría de edad (años):				0,9983
- < 30	6 (7,4%)	5 (14,7%)	1 (2,1%)	
- 30-34	18 (22,2%)	7 (20,6%)	11 (23,4%)	
- 35-39	30 (37,0%)	12 (35,3%)	18 (38,3%)	
- 40-44	16 (19,8%)	5 (14,7%)	11 (23,4%)	
- 45-49	10 (12,4%)	5 (14,7%)	5 (10,6%)	
- 50-54	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (2,1%)	
Sexo:				1
- Varón	48 (59,3%)	21 (61,8%)	27 (57,4%)	
- Mujer	33 (40,7%)	13 (38,2%)	20 (42,6%)	
HTA				1
- Si	76 (93,8%)	29 (85,3%)	47 (100%)	
- No	5 (6,2%)	5 (14,7%)	0 (0%)	
Dislipemia				1
- Si	59 (72,8%)	20 (58,8%)	39 (83,0%)	
- No	22 (27,2%)	14 (41,2%)	8 (17,0%)	
Tabaquismo				0,9987
- No	48 (59,3%)	22 (64,7%)	26 (55,3%)	
- Activo	17 (21,0%)	5 (14,7%)	12 (25,5%)	
- Exfumador	16 (19,8%)	7 (20,6%)	9 (19,1%)	
Tiempo de evolución de la DM (años)	25,6 (6,5)	24,3 (6,2)	26,6 (6,6)	0,12
Tiempo en diálisis antes del trasplante (años)	1,9 (1,1)	1,6 (0,7)	2,1 (1,2)	0,024
Tipo de diálisis:				0,199
- Hemodiálisis	51 (63,0%)	19 (55,9%)	32 (68,1%)	
- Diálisis peritoneal	29 (35,8%)	15 (44,1%)	14 (29,8%)	
- Prediálisis	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (2,1%)	
IMC (kg/m ²)	24,1 (3,4)	24,5 (3,2)	23,8 (3,6)	0,127
HbA1c basal (%)	8,2 (1,6)	8,0 (1,4)	8,4 (1,7)	0,26
Unidades basales de insulina diarias ajustadas a peso (UI/kg/día)	0,56 (0,23)	0,55 (0,17)	0,58 (0,26)	0,785

CMV: Citomegalovirus. DM: Diabetes Mellitus. HbA1c: Hemoglobina glicosilada. HTA: Hipertensión Arterial. IMC: Índice de Masa Corporal.

†Otros: sepsis, cardiopatías congénitas, encefalopatías anóxicas y ahogamiento.

*Se empleó test X² de Pearson para variables categóricas. En variables continuas se empleó el test T de Student si la variable presentaba distribución normal y test Wilcoxon si presentaba distribución no paramétrica. Nivel de significancia: 0.05, marcado en negrita.

Figura 7. Evolución de los trasplantes SPK. Se estableció el mantenimiento de la funcionalidad del injerto pancreático según los criterios Igls (*).

SPK: *Simultaneous pancreas kidney transplantation*, trasplante simultáneo de páncreas-riñón. DM-1: diabetes mellitus tipo 1. HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Figura 8. Valores basales y evolutivos de la HbA1c, LDL-C (Low-density lipoproteins colesterol), y cifras de TAS y TAD (Tensión arterial sistólica y diastólica, respectivamente) en el postrasplante SPK de los pacientes con injerto pancreático y renal normofuncionantes. Los resultados se expresan como mediana y porcentaje (%).

Figura 8A. Evolución de las cifras de HbA1c.

Figura 8B. Evolución de las cifras de LDLc y pacientes con tratamiento hipolipemiente.

Figura 8C. Evolución de las cifras de TAS y TAD y pacientes con tratamiento antihipertensivo.

Figura 9. Supervivencia global y por periodos, del paciente (A) y de los injertos pancreático (B) y renal (C).
 Los porcentajes se han calculado en base a la muestra disponible en el año evolutivo.

Figura 9-A. Supervivencia global y por periodos, del paciente (A)

Figura 9-B. Supervivencia global y por periodos, del injerto pancreático (B)

Figura 9-C. Supervivencia global y por periodos, del injerto renal (C)

1.2.2. Complicaciones.

Las complicaciones que aparecieron tras los trasplantes SPK, se recogen en la Tabla 7 y comprenden tanto complicaciones quirúrgicas como rechazo del injerto pancreático u otras complicaciones.

- Complicaciones quirúrgicas o fallos técnicos. En los trasplantes SPK, se produjeron 8 explantes del injerto pancreático (9,9%), todos ellos debidos a complicaciones quirúrgicas: 3 trombosis venosas del injerto pancreático, 2 pancreatitis aguda del injerto pancreático secundaria al acto quirúrgico, una dehiscencia de sutura anastomótica duodeno-ileal, una fístula y en otro caso coexistieron la aparición de una fístula con una trombosis venosa. Además, estas complicaciones quirúrgicas justificaron la pérdida de funcionalidad del injerto pancreático en 47% de los casos.

En cuanto al injerto renal, de los 81 pacientes trasplantados SPK, 4 (4,9%) precisaron realizar transplantectomía renal, con la consiguiente pérdida del injerto renal. Tres (75%) de los explantes fueron en el post-trasplante inmediato y fueron debidos a complicaciones quirúrgicas: en 2 por trombosis del injerto renal y en otro por formación de hematoma posquirúrgico. En el cuarto paciente (25%), el explante se realizó a los 9 meses postrasplante debido a un rechazo crónico del injerto renal.

- Rechazo del injerto pancreático. De los 81 trasplantados SPK, 7 pacientes (8,6%) presentaron rechazo del injerto pancreático, 2 rechazos agudos y 5 crónicos. En todos ellos se constataron niveles elevados de amilasa y lipasa. Se realizó biopsia del injerto pancreático, confirmándose el rechazo en 5 pacientes. En los otros 2, coexistió rechazo del injerto renal y pancreático y sólo se realizó biopsia del injerto renal.

Uno de los casos fue diagnosticado de rechazo agudo celular moderado (Banff II) y el tratamiento médico con bolos iv de glucocorticoides permitió mantener la función del injerto pancreático. En los otros 6 casos con rechazo del injerto pancreático, se produjo una pérdida de funcionalidad del mismo y, uno de ellos, posteriormente fue sometido a trasplante PAK, desarrollando de nuevo un rechazo crónico del injerto con la consecuente pérdida del nuevo injerto pancreático. El rechazo del injerto pancreático fue el responsable del 41,2% del total de casos con pérdida de funcionalidad del injerto pancreático.

- Otras complicaciones: La recidiva de DM-1 se produjo en 2 pacientes sometidos a trasplante SPK, motivando la pérdida de funcionalidad de ambos injertos. La recidiva de la DM-1 justificó el 11,8% de las pérdidas de injerto pancreático.

Tabla 7. Complicaciones quirúrgicas tras el trasplante simultáneo de páncreas-riñón: globales y por periodos de tiempo.

COMPLICACION	2002-2015 (N=81)	2002-2008 (N=34)	2009-2015 (N=47)	p valor*
Fístula	4 (4,9%)	4 (11,8%)	0 (0%)	0,0585
Trombosis venosa del injerto pancreático	6 (7,4%)	2 (5,9%)	4 (8,5%)	0,9873
Infección				
- abdominal postquirúrgica	8 (9,9%)	2 (5,9%)	6 (12,8%)	0,8360
- otras [†]	2 (2,5%)	2 (5,9%)	0	
Hematoma perirrenal	3 (3,7%)	1 (2,9%)	2 (4,2%)	0,7741
Hematoma de pared abdominal	2 (2,5%)	0	2 (4,2%)	0,6223
Suboclusión intestinal	4 (4,9%)	1 (2,9%)	3 (6,4%)	0,8524
Dehiscencia de herida quirúrgica	2 (2,5%)	1 (2,9%)	1 (2,1%)	0,6223
Pancreatitis aguda del injerto pancreático	4 (4,9%)	3 (8,8%)	1 (2,1%)	0,3926
Rechazo injerto pancreático	7 (8,6%)	6 (17,6%)	1 (2,1%)	0,0401
Recurrencia de la DM-1	2 (2,5%)	0	2 (4,2%)	0,6223
Neoplasias de novo	2 (2,5%)	2 (5,9%)	0	0,6223
Explante del injerto pancreático	8 (9,9%)	6 (17,6%)	2 (4,2%)	0,1060
Explante del injerto renal	4 (4,9%)	2 (5,9%)	2 (4,2%)	0,8524
Pérdida del injerto pancreático	17 (21,0%)	10 (29,4%)	7 (14,9%)	0,1912
Éxito	8 (9,95)	5 (14,7%)	3 (6,4%)	0,3888

SPK: *Simultaneous pancreas kidney transplantation*, trasplante simultáneo de páncreas-riñón. DM-1: diabetes mellitus tipo 1.

[†]Otras: sepsis por neumonía y sepsis de origen urinario.

*Test Chi-cuadrado para comparación de proporciones empleando la corrección de continuidad de Yates para tamaños muestrales reducidos

2. ARTÍCULO 2

- TÍTULO: “RECURRENCIA DE LA DIABETES AUTOINMUNE TRAS EL TRASPLANTE DE PÁNCREAS: DIAGNÓSTICO, MANEJO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA”.
- REVISTA: *Annals of Transplantation*
- REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA: Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, et al. Autoimmune Diabetes Recurrence After Pancreas Transplantation: Diagnosis, Management, and Literature Review. *Ann Transplant*. 2019;24:608-616. Published 2019 Nov 26. doi:10.12659/AOT.920106

2.1. METODOLOGÍA

2.1.1. Pacientes

Se trata de un estudio prospectivo de 81 pacientes con DM tipo 1 que recibieron un trasplante SPK, en el Hospital Universitario La Fe de Valencia (España), entre 2002 y 2015. Se recogieron datos demográficos, clínicos y bioquímicos, incluyendo HbA1c, péptido C, glucemia basal y autoanticuerpos. Se midieron los niveles plasmáticos de amilasa y lipasa para monitorizar la función pancreática exocrina y el rechazo del injerto pancreático.

2.1.2. Procedimiento del trasplante

- Técnica Quirúrgica: Todos los trasplantes de páncreas fueron realizados por el mismo equipo quirúrgico en el mismo hospital, entre 2002 y 2015. Todos los injertos pancreáticos y de riñón se obtuvieron de donantes fallecidos. El injerto pancreático se colocó en fosa ilíaca derecha realizándose un drenaje entérico de la secreción exocrina, y el injerto renal se colocó en fosa ilíaca izquierda, ambos colocados extraperitonealmente.
- Inmunosupresión. Se empleó globulina antitimocítica o basiliximab como terapia de inducción. Como terapia de mantenimiento, los pacientes fueron tratados con una combinación de un inhibidor de la calcineurina (tacrólimus, administrado a una dosis necesaria para alcanzar niveles plasmáticos entre 7 y 10ng/mL durante los 6 primeros meses y posteriormente entre 5 y 8ng/mL) y un antimetabolito (micofenolato mofetilo: dosis 1000mg 2 veces al día) o sirólimus. Además, se emplearon glucocorticoides. La prednisona fue el más frecuentemente empleado, a una dosis inicial de 20mg/día, la cual

fue reducida de forma progresiva y finalmente interrumpida a los 6-12 meses del trasplante de páncreas.

2.1.3. Autoanticuerpos

Se determinaron los valores de los autoanticuerpos antes del trasplante de páncreas y durante el seguimiento. Se empleó la técnica de inmunoensayo enzimático (ELISA) para medir anticuerpos contra los autoantígenos GAD65 (GADA) e IA-2 (IA-2A), y se usó inmunofluorescencia indirecta para medir los anticuerpos de las células de los islotes (ICA). Los niveles de GADA e IA-2A se expresaron en U/ml. El límite superior del rango normal para los anticuerpos GADA e IA-2A fue de 4,99 y 14,99 U/mL, respectivamente. Los niveles de ICA se expresaron como valores positivos o negativos.

Los autoanticuerpos anti-insulina no se midieron, ya que el tratamiento con insulina exógena puede producir positivización de estos anticuerpos contra la insulina, que podrían ser indistinguibles de los autoanticuerpos.

No se midieron los autoanticuerpos contra el transportador de zinc 8 (anti ZnT8), puesto que la técnica no estaba disponible en nuestro hospital.

2.1.4. Diagnóstico del rechazo agudo

Se sospechó el rechazo agudo del injerto pancreático ante un aumento en los niveles de amilasa sérica y/o niveles de glucemia junto con una caída abrupta en los niveles séricos de péptido C y/o dolor abdominal. Sin embargo, las mediciones de la amilasa y la lipasa séricas tienden a ser relativamente inespecíficas y, por lo tanto, generalmente no se consideran índices fiables para confirmar o descartar un rechazo pancreático. Por esta razón, si se sospechaba un rechazo agudo del páncreas, el diagnóstico se confirmaba con una biopsia de injerto pancreático.

La biopsia del injerto pancreático se realizó mediante técnica de biopsia con aguja percutánea. La cola pancreática fue el área elegida para realizar la biopsia, ya que generalmente proporciona un mejor soporte histológico para la recurrencia de la DM tipo 1, ya que tiene la mayor densidad de células de islotes. Las biopsias se realizaron bajo anestesia local y fueron guiadas por ultrasonido.

2.1.5. Aprobación ética

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Instituto de Investigación de Salud La Fe, Valencia (España). Este artículo contiene estudios en humanos aprobados por CEIC. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes antes de su inclusión en el estudio.

2.2. RESULTADOS

El estudio incluyó 81 pacientes con DM tipo 1 48 hombres y 33 mujeres, edad promedio 37.4 ± 5.7 años, IMC promedio 24.0 ± 3.4 kg/m² y duración promedio de la diabetes 25.5 ± 6.5 años) que recibieron un trasplante SPK. Ningún paciente presentaba un péptido C detectable antes del trasplante.

Antes del trasplante el 15.8% de los pacientes presentaba valores positivos de GADA y el 7.3% valores positivos de IA-2A.

Después del trasplante SPK, 56 pacientes mantuvieron el injerto pancreático (42 de ellos sin precisar insulina exógena y 14 con dosis bajas de insulina), 8 pacientes murieron y 17 pacientes perdieron el injerto pancreático. Las causas de la pérdida del injerto pancreático fueron:

- Rechazo de páncreas en 7 pacientes. En todos ellos, se encontraron niveles de amilasa y lipasa aumentados. La biopsia del injerto pancreático se realizó en 5 casos, confirmando el rechazo del injerto. En los otros 2 casos, el rechazo del injerto pancreático coexistió con el rechazo del injerto renal y solo se realizó una biopsia de injerto renal.
- Explante debido a complicaciones quirúrgicas en 8 pacientes: trombosis venosa de injerto en 3 casos, fístula entérica en 2 casos, pancreatitis aguda en 2 casos y dehiscencia de sutura quirúrgica en otro caso.
- Recurrencia de la DM tipo 1 en 2 pacientes.

Tres de los pacientes con pérdida de injerto pancreático por complicaciones quirúrgicas o rechazo de páncreas fueron sometidos posteriormente a trasplante PAK. Ningún paciente con recurrencia de diabetes autoinmune fue trasplantado. La recurrencia de DM tipo 1 se encontró en solo 2 pacientes después del trasplante SPK, lo que arroja una prevalencia del 2,5%. La recurrencia de DM tipo 1 fue la causa de la pérdida del injerto pancreático en el 11,8% de los casos. En la Tabla 8 se recogen las características basales de los 2 pacientes que desarrollaron una recurrencia de la DM tipo 1.

Inicialmente, tras el trasplante de SPK, ambos pacientes mantuvieron un buen funcionamiento de los injertos pancreáticos y renales: lograron normoglucemia (sus niveles de hemoglobina glicosilada se normalizaron, presentaron niveles de péptido C y glucemia en ayunas dentro del rango de la normalidad) y no precisaban insulina ni diálisis durante 24 y 54 meses, respectivamente.

Sin embargo, tras ese periodo de tiempo, aparecieron los síntomas clásicos de diabetes coincidiendo con niveles elevados de glucemia en ayunas y niveles bajos de péptido C, requiriendo de nuevo insulinización. Ambos pacientes volvieron a sus requerimientos de insulina previos al trasplante. Los niveles séricos de amilasa y lipasa fueron normales. Los datos metabólicos y el esquema de inmunosupresión se resumen en las Figuras 10 y 11.

Se descartó una transgresión en la toma de la inmunosupresión y los niveles plasmáticos de tacrólimus se mantuvieron dentro de los límites establecidos. Dado que ambos injertos renales mantuvieron una buena función, se continuó con el régimen inmunosupresor. No hubo explante de los injertos pancreáticos.

Tabla 8. Características basales de los 2 pacientes que desarrollaron una recidiva de la DM-1 tras el trasplante de páncreas.

	PACIENTE nº1	PACIENTE nº2
CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR		
Sexo	Mujer	Hombre
Edad del receptor en el momento del trasplante (años)	31	33
Duración de la diabetes (años)	22	20
Tipo de diálisis	Hemodiálisis	Hemodiálisis
Duración de la diálisis antes del trasplante de páncreas (años)	2	3
Haplotipos HLA	A*01 A*02 B*08 B*18 DRB1*03 DRB1*03 DQ*0201 DQ*02	A*01 A*02 B*08 B*50 DR*3 DR*4
CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE		
Sexo	Hombre	Mujer
Edad (años)	26	35
Causa de muerte	Ahogamiento	Otras
Haplotipos HLA	A*29- B*18- DR*11 DR*52	A*02 A*32 B*27 B*41 DR*03 DR*51
CARACTERÍSTICAS DEL TRASPLANTE		
Tipo de trasplante de páncreas	SPK	SPK
Año del trasplante	2009	2010
Período sin insulina y sin diálisis tras el trasplante de páncreas	Sí	Sí
Periodo de tiempo de seguimiento tras el trasplante hasta la recidiva de la DM tipo 1 (meses)	54	24

SPK, trasplante simultáneo de páncreas-riñón. HLA, *human leukocyte antigen* (antígeno leucocitario humano). DM tipo 1, diabetes mellitus tipo1.

Figura 10. Evolución de la función endocrina tras el trasplante SPK en el paciente nº1, que presentó una recurrencia de la DM tipo 1 a los 54 meses del trasplante. La línea discontinua representa los niveles plasmáticos de péptido C (ng/dL) y la línea continua los niveles de glucosa plasmática (mg/dL). En la tabla inferior al gráfico, se recogen los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%), los requerimientos diarios de insulina (UI/día), la dosis diaria de prednisona, micofenolato de mofetilo (MMF) y de tacrólimus, y los niveles plasmáticos de tacrólimus (ng/mL).

Tiempo tras el trasplante (meses)	0	1	3	6	12	24	36	48	54
HbA1c (%)	8.4	6.4	5.5	5.4	5.1	5.3	4.9	5.0	11.2
Insulina (UI/día)	18	8	6	4	0	0	0	0	26
Prednisona (mg/día)	-	15	10	5	0	0	0	0	0
MMF (mg/día)	-	1500	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Tacrólimus (mg/día)	-	8	5	8	11	9	5	5	5
Niveles plasmáticos de tacrólimus (ng/mL)	-	6	11	4	8	12	7	8.2	10.2

Figura 11. Evolución de la función endocrina tras el trasplante SPK en el paciente nº2, que presentó una recurrencia de la DM tipo 1 a los 24 meses del trasplante. La línea discontinua representa los niveles plasmáticos de péptido C (ng/dL) y la línea continua los niveles de glucosa plasmática (mg/dL). En la tabla inferior al gráfico, se recogen los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%), los requerimientos diarios de insulina (UI/día), la dosis diaria de prednisona, micofenolato de mofetilo (MMF) y de tacrólimus, y los niveles plasmáticos de tacrólimus (ng/mL).

Tiempo tras el trasplante (meses)	0	1	3	6	12	24	36
HbA1c (%)	6.5	5.0	5.2	5.5	5.6	7.4	8.6
Insulina (UI/día)	28	12	12	0	0	10	20
Prednisona (mg/día)	-	15	10	8	5	0	0
MMF (mg/día)	-	1500	1000	1000	1000	1000	1000
Tacrólimus (mg/día)	-	5	5	2	2	4	5
Niveles plasmáticos de tacrólimus (ng/mL)	-	12	13	5	7	6	11.5

Con respecto a la evolución de los autoanticuerpos, los dos pacientes con una recurrencia de la DM tipo 1, presentaban valores negativos de GADA e IA-2A antes del trasplante SPK. Solo un paciente convirtió los niveles de GADA e IA-2A de niveles negativos previos al trasplante a positivos en la recurrencia de la DM tipo 1. El otro paciente, sólo positivizó los GADA en el momento de la recurrencia de la DM tipo 1, mientras que los niveles de IA-2A se positivizaron un año después (Figura 12). Los anticuerpos de células de los islotes (ICA) se midieron solo en un paciente tras la recurrencia de la diabetes, no antes de SPK, siendo positivos (título 1/40).

Figura 12. Seguimiento de los autoanticuerpos tras el trasplante SPK. Los niveles plasmáticos de los GADA (U/mL) se muestran como una línea discontinua y los niveles de IA-2A (U/mL) como una línea continua. Las líneas discontinuas roja y azul representan el límite superior de la normalidad de los GADA (4.99U/mL) y de IA-2A (14.99U/mL), respectivamente.

Figura 12.1. Seguimiento de los autoanticuerpos tras el trasplante SPK en el paciente nº1. Antes del trasplante, los valores de GADA y de IA-2A eran negativos, pero a los 54 meses del trasplante se positivizaron.

SPK: *Simultaneous Pancreas Kidney transplantation*. GADA: Autoanticuerpos contra el autoantígeno GAD65. IA-2A: Autoanticuerpos anti tirosin-fosfatasa.

Figura 12.2. Seguimiento de los autoanticuerpos tras el trasplante SPK en el paciente nº2. Antes del trasplante, los valores de GADA y de IA-2A eran negativos. Tras 24 meses de evolución post-trasplante, solo los GADA se positivizaron, pero 12 meses después, los IA-2A también se positivizaron.

SPK: Simultaneous Pancreas Kidney transplantation. GADA: Autoanticuerpos contra el autoantígeno GAD65. IA-2A: Autoanticuerpos anti tirosin-fosfatasa.

La biopsia del injerto de páncreas se realizó en los 2 pacientes, mostrando un infiltrado inflamatorio de células T entorno a las células beta, llamado insulitis, preservando el tejido exocrino y confirmando la recurrencia de T1DM (Imagen 1).

Imagen 1. Microfotografías de la sección del injerto pancreático del paciente 1. La histopatología de la biopsia revela insulitis temprana en islotes de Langerhans con marcada atrofia de los islotes, fibrosis y agotamiento severo de las células beta. No hay signos de rechazo agudo, como infiltración de células mononucleares parenquimatosas difusas o endovasculitis, y no hay signos de rechazo crónico, como necrosis, atrofia acinar, fibrosis parenquimatosa y arteriopatía obliterante. Los depósitos de C4d no están presentes en los vasos (rechazo mediado por anticuerpos).

Imagen A (20x): los círculos rojos muestran una marcada hiperplasia de islotes de dos de los islotes en un solo lóbulo.

La imagen B (40x) revela insulitis e hipertrofia de células de los islotes.

Imagen C (20x): células de islotes pseudoatróficas con tinción de glucagón positiva para la presencia de células alfa.

Imagen D (20 x): tinción de insulina que identifica insulitis en tres de los islotes y células beta residuales.

Imagen E: tinción positiva para CD3 + de acuerdo con la infiltración linfocítica de los tres islotes (insulitis)

Imagen F (2x): muestra fibrosis septal.

3. ARTÍCULO 3

- TÍTULO: “EL TRASPLANTE SIMULTÁNEO DE PÁNCREAS-RIÑÓN MEJORA LA NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR, CON EL VALSALVA COMO EL TEST MÁS PRECOZ”.
- REVISTA: *Journal of Diabetes Research*
- REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA: Argente-Pla M, Pérez-Lázaro A, Martinez-Millana A, et al. Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation Improves Cardiovascular Autonomic Neuropathy with Improved Valsalva Ratio as the Most Precocious Test. *J Diabetes Res.* 2020;2020:7574628. Published 2020 Apr 6. doi:10.1155/2020/7574628

3.1. METODOLOGÍA

3.1.1. Pacientes

Se trata de un estudio prospectivo de 81 pacientes con DM tipo 1 (48 hombres y 33 mujeres, edad promedio 37.4 ± 5.7 años, IMC promedio 24.0 ± 3.4 kg/m² y duración promedio de la diabetes 25.5 ± 6.5 años) que recibieron trasplante SPK, en el Hospital Universitario La Fe de Valencia (España), entre 2002 y 2015.

Los criterios de inclusión para el trasplante SPK fueron pacientes con DM1 (péptido C <0,5ng/ml), enfermedad renal terminal (tasa de filtración glomerular <20 ml/min/1.73m²), edad menor de 50 años, con ausencia de trastornos psiquiátricos o psicológicos graves y la capacidad de comprender lo que implica un trasplante de páncreas en relación con la colaboración postoperatoria y las complicaciones que pueden surgir en el seguimiento del mismo.

Después del trasplante SPK, el mantenimiento de la función del injerto pancreático y el injerto renal se definió como el logro de una independencia completa de la insulina y la diálisis, respectivamente. La pérdida del injerto renal se consideró como la necesidad de diálisis después del trasplante. Se consideró la pérdida del injerto de páncreas cuando, después del trasplante, el injerto mantenía una función parcial que requería el uso de insulina exógena, cuando presentó un rechazo, recurrencia de DM1 o precisó realización de pancreatectomía por complicaciones quirúrgicas (Figura 13). Después del trasplante SPK, 4 pacientes requirieron nefrectomía debido a complicaciones quirúrgicas; estos pacientes también sufrieron pérdida de la función pancreática que requirió insulina exógena y, por lo tanto, no fueron seleccionados para el estudio.

Después del trasplante SPK, 56 pacientes retuvieron el injerto pancreático: 14 de ellos requirieron dosis bajas de terapia con insulina, 0,25 UI/kg/día, y 42 presentaron un buen

funcionamiento del injerto pancreático, sin necesidad de insulina exógena (Figura 13). Se recopilaron datos demográficos, clínicos y bioquímicos en estos 42 pacientes.

3.1.2. Procedimiento de trasplante.

El procedimiento de trasplante empleado, ha sido descrito con anterioridad [170].

- Técnica quirúrgica: Todos los trasplantes de páncreas fueron realizados por el mismo equipo quirúrgico. Todos los injertos pancreáticos y de riñón se obtuvieron de donantes fallecidos, y ambos se colocaron extraperitonealmente.
- Inmunosupresión. Se empleó globulina antitimocítica o basiliximab como terapia de inducción. Como terapia de inmunosupresión de mantenimiento, los pacientes fueron tratados con una combinación de tacrólimus, micofenolato mofetilo o sirólimus y prednisona.
- Métodos de laboratorio. Los parámetros bioquímicos se evaluaron con diferentes técnicas de laboratorio. Los niveles de glucosa, urea, creatinina, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) y triglicéridos se midieron mediante técnicas enzimáticas y colorimétricas (Cobas c701; ROCHE / HITACHI). Los niveles de péptido C fue medido empleando el inmunoanálisis electroquimioluminiscente en el analizador Cobas c602. La HbA1c se midió mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (Horiba Tosoh G11). La tasa de filtración glomerular (TFG) se calculó a partir de los niveles de creatinina sérica utilizando la ecuación de *The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). Finalmente, se calculó el valor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) usando la ecuación de *Friedewald*.

3.1.3. Evaluación neurológica

La evaluación neurológica se realizó antes del trasplante SPK y durante el seguimiento: después de 3, 5, 7 y 10 años. La función autónoma se evaluó mediante los test de reflejos autonómicos cardiovasculares (CARTs, de su acrónimo en inglés *cardiovascular autonomic reflex tests*), que miden la variabilidad de la presión arterial sistólica (TAS) a la bipedestación y la variabilidad de la FC a la maniobra de Valsalva y a la respiración profunda [172]–[174]. Todos los CARTs se realizaron habiendo suspendido el tratamiento antihipertensivo al menos 24 horas antes.

La relación de espiración/inspiración (E/I) o respiración profunda o Índice E/I evalúa la variabilidad de la FC inducida por una serie de ciclos de respiración profunda. Esta prueba se basa en el hecho de que la FC disminuye durante la espiración y aumenta durante la inspiración. Con el paciente en reposo y en decúbito supino durante al menos 10 minutos, se monitoriza la FC mediante un electrocardiograma (ECG) mientras el paciente realiza 6 ciclos de respiración profunda, una respiración cada 10 segundos. Se realiza el cociente entre el intervalo R-R más

largo durante la espiración y el R-R más corto durante la fase de inspiración, siendo el resultado final el promedio de las 3 determinaciones. Una diferencia de >15 latidos por minuto (lpm) se considera normal y <10 lpm es anormal. El valor normal más bajo para la relación E/I es variable y disminuye con la edad: edad 20-24 años, 1.17; 25-29, 1.15; 30-34, 1.13; 35-39, 1.12; 40-44, 1.10; 45-49, 1.08; 50-54, 1.07; 55-59, 1.06; 60-64, 1.04; 65-69, 1.03; y 70-75, 1.02 [175].

El Índice 30:15 evalúa la respuesta de la FC al adoptar la bipedestación y consiste en un aumento inicial de la FC seguido de una disminución de la misma. El paciente, después de permanecer durante 3 minutos en una posición supina relajada, debe adoptar rápidamente la bipedestación en menos de 3 segundos. Se calcula la relación del intervalo R-R registrado en el latido 30 y el intervalo R-R registrado en el latido 15 después de tomar la posición de pie. La proporción de 30:15 es variable y depende de la edad del paciente: edad 20-29 años, 1.12; 30-39, 1.10; 40-49, 1.08; 50-60, 1.07; y 61-65, 1.06 [175].

El Índice de Valsalva evalúa la variabilidad de la FC durante un aumento de la presión intratorácica mediante la maniobra de Valsalva. La maniobra de Valsalva está influenciada tanto por el sistema simpático como por el sistema parasimpático [21]. Estando el paciente sentado, debe soplar a través de una boquilla durante 15 segundos, manteniendo la glotis cerrada de forma constante e ininterrumpidamente, debiendo mantener una resistencia de aproximadamente 40 mmHg. Se calcula la relación entre el intervalo R-R más largo después de la maniobra y el intervalo R-R más corto registrado durante los 15 segundos de espiración forzada. La proporción normal de R-R más largo a más corto [175], [176] también es variable y disminuye con la edad: edad 20-29 años, 1.21; 30-39, 1.19; 40-49, 1.18; 50-60, 1.17; y 61-65, 1.16.

Variación de la tensión arterial sistólica (TAS) durante los cambios posturales: esta prueba evalúa la función simpática, se realiza en la misma maniobra (cambio de posición de la posición supina a la posición de pie) que el Índice 30/15 y se calculan conjuntamente. El paciente debe permanecer en posición supina durante 3 minutos, durante los cuales la presión arterial se mide 3 veces. Posteriormente, el paciente debe adoptar la posición de pie rápidamente (en menos de 3 segundos). Después de eso, se toman 2 mediciones de presión arterial. Se calcula la diferencia entre la media de la TAS en decúbito y la media de la TAS en bipedestación. La respuesta normal es una caída de PAS de <10 mmHg, límite es una caída de 10-29 mmHg y anormal es una caída de > 30 mmHg con síntomas [175].

Los CARTs se realizaron con Neurotester® (Italia, 2009). Todos los valores de los tests previos fueron transferidos y procesados por un programa informático sincronizado con Neurotester®. Los valores de normalidad se ajustaron de acuerdo con la edad del paciente. El resultado de cada prueba se expresó como normal, límite (o prepatológico) o patológico. Según las recomendaciones de la ADA y la *American Academy of Neurology*, se requieren al menos 2 pruebas de FC anormales para un diagnóstico confirmado de CAN [1], [28], [30], [177].

3.1.4. Análisis de los datos.

Las variables continuas se describieron utilizando la media y el rango intercuartílico para las características basales y de seguimiento de los pacientes, y la media y la desviación estándar para los CARTs. Las variables categóricas se expresan como porcentajes.

Con respecto al análisis estadístico, en las variables continuas, se usó una prueba t de dos colas para comparar resultados a lo largo del tiempo dentro de cada grupo. El test de *Pearson* se empleó para variables categóricas. Cuando las observaciones disponibles fueron limitadas, se utilizó la prueba exacta de *Fischer*.

El nivel de significancia fue $p < 0.05$ para todas las pruebas. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS Statistics® (versión 20). La corrección del Procedimiento *Benjamini-Hochberg* [178] se aplicó para minimizar la probabilidad de errores de Tipo 1 en pruebas múltiples (los resultados se describieron antes y después del ajuste) con una tasa de falso descubrimiento del 10%.

3.1.5. Aprobación ética.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Instituto de Investigación de Salud La Fe, Valencia (España). Este artículo contiene estudios en humanos aprobados por CEIC. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes antes de su inclusión en el estudio.

3.2. RESULTADOS

Se incluyeron 42 pacientes con DM tipo 1 (25 hombres y 17 mujeres), con una edad media de $37,6 \pm 5,6$ años, un IMC medio de $23,9 \pm 3,1$ kg/m² y una duración media de diabetes de $25,2 \pm 6,2$ años) que se habían sometido a un trasplante de SPK y que presentaban un buen funcionamiento de los injertos pancreáticos y renales durante el seguimiento. Ninguno de los pacientes requería de insulina exógena ni de diálisis y todos permanecían normoglucémicos, con niveles normales de hemoglobina glicosilada en el momento de este estudio. Las características de seguimiento basales y posteriores al SPK se incluyen en la Tabla 1. Los tests para muestras pareadas confirmaron una mejoría significativa en los objetivos metabólicos.

Figura 13. Evolución del trasplante SPK.

Tabla 9. Características basales y post-trasplante SPK para muestras pareadas.

PARÁMETRO	BASAL	SEGUIMIENTO			
		3 AÑOS	5 AÑOS	7 AÑOS	10 AÑOS
N	42	31	16	7	4
IMC (kg/m ²)	23.2 (21.9-25.5)	23.2 (20.9-25.7)	23.5 (22.5-26.5)	24.5 (22.2-26.1)	22.15 (21.7-23.1)
Hemoglobina A1c (%)	7.8 (7.0-9.1)	5.5 (5.3-5.9) [†]	5.4 (5.1-5.5) [†]	5.7 (5.1-5.9) [¤]	5.7 (5.1-5.9)
Glucemia basal (mg/dL)	168.5 (125.7-237.7)	86.0 (80.0-96.0) [†]	85.5 (80.0-94.7) [¤]	86.0 (75.0-98.0) [†]	83.0 (76.2-109.2)
Péptido C (ng/mL)	0.1 (0.1-0.4)	2.4 (1.8-3.2) [†]	2.2 (1.6-2.6) [†]	1.7 (1.0-2.1) [#]	1.6 (0.6-2.9)
Creatinina sérica (mg/dL)	7.1 (5.6-8.1)	1.1 (1.0-1.4) [†]	1.1 (1.0-1.3) [†]	0.9 (0.8-1.2) [#]	0.9 (0.9-1.0) [#]
Urea (mg/dL)	103.0 (84.0-138.0)	55.5 (46.5-63.2) [†]	49.0 (44.0-61.0) [†]	45.0 (39.0-68.0) [†]	39.0 (38.0-45.2) [#]
eGFR (mL/min/1.73m ²)	11.5 (9.0-60.0)	72.0 (57.2-84.2) [†]	70.0 (53.5-85.5) [†]	85.0 (57.0-108.0) [†]	89.0 (75.2-99.0) [†]
Colesterol total (mg/dL)	156.5 (124.2-181.7)	164.0 (151.0-175.0)	178.0 (161.2-189.0)	158.0 (146.0-174.0)	169.5 (145.0-178.2)
HDL-C (mg/dL)	43.0 (34.5-59.5)	56.5 (45.2-70.0)	68.0 (58.5-75.7)	64.0 (56.0-69.0)	61.0 (61.0-63.0)
LDL-C (mg/dL)	80.0 (51.0-97.5)	93.0 (84.0-104.0)	93.5 (79.5-103.7)	84.0 (76.0-92.0)	105.0 (78.0-106.0)
Triglicéridos (mg/dL)	113.5 (86.2-167.0)	74.5 (55.0-87.7) [†]	67.0 (55.0-81.0) [†]	57.0 (46.0-71.0)	68.5 (55.5-76.2)
Tensión arterial sistólica (mmHg)	141.0 (130.0-156.0)	120.0 (113.7-130.0) [†]	128.0 (115.0-131.0) [#]	128.0 (105.2-130.0)	127.5 (113.7-139.7)
Tensión arterial diastólica (mmHg)	76.0 (70.0-81.0)	70.0 (65.0-75.0) [¤]	70.0 (70.0-77.0)	71.0 (52.7-80.2)	75.5 (65.2-79.0)
Pacientes con tratamiento hipolipemiente	26 (61.9%)	8 (19.0%) [#]	5 (11.9%) [#]	1 (2.4%) nd	1 (2.4%) nd
Pacientes con tratamiento antihipertensivo	40 (95.2%)	16 (38.1%) [#]	10 (23.8%) [#]	4 (9.5%) [†]	3 (7.1%) [†]
Pacientes en tratamiento con betabloqueantes	13 (30.9%)	3 (9.7%) [†]	1 (6.25%) [†]	0 (0%) [†]	0 (0%) [†]
Pacientes con diagnóstico de CAN / Pacientes con CARTs realizados	30/31 (96.8%)	16/16 (100%)	11/13 (84.6%)	5/6 (83.3%)	2/3 (66.7%)

SPK, *Simultaneous pancreas and kidney transplantation*. IMC, Índice de masa corporal. eGFR, tasa de filtración glomerular estimada. HDL-C, Lipoproteínas de alta densidad. LDL-C, Lipoproteínas de baja densidad. CAN, neuropatía autonómica cardiovascular.

[†]p < 0.001, pacientes al 3, 5, 7 o 10 año post-SPK vs basal

[#]p < 0.01, pacientes al 3, 5, 7 o 10 año post-SPK vs basal

[¤]p < 0.05, pacientes al 3, 5, 7 o 10 año post-SPK vs basal ne.

nd: test no realizado.

Todos los pacientes lograron un buen control de la presión arterial, tanto en el momento de SPK como durante el seguimiento, con o sin tratamiento antihipertensivo. Se descartaron otras causas conocidas que pudieran contribuir a la neuropatía, tanto en el momento del trasplante de SPK como durante el seguimiento.

Los CARTs se realizaron para evaluar la neuropatía autonómica, en 31 pacientes antes del trasplante SPK, 16 de ellos nuevamente después de 3 años, 13 después de 5 años, 6 después de 7 años y 3 después de 10 años.

Antes del trasplante, todas las pruebas de función autonómica mostraron resultados patológicos (Figura 14), obteniendo una alta prevalencia de CAN: 96.8% (Tabla 9). Después del trasplante SPK, la prevalencia de CAN se redujo progresivamente con el tiempo (Tabla 10). Además, después del trasplante de SPK, el análisis de muestras pareadas de pacientes mostró una mejoría de la respuesta de presión arterial sistólica al ortostatismo al quinto año post trasplante SPK ($p=0.03$), así como una mejoría en el índice de Valsalva al tercer año ($p < 0.001$) y quinto año ($p=0.001$). Después de aplicar la corrección Benjamini-Hochberg a múltiples pruebas, la respuesta de la presión arterial sistólica al ortostatismo mantuvo su importancia después del 7º año, el Índice Valsalva también mantuvo una mejoría significativa después del 7º año y después de SPK. Además, los índices 30:15 y E/I mostraron una mejoría significativa después del 3er año del trasplante SPK (Tabla 11).

Figura 14. Resultados de los tests de función cardiovascular en pacientes receptores de trasplante SPK, antes y durante el seguimiento (el cuadro de texto incluye muestras pareadas). (A) Variación de la presión arterial sistólica al ortostatismo. (B) Variación de la frecuencia cardiaca con la maniobra de Valsalva. (C) Variación de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo (Índice 30:15). (D) Variación de la frecuencia cardiaca con la respiración profunda (E/I).

Los resultados se muestran como mediana [rango intercuartílico].

La línea discontinua indica el límite entre valores dentro de la normalidad y valores borderline o prepatológicos. Sundkvist and Lilja (1985) [172] y Ewing et al (1985) [174].

SPK, simultaneous pancreas and kidney transplantation.

(A) Variación de la presión arterial sistólica al ortostatismo.

(B) Variación de la frecuencia cardiaca con la maniobra de Valsalva.

(C) Variación de la frecuencia cardiaca con el ortostatismo (Índice 30:15).

(D) Variación de la frecuencia cardiaca con la respiración profunda (E/I).

Tabla 10. Resultados de los tests autonómicos cardiovasculares, comparando la evolución antes y post trasplante SPK en muestras pareadas de pacientes. Los resultados estadísticamente significativos ($p < 0.05$) se muestran en negrita.

Test	Periodos comparados	Estadísticos				Correlaciones		Test	
		N	Media	Desv. Estándar	Error típico de la media	Correlación	Sig.	t	Sig. (bilateral)
TAS	Antes SPK	17	-23.76	17.44	4.23	0.11	0.68	-1.13	0.28
	3 ^{er} año		-18.00	13.83	3.35				
	Antes SPK	16	-24.62	17.32	4.33	0.52	0.04	-2.36	0.03
	5 ^o -6 ^o año		-15.66	12.81	3.20				
	Antes SPK	4	-13.50	8.85	4.42	-0.89	0.11	0.45	0.69
	7 ^o -8 ^o año		-20.50	23.27	11.64				
	Antes SPK	3	-31.33	34.43	19.89	-0.89	0.30	-0.71	0.55
	9 ^o -10 ^o año		0.33	45.28	26.14				
Índice Valsalva	Antes SPK	17	1.11	0.12	0.03	0.49	0.05	-3.46	0.00
	3 ^{er} año		1.21	0.13	0.03				
	Antes SPK	17	1.09	0.07	0.02	0.52	0.03	-5.39	0.00
	5 ^o -6 ^o año		1.23	0.13	0.03				
	Antes SPK	5	1.12	0.08	0.04	0.92	0.03	-2.41	0.07
	7 ^o -8 ^o año		1.29	0.23	0.10				
	Antes SPK	3	1.13	0.11	0.06	0.87	0.33	-2.79	0.11
	9 ^o -10 ^o año		1.36	0.22	0.13				
Índice 30:15	Antes SPK	16	1.02	0.03	0.01	0.35	0.18	-1.83	0.09
	3 ^{er} año		1.05	0.06	0.02				
	Antes SPK	16	1.03	0.05	0.01	0.05	0.85	-1.72	0.11
	5 ^o -6 ^o año		1.10	0.15	0.04				
	Antes SPK	5	1.01	0.02	0.01	-0.72	0.17	-0.78	0.48
	7 ^o -8 ^o año		1.05	0.08	0.03				
	Antes SPK	3	0.99	0.01	0.00	-0.84	0.36	-1.34	0.31
	9 ^o -10 ^o año		1.11	0.15	0.09				
Índice E/I	Antes SPK	11	1.10	0.08	0.02	0.77	0.00	-1.98	0.08
	3 ^{er} año		1.05	0.06	0.02				
	Antes SPK	12	1.08	0.07	0.02	0.70	0.01	-1.20	0.26
	5 ^o -6 ^o año		1.11	0.11	0.03				
	Antes SPK	2	1.06	0.03	0.02	1.00	0.00	0.52	0.69
	7 ^o -8 ^o año		1.06	0.02	0.01				

TAS: Variación de la presión arterial sistólica al ortostatismo. Índice 30:15: Variación de la frecuencia cardíaca con el ortostatismo. Índice E/I: Variación de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda. SPK: trasplante simultáneo de páncreas-riñón.

Tabla 11. Corrección de Benjamini-Hochberg para múltiples test.

Variable	Basal comparado con	p-valor para test pareado	Rank	$\alpha (k/m)^1$
Índice Valsalva	5º-6º año	0.00001	1	0.0067
Índice Valsalva	3º-4º año	0.001	2	0.0133
Respuesta de la presión arterial sistólica al ortostatismo	5º-6º año	0.03	3	0.0200
Respuesta de la presión arterial sistólica al ortostatismo	7º-8º año	0.069	4	0.0267
Índice Valsalva	7º-8º año	0.07	5	0.0333
Índice E/I	3º-4º año	0.08	6	0.0400
Índice 30:15	3º-4º año	0.09	7	0.0467
Índice 30:15	5º-6º año	0.11	8	0.0533
Índice Valsalva	9º-10º año	0.11	9	0.0600
Índice E/I	5º-6º año	0.26	10	0.0667
Respuesta de la presión arterial sistólica al ortostatismo	3º-4º año	0.28	11	0.0733
Índice 30:15	9º-10º año	0.31	12	0.0800
Índice 30:15	7º-8º año	0.48	13	0.0867
Respuesta de la presión arterial sistólica al ortostatismo	9º-10º año	0.55	14	0.0933
Índice E/I	7º-8º año	0.69	15	0.1000

1.:

α : Tasa de falso descubrimiento. Estimado al 10%.

k: rank

m: nº total de tests (15).

IV. DISCUSIÓN

IV. DISCUSIÓN

Estos trabajos ponen de manifiesto la mejoría clínica que se produce tras el trasplante SPK, no sólo en cuanto a supervivencia del paciente y de los injertos pancreáticos, sino también en cuanto a tasa de complicaciones post-trasplante y en cuanto a mejoría de las complicaciones crónicas de la diabetes con la normoglucemia mantenida conseguida tras un trasplante exitoso de páncreas-riñón.

1. RESULTADOS GLOBALES DEL TRASPLANTE: SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y SUPERVIVENCIA DE LOS INJERTOS PANCREÁTICO Y RENAL

1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Según los datos de la *International Diabetes Federation* (IDF), la incidencia de DM-1 se encuentra entre 5 y 8 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año [179]. En la Comunidad Valenciana, la DM-1 tiene una prevalencia aproximada del 0.3% y una incidencia 11-15 casos por cada 100.000 habitantes.

La DM mal controlada de forma crónica conlleva la aparición de complicaciones macro y microvasculares, siendo la principal causa de ceguera adquirida, insuficiencia renal y amputación no traumática de miembros inferiores. Además, la DM es la responsable del 8,5% de todas las muertes que se producen en Europa antes de los 80 años [179], [180], es la sexta causa de mortalidad en la Comunidad Valenciana y contribuye a las causas vasculares y a ciertos tipos de neoplasias malignas.

En pacientes con DM-1, se ha demostrado que la insulinoterapia intensiva mantenida a largo plazo logra una normoglucemia que evita la aparición de complicaciones crónicas. Sin embargo, la insulinoterapia intensiva no está exenta de riesgos, puesto que aumenta de 2-3 veces el número de hipoglucemias con respecto a la pauta convencional de insulinización [21]. A su vez, las hipoglucemias, especialmente las graves, se relacionan con mayor mortalidad [181], [182]. Es por ello, que el trasplante SPK es una opción terapéutica válida en pacientes que son candidatos a trasplante renal por nefropatía diabética terminal, puesto que restablece el estado de euglucemia sin riesgo de hipoglucemia.

Según el IPTR, desde el año 2001 se han realizado más de 2000 trasplantes de páncreas anuales a nivel mundial, y de ellos, el trasplante SPK es el más frecuente con más de 1500 trasplantes al año. El número de trasplantes SPK en nuestro país, ha ido aumentando de forma progresiva en los últimos años, especialmente a partir del año 2000, alcanzando su máximo número de trasplantes en 2011, con 106 trasplantes. Posteriormente ha descendido el

número de trasplantes realizados, pero manteniéndose por encima de los 70 trasplantes de páncreas anuales[168]. Del mismo modo, desde que se realizó el primer trasplante SPK en la Comunidad Valenciana en el año 2002, ha habido un aumento progresivo en la realización de este tipo de trasplantes, siendo 2008 y 2010 los años con mayor número de trasplantes SPK, 10 [168]. En nuestra serie, solo nos hemos centrado en los resultados de SPK, puesto que el tamaño muestral de los trasplantes PAK era muy reducido y no se ha realizado ningún trasplante PTA.

1.2. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE

En la serie de EE.UU., la mayor descrita hasta la fecha, la supervivencia del paciente al primer y tercer año del trasplante SPK entre 2001-2005, fue del 95,2% y del 91%, respectivamente. Estas cifras aumentan de forma progresiva conforme avanzan los años de realización del trasplante, siendo del 96,1% y del 92,8% respectivamente, para los trasplantes SPK realizados entre 2006-2010 y del 97,6% y del 94,6%, para los trasplantes SPK realizados entre 2011-2016 [71].

Del mismo modo, en Europa y en España, otras series de trasplante de páncreas arrojan cifras de supervivencia del paciente al año del trasplante similares [183]–[187]. Evaluando la supervivencia del paciente a más largo plazo, también se han obtenido óptimos resultados, con una supervivencia al 5º y 10º año post-trasplante superiores al 85% [185]–[188].

En nuestra serie, los resultados obtenidos son similares a los reflejados en estas series, con una supervivencia global del paciente al primer y 5º año del trasplante SPK del 91,3% y del 89,5%, respectivamente. Además, parece haber una tendencia a una mayor supervivencia del paciente en los trasplantes realizados más recientemente, en el periodo 2009-2015 frente al periodo 2002-2008, tal y como ocurría en las series previas, sin bien, las diferencias entre ambos periodos no fueron estadísticamente significativas.

1.3. SUPERVIVENCIA DE LOS INJERTOS PANCREÁTICO Y RENAL

La supervivencia global del injerto pancreático al año del trasplante SPK (75,2%), es algo inferior a la de otras series publicadas que presentan cifras de supervivencia superiores al 80% [183]–[187]. Sin embargo, si tenemos en cuenta la supervivencia del injerto pancreático por periodos de tiempo, observamos que la supervivencia en el periodo de tiempo más reciente (2009-2015) es superior al 80% frente a la del 67,5% del primer periodo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0109$). Por tanto, la supervivencia del injerto pancreático, aumenta de forma progresiva con los años de realización del trasplante, siendo cifras comparables a las de series más amplias como [71], [185], [187].

La causa de la mejoría de la supervivencia del injerto pancreático en el segundo periodo de tiempo con respecto al primero probablemente se deba a una mayor experiencia del equipo médico-quirúrgico en el trasplante SPK, entre otras. Por un lado, la pauta de inmunosupresión y

la técnica quirúrgica fueron las mismas en todos los pacientes, independientemente del momento de realización del trasplante, por lo que estas variables no influirían en el resultado. Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características de los donantes entre un periodo u otro y, en lo que respecta a los pacientes receptores, tan solo hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de permanencia en diálisis antes del trasplante SPK, que fue superior en los pacientes del segundo periodo de tiempo. Todo ello justificaría que la experiencia del equipo es esencial para lograr mejores resultados, sin que ello influya en la supervivencia del paciente.

En lo que respecta a la supervivencia del injerto renal, ésta suele ser, en general, mayor que la del injerto pancreático, y nuestros resultados son similares a los de las series descritas previamente [71], [183]–[188], sin que exista ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los 2 periodos de tiempo analizados.

1.4. MEJORÍA DEL CONTROL GLUCÉMICO, LIPÍDICO Y DE CIFRAS DE TENSIÓN ARTERIAL

La mortalidad en los pacientes con DM se atribuye en el 56% de los casos a enfermedad renal, y en el 44%, a enfermedad cardiovascular [1]. Se ha demostrado que el trasplante de páncreas, en cualquiera de sus modalidades: SPK, PAK y PTA, conlleva un aumento notable en la supervivencia del paciente, de alrededor de 10 años, en comparación con aquellos que permanecen en lista de espera [108]. Este aumento de la supervivencia se debe en parte a la mejoría conseguida en cuanto a control glucémico, lipídico y de cifras de tensión arterial.

En nuestro centro, los pacientes candidatos a trasplante SPK presentaban, previo al mismo, mal control glucémico y mal control de sus cifras tensionales, a pesar de tratamiento insulínico intensivo y tratamiento antihipertensivo, respectivamente. En estos pacientes, el aceptable control lipídico previo al trasplante, se conseguía gracias al tratamiento hipolipemiente que seguían más de la mitad de los pacientes.

Tras la realización del trasplante, en la mayoría de los pacientes se consiguió un control glucémico mayor que el conseguido previamente con pautas intensivas de insulina. Ello permite mantener un estado euglucémico sin necesidad de administración exógena de insulina, además de liberar al paciente con DM de la dependencia insulínica, con la disminución de administraciones subcutáneas de insulina. Tras el trasplante se produce un mantenimiento de los valores lipídicos similares a valores previos, pero con una disminución notable del número de pacientes que seguían tratamiento hipolipemiente. Las cifras tensionales de los pacientes sometidos a trasplante simultáneo páncreas-riñón, también mejoraron considerablemente tras el mismo, viéndose reducido el número de pacientes que precisaban tratamiento hipotensor.

De esta forma, tras el trasplante SPK, la mejoría en el control glucémico, la normalización de la función renal y el control de factores de riesgo cardiovascular como la TA y

la dislipemia, contribuirían al aumento de la supervivencia de los pacientes con diabetes trasplantados frente a los no trasplantados.

2. COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE SIMULTÁNEO DE PÁNCREAS-RIÑÓN

A pesar de los buenos resultados del trasplante SPK en cuanto a supervivencia de paciente e injertos, el trasplante de páncreas no está exento de complicaciones. Históricamente, las complicaciones quirúrgicas o “fallos técnicos” han sido la principal causa de mortalidad y de pérdida del injerto pancreático tras el trasplante SPK. Se describió inicialmente una tasa de complicaciones quirúrgicas del 15,3% tras el trasplante SPK, siendo la causa más común de pérdida del injerto pancreático (39,3%). No obstante, estas cifras han ido reduciéndose de forma progresiva con la mejoría de las técnicas quirúrgicas [139], [142], [189], hasta alcanzar unas cifras actuales del 7% y 5,6% en los trasplantes SPK realizados en los periodos de 2006-2009 y 2011-2016, respectivamente [71]. A pesar de ello, siguen siendo la principal causa de comorbilidad en todos los tipos de trasplantes de páncreas.

Las complicaciones médicas y quirúrgicas que aparecieron en el inicio del programa de trasplante de páncreas en nuestro hospital, ya se describieron con anterioridad [142]. Actualmente en nuestra serie, las complicaciones quirúrgicas siguen siendo las principales responsables de la pérdida del injerto pancreático.

2.1. TROMBOSIS VENOSA DEL INJERTO

La trombosis del injerto es la complicación más frecuente y más grave [190], [191], siendo la principal causa de reintervención y de explante del injerto pancreático [139]. En nuestra serie, la incidencia de trombosis del injerto pancreático fue del 7,4% (6 casos). Esta incidencia es similar a la reflejada por el Grupo Español de Trasplante de Páncreas (GETP) [140], pero es algo menor que la descrita en otras series internacionales y que se sitúa entre el 8 y el 13% [141], [190], [192]. Su etiología es multifactorial, viéndose implicados múltiples factores tales como el estado de hipercoagulabilidad [143], problemas en la anastomosis, estasis a nivel de vasos esplénicos, factores relacionados con el donante (mayor si edad >50 años, muerte cardiovascular,...) [147], [192], con la extracción (aporte excesivo de la solución de preservación, vaciamiento inadecuado de la sangre) y con el receptor (diálisis peritoneal previa, drenaje venoso portal, pancreatitis del injerto, síndromes de trombofilia) [140], [141], [192]. A este respecto, el empleo de una solución de preservación u otra, Wisconsin o Celsior, se ha descrito que no influye en los resultados de trombosis venosa [186]. En nuestra serie se empleó más la solución de

Celsior frente a la de Wisconsin, que únicamente fue empleada hasta 2009, tal y como se ha descrito con anterioridad [142].

Una vez se produce la trombosis del injerto, el tratamiento generalmente es la realización de explante del mismo (transplantectomía). Por tanto, su prevención es fundamental. Algunas mejoras encaminadas a reducir la incidencia de trombosis del injerto son la profilaxis antitrombótica, control postoperatorio mediante ecografía Doppler, mejoría en la selección del donante y del receptor y una mejoría en la técnica quirúrgica evitando el drenaje venoso portal [189].

2.2. PANCREATITIS DEL INJERTO

Por su parte, la pancreatitis del injerto tras el acto quirúrgico, se produce como consecuencia de la lesión por isquemia-reperfusión y suele asociarse a la aparición de complicaciones graves como fístulas, trombosis, colecciones infecciosas o necrosis [189]. En nuestra serie tuvo una incidencia del 4,9%, cifra algo inferior al 6% obtenido por el GETP [140], probablemente debido a que no se realizó ninguna derivación exocrina vesical, minimizándose así el riesgo de pancreatitis.

2.3. RECHAZO DEL INJERTO

La incidencia de rechazo inmunológico del injerto pancreático también fue menor en nuestra serie, 8,6%, con respecto a la descrita en la literatura, situada en torno al 9-37,2% [185], [186], con una pérdida del injerto pancreático al año del trasplante del 20%. Esto puede deberse a la implementación del esquema de inmunosupresión, con el tacrólimus y el micofenolato de mofetilo, de mayor potencia inmunosupresora que la azatioprina [193], que ha permitido una reducción en las pérdidas del injerto pancreático mediadas por rechazo. También se ha demostrado que la incidencia de rechazo aumenta cuando el donante es mayor de 30 años y el receptor es de raza negra o menor de 30 años. Por el contrario, esta incidencia es menor en los trasplantes SPK, frente a los PAK o PTA y mejora con el paso del tiempo, siendo menor en los trasplantes realizados más recientemente [71], tal y como ha sucedido en nuestra cohorte, alcanzándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos periodos de tiempo.

2.4. INFECCIONES POST-TRASPLANTE

Como consecuencia de la inmunosupresión intensificada, las infecciones se han convertido en la principal causa de mortalidad durante el primer año postrasplante [153], [194], [195], especialmente las infecciones abdominales postquirúrgicas [145], [186]. En nuestro caso son las responsables de la mitad de las muertes, a pesar de la aplicación de profilaxis antibacteriana, antifúngica y antiCMV. Dentro de ellas, se recogen las fugas anastomóticas,

abscesos o colecciones quirúrgicas, infección de la herida quirúrgica, ... Algunos factores que pueden favorecerlas son: edad avanzada del donante y receptor, mayor tiempo de isquemia fría, el empleo de diálisis peritoneal frente a hemodiálisis y la mayor permanencia en lista de espera para trasplante [141], [191], [192].

2.5. FÍSTULAS

Las fístulas son complicaciones poco frecuentes [192], con una incidencia en torno al 5-8% en derivaciones duodeno-entéricas [196], siendo algo mayor en derivaciones duodeno-vesicales. En nuestra serie aparecieron en el 4,9% de los trasplantes SPK.

Comparando de forma global las complicaciones que surgieron en ambos periodos de tiempo, 2002-2008 y 2009-2015, en el primer periodo, se aprecia un mayor número de fístulas, de rechazo del injerto pancreático, de necesidad de transplantectomía (explante de injerto pancreático) y de éxitus con respecto al periodo posterior. En el segundo periodo, el número de trombosis venosa y de infecciones intraabdominales postquirúrgicas fue mayor, pero menos graves, puesto que hay un menor número de explantes pancreáticos y de éxitus. Sin embargo, por lo que respecta a la aparición de complicaciones entre ambos periodos de tiempo, solo se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en los rechazos del injerto pancreático, que podría estar en relación con la mejoría de la pauta inmunosupresora. En el resto de las complicaciones no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, probablemente debido al bajo tamaño muestral.

2.6. RECIDIVA DE DIABETES AUTOINMUNE

La recidiva de la diabetes autoinmune ocurrió en 2 pacientes (2,5%) trasplantados SPK de nuestra serie y ha sido motivo de uno de los artículos publicados.

2.6.1. Prevalencia de la recidiva de diabetes autoinmune.

La recurrencia de DM tipo 1 en pacientes receptores de trasplante de páncreas no es una condición común, probablemente debido a que un programa de inmunosupresión convencional controla la autoinmunidad [83]. La recurrencia de la DM tipo 1 fue descrita inicialmente por el grupo de *Sutherland* en 1986 [157], [197]. Los primeros 2 casos se describieron en donantes HLA altamente compatibles con un programa de inmunosupresión minimizado. Más tarde, diferentes estudios demostraron que la recurrencia de la diabetes autoinmune también se podría producir en receptores de trasplante SPK no relacionados a pesar de ser incompatibles con HLA y con un esquema de inmunosupresión estándar [79], [198], [199][200]–[202].

Estos estudios han demostrado una prevalencia variable de recurrencia de DM tipo 1. En un examen histopatológico de 100 injertos pancreáticos, no se encontraron casos de recurrencia de DM tipo 1 entre los receptores de injerto pancreático de donantes fallecidos con un esquema de inmunosupresión completa. En cambio, se notificaron nueve casos (9%) de recurrencia de diabetes autoinmune entre receptores con un esquema de inmunosupresión reducido [203]. Más recientemente, *Burke et al.* [204] y *Vendrame et al.* [205] informaron una recurrencia de DM tipo 1 en el 7-8% de los pacientes sometidos a SPK, y *Pugliese et al.* [206] señalaron que la recurrencia de la diabetes autoinmune justificaba el 50% de los fallos inmunológicos observados, siendo una complicación subestimada, y probablemente fuera debido al hecho de que actualmente no existe ningún régimen terapéutico que controle la progresión de la autoinmunidad de los islotes [159], [204], [207].

En nuestra cohorte de 81 pacientes sometidos de trasplante SPK, reportamos dos casos de recurrencia de autoinmunidad de islotes después del trasplante de SPK, lo que representa una prevalencia global de 2.5%. Nuestra prevalencia es inferior a la descrita en la literatura. Esto probablemente se deba al hecho de que nuestra cohorte de pacientes es más reciente y, en consecuencia, con un régimen de inmunosupresión mejorado que el descrito por *Sibley et al* [203].

Además, la recurrencia de la diabetes fue la responsable de la pérdida del injerto pancreático en el 11.8% de los casos. Este porcentaje es más alto que el descrito por *Gruessner et al* [71], [74][34-35], quienes analizaron las principales causas de fallo del injerto pancreático después del trasplante de páncreas. Llegaron a la conclusión de que, después del primer año post-trasplante, la pérdida inmunológica del injerto fue mayor en los trasplantes aislados, y la recurrencia de la diabetes solo representó un pequeño porcentaje (menos del 2.5%) de las pérdidas del injerto. La diferencia entre los resultados de *Gruessner et al.* y los nuestros podría deberse a la diferencia en el tamaño de la muestra: analizaron una muestra de más de 48,000 trasplantes de páncreas, lo que contrasta con nuestros 81 trasplantes.

2.6.2. Diagnóstico de la recurrencia: Evolución de los autoanticuerpos. Biopsia pancreática.

El diagnóstico de recurrencia de DM tipo 1 en nuestros 2 pacientes se basó en los siguientes criterios:

1. pérdida de la función secretora de insulina con hiperglucemia mantenida que requirió reintroducción del tratamiento con insulina exógena;
2. seroconversión de autoanticuerpos en el momento de la recurrencia;
3. biopsia de injerto pancreático compatible con una recurrencia de la DM tipo 1;
4. ausencia de rechazo del páncreas exocrino o rechazo renal (niveles de amilasa y lipasa en suero sin cambios).

La presencia de células T autorreactivas circulantes (CD4 o CD8) en el momento del diagnóstico no se pudo determinar porque la técnica requería tecnología de tetrámero, que no estaba disponible en nuestro hospital.

En nuestra serie, antes del trasplante de páncreas, el 15,8% y el 7,3% de los pacientes presentaron valores aumentados de GADA e IA-2A, respectivamente. Estos datos son similares a los descritos por *Martins et al* [158], quienes informaron que el 21.5% de los pacientes eran positivos para GADA, el 10.4% eran positivos para ICA y el 3% eran positivos para IAA antes del trasplante SPK, siendo GADA el marcador autoinmune positivo más frecuente [158]. Sin embargo, ninguno de los pacientes que fueron positivos para GADA e IA-2A antes del trasplante tuvieron una recurrencia posterior de DM tipo 1. Por lo tanto, la positividad de autoanticuerpos antes del trasplante no parece predecir la función endocrina del injerto de páncreas y la recurrencia de la diabetes [158], [199].

Después del trasplante de SPK, los autoanticuerpos pancreáticos pueden persistir, desaparecer o reaparecer [199], [206], [208], [209], y su positividad previa al trasplante no influye en la supervivencia del injerto de páncreas [158]. La positividad de estos autoanticuerpos es un buen predictor de la aparición de diabetes autoinmune y, a veces, los autoanticuerpos preceden a la hiperglucemia en varios meses o años [159]. En el estudio de Miami, los sujetos con recurrencia de la diabetes autoinmune aumentaron al menos dos autoanticuerpos, hasta 70 veces el límite superior de la normalidad (ULN, del inglés *upper limit of normal*), apareciendo de 3 meses a 3 años antes de la recurrencia de la diabetes [159] y después de la recurrencia de la diabetes, los autoanticuerpos pancreáticos fluctuaron junto con niveles de células T. Por esta razón, los valores de autoanticuerpos deben controlarse de forma rutinaria [158], especialmente GADA, que tienden a ser los autoanticuerpos que se positivizan de forma más frecuente. Cuando dos o más autoanticuerpos se positivizan, aumenta la probabilidad de desarrollar una diabetes autoinmune [210].

Sin embargo, en 2012 *Assalino et al* [201] describieron un caso de recurrencia autoinmune después del trasplante de SPK en ausencia de GADA e IA-2A. Sugirieron que la patogénesis de la recurrencia de DM tipo 1 en un injerto pancreático no es un fenómeno homogéneo y que los autoanticuerpos no son necesariamente una característica cardinal de esta afección.

En nuestra muestra, después del trasplante SPK y coincidiendo con el diagnóstico de recurrencia de diabetes, ambos pacientes presentaron una positivización de ambos autoanticuerpos, GADA e IA-2A. Un paciente aumentó los títulos de GADA a 33x ULN y los títulos de IA-2A a 182x ULN. El segundo, aumentó los títulos de GADA e IA-2A a 340x y 17x, respectivamente, en el momento de la recurrencia de la diabetes. La positivización de estos dos autoanticuerpos se produjo a pesar de un esquema correcto de inmunosupresión.

Aunque la positivización de estos autoanticuerpos puede hacer sospechar la recurrencia de diabetes autoinmune, la biopsia de injerto pancreático es la que confirma el diagnóstico [158]. La insulitis es el hallazgo histológico patognomónico de la recidiva de la

diabetes autoinmune y se caracteriza por una destrucción selectiva de las células beta en los islotes de Langerhans con preservación de las células alfa y delta pancreáticas, sin que existan signos de rechazo agudo (endovasculitis, infiltración difusa de células mononucleares parenquimatosas o ambas) o rechazo vascular crónico (proliferación intimal fibrosa en las arterias) [18, 19, 30].

En nuestra muestra, la biopsia del injerto de páncreas se realizó en ambos pacientes debido a la elevada sospecha de recurrencia de diabetes autoinmune. La biopsia del injerto de páncreas mostró insulitis (Imagen 1), confirmó la recurrencia de la diabetes autoinmune y ayudó a descartar el rechazo del páncreas. Los resultados de la biopsia de injerto pancreático obtenidos en nuestra serie fueron similares a los descritos por otros autores [203], [211], [212].

Por otro lado, hay que señalar que el tacrólimus se utilizó en todos los pacientes como parte de la pauta de mantenimiento de inmunosupresión. Tacrólimus induce hiperglucemia debido que produce una toxicidad directa en las células beta pancreáticas, lo que reduce la producción de insulina. La toxicidad por tacrólimus puede imitar clínicamente las características de la recurrencia de la DM tipo 1 pero con ausencia de pruebas de anticuerpos o biopsia. En nuestra serie, la biopsia descartó la toxicidad por tacrólimus [213].

2.6.3. Tratamiento de la recurrencia de diabetes autoinmune.

Actualmente no existe un tratamiento real que altere el curso hacia la pérdida del injerto y la recurrencia de la DM tipo 1. Sin embargo, en ocasiones, al comienzo de la recurrencia, hay una secreción residual de insulina y la biopsia del injerto de páncreas revela la presencia de islotes con positividad para insulina. En estos casos, está justificado probar el efecto de la inmunoterapia en un intento de preservar la secreción de insulina. El grupo de Miami trató la recaída autoinmune con terapias anti-linfocitos (anti-B y / o anti-células T), con una mejora inicial de la función del injerto pancreático en algunos casos, pero la actividad autoinmune recurrió después de un corto tiempo. Después de la segunda recurrencia, se identificó el mismo clon de células T específicas de GAD autorreactivas, que se había encontrado en la primera recurrencia, [159], [206]. Esto llevó a pensar que los agentes inmunosupresores no pueden prevenir la respuesta inmune. Por otro lado, se han desarrollado otras estrategias dirigidas a las células T (CD4 y CD8) para tratar de detener la progresión de la DM tipo 1.

Recientemente, un equipo logró la remisión de la recurrencia autoinmune 6 años después del trasplante SPK, utilizando bolos de esteroides, plasmaféresis y dos infusiones de rituximab, además de la pauta habitual de inmunosupresión de mantenimiento [214]. Sin embargo, no probaron la autorreactividad de las células T, lo que podría tratarse de una remisión temporal. Es por ello por lo que se requiere más tiempo de seguimiento para confirmar que la recurrencia de la diabetes autoinmune se ha tratado eficazmente.

En nuestra muestra, ambos pacientes con recurrencia de diabetes no tenían secreción residual de insulina: el péptido C en ayunas y los niveles séricos de insulina eran muy bajos y la

biopsia del injerto de páncreas mostró una falta de tinción de insulina. Por esta razón, no se trató la recurrencia de la diabetes autoinmune y ambos pacientes requirieron volver a su pauta de insulina basal.

En resumen, en el último artículo describimos la prevalencia de recurrencia de diabetes después del trasplante de páncreas, las características de los pacientes, el seguimiento de autoanticuerpos y los valores glucémicos en una muestra de 81 trasplantes de páncreas. Encontramos algunas similitudes con otras series descritas en la literatura. Nuestros resultados confirman el hecho de que la diabetes autoinmune puede reaparecer después del trasplante de páncreas a pesar del hecho de que la autoinmunidad fue negativa antes del trasplante.

3. COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS: EVOLUCIÓN TRAS EL TRASPLANTE SPK

Se ha descrito que, cuanto mayor es el tiempo de evolución de la DM mal controlada, mayores son las complicaciones que pueden aparecer. Entre las complicaciones microvasculares derivadas de la diabetes se encuentran la nefropatía diabética, la retinopatía diabética y la neuropatía diabética. El tercer artículo de este trabajo se ha centrado en describir la evolución de la neuropatía autonómica cardiovascular (CAN) tras el trasplante de páncreas.

3.1. GENERALIDADES: PREVALENCIA Y ETIOPATOGENIA DE LA NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR

La CAN es una complicación común de la diabetes mellitus de larga evolución. Su etiopatogenia es multifactorial, pero la hiperglucemia parece ser la causa principal, al igual que ocurre en la nefropatía diabética. Varios estudios han demostrado que, cuanto mayor sea el tiempo de evolución de la DM mal controlada, mayores serán las complicaciones derivadas de la misma.

El tratamiento a largo plazo de pacientes con DM tipo 1 de corta duración con terapia intensiva con insulina que logra normoglucemia, conduce a una menor prevalencia e incidencia de CAN. De hecho, el DCCT comparó un grupo de pacientes tratados con terapia intensiva versus otro tratado con terapia convencional, y demostró que, aunque la prevalencia de CAN aumentó en ambos grupos, la incidencia fue significativamente menor en el grupo de tratamiento intensivo (28.9% vs 35.2%, $p < 0,018$) [21]. Debe tenerse en cuenta que la terapia intensiva con insulina aumenta el riesgo de hipoglucemia que, a su vez, empeora la CAN [215]. Además, se requieren largos períodos de normoglucemia para retrasar la progresión de la CAN y, este control es complicado con el uso de insulina exógena. Por estas razones, el reemplazo del páncreas parece ser el tratamiento más lógico para restaurar el estado normoglucémico en pacientes con

DM tipo 1 y enfermedad renal relacionada en etapa terminal, que son candidatos para el trasplante de riñón.

3.2. PREVALENCIA DE LA NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR ANTES DEL TRASPLANTE SPK

De acuerdo con los criterios de inclusión, los pacientes sometidos a trasplante SPK presentan nefropatía diabética terminal que requiere programas de diálisis antes del trasplante. Los mecanismos patogénicos que conducen a la nefropatía diabética son los mismos que pueden producir retinopatía y neuropatía diabética. Por lo tanto, se esperaría que estos pacientes presenten retinopatía y neuropatía diabética. De hecho, la neuropatía diabética es muy común y grave entre los candidatos para el trasplante de SPK [124].

En nuestro estudio, previo al trasplante, todos los pacientes presentaban alteración de los resultados de todos los CARTs. El tiempo medio de evolución de la DM tipo 1 fue de 25 años y el control glucémico, según las recomendaciones de la ADA, no fue óptimo con una media de HbA1C: 8,1% [1]. Por lo tanto, era esperable encontrar complicaciones microvasculares derivadas de DM como CAN en este grupo de pacientes.

3.3. EVOLUCIÓN DE LA NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR TRAS EL TRASPLANTE SPK

Tras el trasplante de páncreas, se ha demostrado una ligera mejoría en la función autonómica cardiovascular en estudios previos [126], [128]. Algunos de ellos informaron que la mejora de CAN parece ser más lenta y progresiva que la mejora de la neuropatía periférica. Sin embargo, *Hathaway et al* [216] describieron datos de 23 pacientes receptores de trasplante SPK y los compararon con 16 pacientes sometidos a trasplante renal solo (KTA), y fueron seguidos durante 12 meses. Mostraron una mejora en la función autonómica ya 1 año después del trasplante para ambos grupos de receptores de trasplante.

Nuestro estudio prospectivo de 10 años muestra que la función autonómica cardiovascular mejora significativamente después del trasplante SPK. Los CART se analizaron individualmente usando niveles estratificados por edad, tal y como se refleja en la sección Métodos. Sin embargo, en la Figura 14, los valores normales se consideraron de acuerdo con *Sundkvist y Lilja* [172] y *Ewing* (1985) [174], que se mostraron como una línea discontinua, para facilitar la lectura de la figura. La población de pacientes se analizó mediante estadística descriptiva y muestras pareadas. Los valores medios de las variables observadas (pruebas analíticas y funcionales) para cada período de tiempo se compararon con los valores preoperatorios.

El análisis de muestras pareadas de pacientes mostró que el Índice de Valsalva y la respuesta de tensión arterial sistólica al ortostatismo mejoraron estadísticamente al tercer y

quinto año después de SPK, respectivamente. El índice E/I y el índice 30:15 no alcanzaron significación para las muestras pareadas de pacientes.

Se aplicó la corrección *Benjamini-Hochberg* [178] a los resultados de las muestras pareadas para reducir la tasa de descubrimientos falsos (en inglés, *false discovery rate*) en esta prueba múltiple. Después del trasplante SPK y suponiendo un 10% de tasa de descubrimiento falso, las pruebas corregidas mostraron una mejora de todos los tests de función cardiovascular, pero en diferentes puntos temporales. Las pruebas que mostraron una mejoría más precoz fueron los índices de Valsalva, 30:15 y E/I, ya que se encontraron diferencias estadísticamente significativas 3 años después del trasplante SPK. Sin embargo, estas diferencias se mantuvieron hasta 10 años después de SPK solo en el índice de Valsalva, y la respuesta de tensión arterial sistólica al ortostatismo solo alcanzó significación estadística 5 y 7 años después del trasplante.

En las primeras etapas, la CAN puede ser completamente asintomática y se detecta solo por una disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, que posteriormente conduce a una forma clínica caracterizada por taquicardia en reposo e intolerancia al ejercicio. En los casos más graves, se acompaña de hipotensión ortostática [175], [177]. La respuesta de la tensión arterial sistólica al ortostatismo es, por lo tanto, probablemente la última prueba que mejore después del trasplante SPK.

En cuanto al tamaño de la muestra, en el período basal el rango intercuartílico es más bajo que en los períodos posteriores, probablemente debido a un mayor tamaño muestral. Sin embargo, en la variación de la tensión arterial sistólica al ortostatismo, el rango intercuartílico es más alto en el período basal que en el 3º-4º y 5º-6º año después del trasplante. Esta podría ser la razón por la cual la respuesta de la variación de la tensión arterial sistólica al ortostatismo no alcanza significación estadística 3 años después del trasplante.

En todas las pruebas evaluadas, el número de observaciones realizadas en los períodos 7º-8º y 9º-10º no es suficiente para llegar a una conclusión, de ahí la gran dispersión de los datos obtenidos.

3.4. PAPEL DE LA UREMIA Y DE LOS INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA EN LA NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR

Para valorar correctamente la CAN, deben tenerse en cuenta también la uremia y los CNI como causas de neuropatía, que podrían influir en los resultados:

- La uremia, al igual que la diabetes, contribuye a la disfunción nerviosa que se observa en pacientes con DM con cifras elevadas de urea como son los que están en lista de espera para un trasplante SPK o renal. Después del trasplante SPK, la mejoría inicial de la neuropatía probablemente se deba a la eliminación de la uremia. Posteriormente, la mejoría adicional de la neuropatía podría deberse a la reparación y regeneración de los nervios. Esta mejoría tardía no se observó en pacientes con diabetes que solo habían sido sometidos a trasplante renal.

- Por su parte, los CNI producen una alteración en la función nerviosa afectando a la despolarización de la membrana nerviosa [217]. Por esta razón, la neuropatía es una complicación altamente prevalente en pacientes que reciben tratamiento con CNI.

En nuestro estudio, todos los pacientes fueron sometidos a trasplante SPK. Los niveles de uremia eran altos en el momento de SPK, pero disminuyeron después del mismo, tal y como se ha comentado previamente. Además, todos nuestros pacientes fueron tratados con la misma pauta inmunosupresora de mantenimiento, por lo que no existe un sesgo de selección.

3.5. NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR Y BENEFICIO CARDIOVASCULAR

Un metanálisis de 15 estudios longitudinales mostró una asociación entre CAN y una mayor mortalidad [30]. Este riesgo también ha sido demostrado por varios estudios. La isquemia miocárdica silente está presente en el 20% de los pacientes con CAN, en comparación con el 10% en pacientes sin CAN [218]. Además, la CAN se asocia con un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares peri e intraoperatorias [36], [219], [220]. Esto podría deberse al hecho de que la CAN predispone a arritmias potencialmente mortales y muerte súbita [221] y también se asocia con disfunción ventricular [220], [222]. En este sentido, el estudio *Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects* (DIAD) mostró que una disminución en el índice de Valsalva se asocia con isquemia miocárdica silenciosa [223]. Además, CAN predice la progresión de la nefropatía diabética [224]. En consecuencia, la CAN se considera un factor de riesgo independiente de mortalidad [224] y el factor de riesgo más fuerte para todas las causas de mortalidad [30], [225]–[227].

El tratamiento con CAN generalmente se centra en aliviar los síntomas [1]. Sin embargo, si la normoglucemia a largo plazo inducida por el trasplante SPK puede mejorar los resultados de CART, el trasplante SPK reduciría la mortalidad y mejoraría el pronóstico de los pacientes con diabetes y con CAN. Se necesitarían estudios prospectivos para confirmar esta suposición.

4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio presenta ciertas limitaciones.

La primera es el tamaño muestral limitado, especialmente si se compara con otras series publicadas a nivel internacional, pero queda justificado al ser una serie regional con una población de 5 millones de habitantes y una prevalencia de DM-1 del 0,3%¹⁵. En el caso del artículo que evalúa la evolución de la neuropatía autonómica cardiovascular tras el trasplante, si el tamaño de la muestra fuera mayor, probablemente se obtendrían resultados estadísticamente significativos en todos los períodos evaluados. A pesar de esto, las diferencias en los resultados de CART fueron suficientes para lograr significación estadística con pruebas no paramétricas en algunos períodos de tiempo.

Debido al escaso tamaño muestral y en referencia al mismo artículo, no seguimos a un grupo de control de pacientes con DM no tratados con trasplante SPK, como los pacientes tratados solo con terapia de insulina o pacientes con DM sometidos a KTA. Con un grupo de control de pacientes con DM tratados solo con KTA, podría haberse evaluado el efecto de la uremia en la neuropatía.

La segunda es que se trata de un estudio retrospectivo, en alguna de sus partes, por lo que algunos datos están incompletos o no disponibles.

V. CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONES

1. El trasplante simultáneo de páncreas-riñón en la Comunidad Valenciana, presenta unas tasas de supervivencia del paciente y del injerto pancreático similares a las de otras series de mayor tamaño. La experiencia del equipo médico-quirúrgico mejora la supervivencia del injerto pancreático sin influir en la supervivencia del paciente.
2. Los pacientes candidatos a trasplante simultáneo páncreas-riñón presentan, previo al mismo, mal control glucémico y mal control de sus cifras tensionales, a pesar de tratamiento insulínico intensivo y tratamiento antihipertensivo, respectivamente. En estos pacientes, el aceptable control lipídico previo al trasplante se consigue gracias al tratamiento hipolipemiente que siguen más de la mitad de los pacientes.
3. Tras la realización del trasplante, en la mayoría de los pacientes se consigue un control glucémico superior al conseguido previamente con pautas intensivas de insulina. Ello permite mantener un estado euglucémico sin necesidad de administración exógena de insulina, además de liberar al paciente de la dependencia insulínica, con la disminución de administraciones subcutáneas de insulina.
4. Tras el trasplante se produce un mantenimiento de los valores lipídicos similares a valores previos, pero con una disminución notable del número de pacientes que siguen tratamiento hipolipemiente. Las cifras tensionales de los pacientes sometidos a trasplante simultáneo páncreas-riñón, mejoran considerablemente tras el mismo, viéndose reducido el número de pacientes que precisan de tratamiento hipotensor.
5. La tasa de complicaciones tras el trasplante simultáneo de páncreas riñón en la Comunidad Valenciana también es similar a la de series de mayor tamaño.
6. La recidiva de la diabetes autoinmune tras el trasplante simultáneo de páncreas-riñón es poco frecuente, pero es una de las causas de pérdida del injerto pancreático que siempre debe descartarse. La autoinmunidad negativa previo el trasplante no garantiza que la diabetes autoinmune no recurra.
7. La neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes candidatos a trasplante simultáneo páncreas-riñón es muy prevalente y generalmente se encuentra en estadio avanzado. Un trasplante simultáneo de páncreas-riñón exitoso, mejora la neuropatía autonómica cardiovascular. El índice de Valsalva es el test que mejora de forma más precoz, si bien sería necesario ampliar la muestra para obtener resultados con significación estadística.

8. Tras 13 años de experiencia en trasplante simultáneo de páncreas-riñón, la Comunidad Valenciana presenta unos datos de supervivencia del paciente y del injerto pancreático y de tasa de complicaciones tras el trasplante de páncreas similares a las de otras series de mayor tamaño.

VI. BIBLIOGRAFÍA

VI. BIBLIOGRAFÍA

- [1] E. Johnson *et al.*, "Standards of medical care in diabetes—2020 abridged for primary care providers," *Clin. Diabetes*, vol. 38, no. 1, pp. 10–38, 2020, doi: 10.2337/cd20-as01.
- [2] C. Patterson *et al.*, "Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study," *Lancet*, vol. 373, no. 9680, pp. 2027–2033, 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7.
- [3] P. Onkamo, S. Väänänen, M. Karvonen, and J. Tuomilehto, "Worldwide increase in incidence of Type I diabetes - The analysis of the data on published incidence trends," *Diabetologia*, vol. 42, no. 12, pp. 1395–1403, 1999, doi: 10.1007/s001250051309.
- [4] S. Ehehalt, G. Blumenstock, A. M. Willasch, R. Hub, M. B. Ranke, and A. Neu, "Continuous rise in incidence of childhood Type 1 diabetes in Germany," *Diabet. Med.*, vol. 25, no. 6, pp. 755–757, 2008, doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02450.x.
- [5] E. Akesen, S. Turan, T. Güran, Z. Atay, D. Save, and A. Bereket, "Prevalence of type 1 diabetes mellitus in 6-18-yr-old school children living in Istanbul, Turkey," *Pediatr. Diabetes*, vol. 12, no. 6, pp. 567–571, 2011, doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00744.x.
- [6] T. Tamayo *et al.*, "Diabetes in Europe: An update," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 103, no. 2, pp. 206–217, 2014, doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.007.
- [7] G. S. Eisenbarth, "Type I Diabetes Mellitus," *N. Engl. J. Med.*, vol. 314, no. 21, pp. 1360–1368, May 1986, doi: 10.1056/NEJM198605223142106.
- [8] J. F. Bach, "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus as an Autoimmune Disease," *Endocr. Rev.*, vol. 15, no. 4, pp. 516–542, 1994, doi: 10.1210/edrv-15-4-516.
- [9] A. G. Ziegler and G. T. Nepom, "Prediction and Pathogenesis in Type 1 Diabetes," *Immunity*, vol. 32, no. 4, pp. 468–478, 2010, doi: 10.1016/j.immuni.2010.03.018.
- [10] N. Shehadeh, R. Shamir, M. Berant, and A. Etzioni, "Insulin in human milk and the prevention of type 1 diabetes," *Pediatr. Diabetes*, vol. 2, no. 4, pp. 175–177, 2001, doi: 10.1034/j.1399-5448.2001.20406.x.
- [11] M. F. Holick, "Vitamin D: A millenium perspective," *J. Cell. Biochem.*, vol. 88, no. 2, pp. 296–307, 2003, doi: 10.1002/jcb.10338.
- [12] G. Dahlquist, "Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus," *Diabetologia*, vol. 42, no. 1, pp. 51–54, 1999, doi: 10.1007/s001250051112.
- [13] D. R. Gamble, M. G. Fitzgerald, R. Bolton, K. W. Taylor, and M. L. Kinsley, "Viral Antibodies in Diabetes Mellitus," *Br. Med. J.*, vol. 3, no. 5671, pp. 627–630, 1969, doi: 10.1136/bmj.3.5671.627.
- [14] T. M. Szopa, P. A. Titchener, N. D. Portwood, and K. W. Taylor, "Diabetes mellitus due to viruses - some recent developments," *Diabetologia*, vol. 36, no. 8, pp. 687–695, 1993, doi: 10.1007/BF00401138.
- [15] K. D. Schmidt, C. Valeri, and R. D. G. Leslie, "Autoantibodies in Type 1 diabetes," *Clin.*

- Chim. Acta*, vol. 354, no. 1–2, pp. 35–40, 2005, doi: 10.1016/j.cccn.2004.11.017.
- [16] D. Leslie, P. Lipsky, and A. Louis Notkins, “Autoantibodies as predictors of disease,” *J. Clin. Invest.*, vol. 108, no. 10, pp. 1417–1422, 2001, doi: 10.1172/JCI14452.
 - [17] P. J. Bingley, E. Bonifacio, A. J. K. Williams, S. Genovese, G. F. Bottazzo, and E. A. M. Gale, “Prediction of IDDM in the general population: Strategies based on combinations of autoantibody markers,” *Diabetes*, vol. 46, no. 11, pp. 1701–1710, 1997, doi: 10.2337/diab.46.11.1701.
 - [18] J. P. Krischer *et al.*, “Screening strategies for the identification of multiple antibody-positive relatives of individuals with type 1 diabetes,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, no. 1, pp. 103–108, 2003, doi: 10.1210/jc.2002-020760.
 - [19] M. E. Molitch, M. W. Steffes, P. A. Cleary, and D. M. Nathan, “Baseline analysis of renal function in the Diabetes Control and Complications Trial,” *Kidney Int.*, vol. 43, no. 3, pp. 668–674, 1993, doi: 10.1038/ki.1993.96.
 - [20] K. Dahl-Jørgensen, T. Bjørø, P. Kierulf, L. Sandvik, H. J. Bangstad, and K. F. Hanssen, “Long-term glycemic control and kidney function in insulin-dependent diabetes mellitus,” *Kidney Int.*, vol. 41, no. 4, pp. 920–923, 1992, doi: 10.1038/ki.1992.140.
 - [21] R. Pop-Busui *et al.*, “Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study (DCCT/EDIC),” *Circulation*, vol. 119, no. 22, pp. 2886–2893, 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837369.
 - [22] D. M. Nathan *et al.*, “Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Advances and contributions,” *Diabetes*, vol. 62, no. 12, pp. 3976–3986, 2013, doi: 10.2337/db13-1093.
 - [23] A. Shankar, R. Klein, B. E. K. Klein, and S. E. Moss, “Association between glycosylated hemoglobin level and cardiovascular and all-cause mortality in type 1 diabetes,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 166, no. 4, pp. 393–402, 2007, doi: 10.1093/aje/kwm096.
 - [24] R. Retnakaran, C. A. Cull, K. I. Thorne, A. I. Adler, and R. R. Holman, “Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74,” *Diabetes*, vol. 55, no. 6, pp. 1832–1839, 2006, doi: 10.2337/db05-1620.
 - [25] L. Vila, J. Viguera, and R. Alemán, “Retinopatía diabética y ceguera en España. Epidemiología y prevención,” *Endocrinol. y Nutr.*, vol. 55, no. 10, pp. 459–475, 2008, doi: 10.1016/S1575-0922(08)75843-1.
 - [26] C. P. Wilkinson *et al.*, “Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales,” *Ophthalmology*, vol. 110, no. 9, pp. 1677–1682, 2003, doi: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.
 - [27] G. I., “Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la hipoglucemia,” *Endocrinol. y Nutr.*, vol. 53, no. Supl 2, pp. 17–18, 2006.
 - [28] S. Tesfaye *et al.*, “Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments,” *Diabetes Care*, vol. 33, no. 10, pp. 2285–2293,

- 2010, doi: 10.2337/dc10-1303.
- [29] N. Papanas and D. Ziegler, "New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy," *J. Diabetes Complications*, vol. 25, no. 1, pp. 44–51, 2011, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2009.09.006.
 - [30] R. Maser, Raelene E and Mitchell, Braxton D and Vinik, Aaron I and Freeman, "Autonomic Neuropathy and Mortality in," *Diabetes Care*, vol. 26, no. 6, pp. 1895--1901, 2003, doi: 10.1177/13634615090460011004.
 - [31] M. J. Young, A. J. M. Boulton, A. F. Macleod, D. R. R. Williams, and P. H. Sonksen, "Resp Vital Signs.Pdf," *Diabetologia*, vol. 36, pp. 150–154, 1993.
 - [32] J. Partanen, L. Niskanen, J. Lehtinen, E. Mervaala, O. Siitonen, and M. Uusitupa, "Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus," *N. Engl. J. Med.*, vol. 333, no. 2, pp. 89–94, 1995, doi: 10.1056/NEJM199507133330203.
 - [33] J. Cabezas-Cerrato, "Metodología para el diagnóstico y seguimiento de la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes," *Av. diabetol*, no. li, pp. 266–272, 2005.
 - [34] A. Manuscript, "The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)," *Diabetologia*, vol. 41, no. 4, pp. 416–423, 1998, doi: 10.1007/s001250050924.
 - [35] P. et al Valensi, "Predictive Value of Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetic Patients With or," *Diabetes Care*, vol. 24, no. 2, 2001.
 - [36] A. I. Vinik, T. Erbas, and C. M. Casellini, "Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease," *J. Diabetes Investig.*, vol. 4, no. 1, pp. 4–18, 2013, doi: 10.1111/jdi.12042.
 - [37] Haffner, Lehto, Ronnema, Pyorala, and Laakso, "Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction," *N. Engl. J. Med.*, vol. 339, pp. 229–234, 1998, doi: 10.1056/NEJM199807233390404.
 - [38] S. M. Grundy *et al.*, "Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the american heart association," *Circulation*, vol. 100, no. 10, pp. 1134–1146, 1999, doi: 10.1161/01.CIR.100.10.1134.
 - [39] R. Pedrinelli *et al.*, "Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension," *Lancet*, vol. 344, no. 8914, pp. 14–18, 1994, doi: 10.1016/S0140-6736(94)91047-2.
 - [40] A. Ergul, A. Kelly-Cobbs, A. M, and S. Fagan, "Cerebrovascular complications of diabetes: Focus on Stroke," *Endocrine, Metab. Immune Disord. - Drug Targets*, no. 12, pp. 148–158, 2012, doi: 10.1042/CS20160397.
 - [41] T. J. Orchard and D. E. Strandness, "Assessment of peripheral vascular disease in diabetes: report and recommendation of an international workshop," *Diabetes Care*, vol. 83, no. 12, pp. 685–695, 1993.
 - [42] M. Epstein and J. R. Sowers, "Brief Review Diabetes Mellitus and Hypertension,"

- Hypertension*, vol. 19, no. 5, pp. 403–406, 1992, [Online]. Available: <http://ahajournals.org>.
- [43] H. H. Parving *et al.*, “Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes,” *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*., vol. 296, no. 6616, pp. 156–160, 1988, doi: 10.1136/bmj.296.6616.156.
 - [44] C. E. Mogensen, K. W. Hansen, M. M. Pedersen, and C. K. Christensen, “Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM,” *Diabetes Care*, vol. 14, no. SUPPL. 4, pp. 13–26, 1991, doi: 10.2337/diacare.14.4.13.
 - [45] R. Nosadini *et al.*, “Role of hyperglycemia and insulin resistance in determining sodium retention in non-insulin-dependent diabetes,” *Kidney Int.*, vol. 44, no. 1, pp. 139–146, 1993, doi: 10.1038/ki.1993.224.
 - [46] K. Cruickshank, L. Riste, S. G. Anderson, J. S. Wright, G. Dunn, and R. G. Gosling, “Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: An integrated index of vascular function?,” *Circulation*, vol. 106, no. 16, pp. 2085–2090, 2002, doi: 10.1161/01.CIR.0000033824.02722.F7.
 - [47] P. Gaede, P. Vedel, H. H. Parving, and O. Pedersen, “Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: The Steno type 2 randomised study,” *Lancet*, vol. 353, no. 9153, pp. 617–622, 1999, doi: 10.1016/S0140-6736(98)07368-1.
 - [48] L. Hansson *et al.*, “Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial,” *Lancet*, vol. 351, no. 9118, pp. 1755–1762, 1998, doi: 10.1016/S0140-6736(98)04311-6.
 - [49] A. Patel, “Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial,” *Lancet*, vol. 370, no. 9590, pp. 829–840, 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
 - [50] The ACCORD Study Group, “Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus,” *N Engl J Med*, vol. 29, no. 17, pp. 1575–1585, 2010, doi: 10.1038/jid.2014.371.
 - [51] G. Mancia *et al.*, “2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC),” *Eur. Heart J.*, vol. 34, no. 28, pp. 2159–2219, 2013, doi: 10.1093/eurheartj/eh151.
 - [52] T. A. O. and C. for the A. C. R. Group, T. A. O. and Coordinators, T. Antihypertensive, and L. Treatment, “Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic,” *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 288, no. 23, pp. 2981–2997, 2002, doi: 10.1001/jama.288.23.2981.
 - [53] R. A. Phillips *et al.*, “Demographic analyses of the effects of carvedilol vs metoprolol on glycemic control and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes and hypertension

- in the Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (," *J. Cardiometab. Syndr.*, vol. 3, no. 4, pp. 211–217, 2008, doi: 10.1111/j.1559-4572.2008.00017.x.
- [54] S. D. De Ferranti *et al.*, "Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association," *Diabetes Care*, vol. 37, no. 10, pp. 2843–2863, 2014, doi: 10.2337/dc14-1720.
 - [55] M. Misso, K. Egberts, M. Page, D. O'Connor, and J. Shaw, "Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections for type 1 diabetes," *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1)CD005103., 2010, doi: 10.1111/jpc.14480.
 - [56] H. Yeh, T. Brown, N. Maruthur, and E. Al., "Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.," *Ann Intern Med.*, vol. 157, no. 5, pp. 336–347, 2012.
 - [57] J. Pickup and B. Phil, "Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus," *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, pp. 1616–1624, 2012, doi: 10.1056/NEJMc1206221.
 - [58] A. Hamann, S. Matthaai, C. Rosak, and L. Silvestre, "A randomized clinical trial comparing administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes - for the HOE901/4007 study group," *Diabetes Care*, vol. 26, no. 6, pp. 1738–1744, 2003.
 - [59] A. C. Tricco *et al.*, "Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: Systematic review and network meta-analysis," *BMJ*, vol. 349, pp. 1–13, 2014, doi: 10.1136/bmj.g5459.
 - [60] A. C. C. Sanches, C. J. Correr, R. Venson, and R. Pontarolo, "Revisiting the efficacy of long-acting insulin analogues on adults with type 1 diabetes using mixed-treatment comparisons," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 94, no. 3, pp. 333–339, 2011, doi: 10.1016/j.diabres.2011.09.001.
 - [61] F. Porcellati, P. Rossetti, G. B. Bolli, and C. G. Fanelli, "Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: A double-blind, randomized, crossover study," *Diabetes Care*, vol. 31, no. 3, 2008, doi: 10.2337/dc07-2234.
 - [62] S. R. Singh, F. Ahmad, A. Lal, C. Yu, Z. Bai, and H. B. Bpharm, "Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: A meta-analysis," *Cmaj*, vol. 180, no. 4, pp. 385–397, 2009, doi: 10.1503/cmaj.081041.
 - [63] S. Heller *et al.*, "Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): A phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial," *Lancet*, vol. 379, no. 9825, pp. 1489–1497, 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60204-9.
 - [64] I. Hirsch, "Insulin analogues.," *N Engl J Med*, vol. 352, no. 2, pp. 174–183, 2005, doi: 10.3810/pgm.1997.02.157.
 - [65] J. Plank, A. Siebenhofer, A. Berghold, and et al., "Systematic Review and Metaanalysis of Short-Acting Insulin Analogues in Patients With Diabetes Mellitus," *Arch Intern Med*, vol. 165, no. 12, pp. 1337–1344, 2005, doi: 10.1016/s0084-3873(08)70594-7.

- [66] L. Monnier, H. Lapinski, and C. Colette, "Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: Variations with increasing levels of HbA1c," *Diabetes Care*, vol. 26, no. 3, pp. 881–885, 2003, doi: 10.2337/diacare.26.3.881.
- [67] D. Goldstein, R. Little, R. Lorenz, and et al., "Tests of glycemia.," *Diabetes Care*, vol. 27, no. 7, pp. 1761–1773, 2004.
- [68] International Diabetes Foundation, "IDF GDM Model of Care-GUIDELINES FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS," p. 20, 2015, [Online]. Available: <http://www.idf.org/women-and-diabetes/resource-centre>.
- [69] I. Raz *et al.*, "Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: The HEART2D trial," *Diabetes Care*, vol. 32, no. 3, pp. 381–386, 2009, doi: 10.2337/dc08-1671.
- [70] D. E. R. Sutherland, A. J. Matas, and J. S. Najarian, "Pancreatic islet cell transplantation," *Surg. Clin. North Am.*, vol. 58, no. 2, pp. 365–382, 1978, doi: 10.1016/S0039-6109(16)41489-1.
- [71] A. C. Gruessner and R. W. G. Gruessner, "Pancreas Transplantation for Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in the United States: A Registry Report," *Gastroenterol. Clin. North Am.*, vol. 47, no. 2, pp. 417–441, 2018, doi: 10.1016/j.gtc.2018.01.009.
- [72] Organización Nacional de Trasplantes, "Actividad de donación y trasplante España 2019," *Mem. Act. donación y Traspl.*, p. 62, 2019, doi: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Renal.pdf>.
- [73] C. Gremizzi, A. Vergani, V. Paloschi, and A. Secchi, "Impact of pancreas transplantation on type 1 diabetes-related complications," *Curr. Opin. Organ Transplant.*, vol. 15, no. 1, pp. 119–123, 2010, doi: 10.1097/MOT.0b013e32833552bc.
- [74] A. C. Gruessner and R. W. G. Gruessner, "Pancreas transplantation of US and Non-US cases from 2005 to 2014 as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR)," *Rev. Diabet. Stud.*, vol. 13, no. 1, pp. 35–58, 2016, doi: 10.1900/RDS.2016.13.35.
- [75] T. E. Starzl *et al.*, "A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement," *Surg. Gynecol. Obstet.*, vol. 158, no. 3, pp. 223–230, 1984, doi: 10.1016/s0022-5347(17)49779-5.
- [76] U. Boggi *et al.*, "Pancreas preservation with University of Wisconsin and celsior solutions: A single-center, prospective, randomized pilot study," *Transplantation*, vol. 77, no. 8, pp. 1186–1190, 2004, doi: 10.1097/01.TP.0000120535.89925.CA.
- [77] A. Gaber, H. Shokouh-Amiri, H. Grewal, and L. Britt, "A Technique for portal pancreatic transplantation with enteric drainage.," *Surgery*, vol. 177, pp. 417–419, 1993.
- [78] R. J. Stratta *et al.*, "A prospective comparison of simultaneous kidney-pancreas transplantation with systemic-enteric versus portal-enteric drainage," *Ann. Surg.*, vol. 233, no. 6, pp. 740–751, 2001, doi: 10.1097/00006558-200106000-00003.

- [79] P. Petruzzo *et al.*, "A randomized trial in simultaneous pancreas-kidney transplantation: Portal versus systemic venous drainage of the pancreas allograft," *Transplant. Proc.*, vol. 32, no. 8, pp. 2776–2777, 2000, doi: 10.1016/S0041-1345(00)01879-0.
- [80] B. Philosophe *et al.*, "Superiority of portal venous drainage over systemic venous drainage in pancreas transplantation: A retrospective study," *Ann. Surg.*, vol. 234, no. 5, pp. 689–696, 2001, doi: 10.1097/00000658-200111000-00016.
- [81] A. C. Gruessner, "2011 Update on pancreas transplantation: Comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the international pancreas Transplant Registry (IPTR)," *Rev. Diabet. Stud.*, vol. 8, no. 1, pp. 6–16, 2011, doi: 10.1900/rds.2011.8.6.
- [82] N. V. S. Senaratne and J. M. Norris, "Bladder vs enteric drainage following pancreatic transplantation: How best to support graft survival? A best evidence topic," *Int. J. Surg.*, vol. 22, pp. 149–152, 2015, doi: 10.1016/j.ijsu.2015.08.072.
- [83] D. E. R. Sutherland, R. W. G. Gruessner, and A. C. Gruessner, "Pancreas transplantation for treatment of diabetes mellitus," *World J. Surg.*, vol. 25, no. 4, pp. 487–496, 2001, doi: 10.1007/s002680020342.
- [84] R. J. Stratta, "Simultaneous use of tacrolimus and mycophenolate mofetil in combined pancreas-kidney transplant recipients: A multi-center report," *Transplant. Proc.*, vol. 29, no. 1–2, pp. 654–655, 1997, doi: 10.1016/S0041-1345(96)00383-1.
- [85] G. W. Burke *et al.*, "Prospective, randomized trial of the effect of antibody induction in simultaneous pancreas and kidney transplantation: Three-year results," *Transplantation*, vol. 77, no. 8, pp. 1269–1275, 2004, doi: 10.1097/01.TP.0000123903.12311.36.
- [86] D. C. B. Irfan A Agha 1, Jose Rueda, Alejandro Alvarez, Gary G Singer, Brent W Miller, Karen Flavin, Jeffrey A Lowell, Surendra Shenoy, Todd K Howard, Venkataraman Ramachandran, William Irish, Mark A Schnitzle, "Short course induction immunosuppression with thymoglobulin for renal transplant recipients," *Transplantation*, vol. 73, no. 3, pp. 473–475., 2002.
- [87] F. Bazerbachi, M. Selzner, M. Boehnert, and et al., "Thymoglobulin versus basiliximab induction therapy for simultaneous kidney-pancreas transplantation: impact on rejection, graft function, and long-term outcome.," *Transplantation*, vol. 92, no. 9, pp. 1039–1043, 2011.
- [88] A. C. Farney *et al.*, "A randomized trial of alemtuzumab versus antithymocyte globulin induction in renal and pancreas transplantation," *Transplantation*, vol. 88, no. 6, pp. 810–819, 2009, doi: 10.1097/TP.0b013e3181b4acfb.
- [89] R. Kandaswamy *et al.*, "OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: Pancreas," *Am. J. Transplant.*, vol. 15, pp. 1–20, 2015, doi: 10.1111/ajt.13196.
- [90] I. Dawidson, A. Ar'Rajab, C. Lu, and D. Melone, "Cyclosporine blood levels predict the likelihood of rejection and toxicity after simultaneous pancreas-kidney transplantation.," *Transpl. Proc.*, vol. 27, no. 1, pp. 1324–1326, 1995.
- [91] J. Liu, J. D. Farmer, W. S. Lane, J. Friedman, I. Weissman, and S. L. Schreiber,

- "Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes," *Cell*, vol. 66, no. 4, pp. 807–815, 1991, doi: 10.1016/0092-8674(91)90124-H.
- [92] S. J. Falconer, C. Jansen, and G. C. Oniscu, "Conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in simultaneous pancreas-kidney transplant patients," *Transplant. Proc.*, vol. 46, no. 5, pp. 1458–1462, 2014, doi: 10.1016/j.transproceed.2013.12.056.
- [93] W. O. Bechstein *et al.*, "Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: 1-Year results of a large multicenter trial," *Transplantation*, vol. 77, no. 8, pp. 1221–1228, 2004, doi: 10.1097/01.TP.0000120865.96360.DF.
- [94] F. Saudek, J. Malaise, P. Bouček, and M. Adamec, "Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in primary SPK transplantation: 3-year results of the Euro-SPK 001 trial," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 20, no. SUPPL. 2, 2005, doi: 10.1093/ndt/gfh1076.
- [95] R. R. Redfield, J. R. Scalea, and J. S. Odorico, "Simultaneous pancreas and kidney transplantation: Current trends and future directions," *Curr. Opin. Organ Transplant.*, vol. 20, no. 1, pp. 94–102, 2015, doi: 10.1097/MOT.0000000000000146.
- [96] J. Odorico, J. Pirsch, S. Knechtle, A. D'Alessandro, and HW Sollinger, "A study comparing mycophenolate mofetil to azathioprine in simultaneous pancreas-kidney transplantation.," *Transplantation*, vol. 66, no. 12, pp. 1751–1759, 1998.
- [97] N. Montero, A. C. Webster, A. Royuela, J. Zamora, M. Crespo Barrio, and J. Pascual, "Steroid avoidance or withdrawal for pancreas and pancreas with kidney transplant recipients," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2014, no. 9, 2014, doi: 10.1002/14651858.CD007669.pub2.
- [98] R. R. Redfield, D. B. Kaufman, and J. S. Odorico, "Diagnosis and Treatment of Pancreas Rejection," *Curr. Transplant. Reports*, vol. 2, no. 2, pp. 169–175, 2015, doi: 10.1007/s40472-015-0061-x.
- [99] J. M. Venstrom, M. A. McBride, K. I. Rother, T. J. Orchard, and D. M. Harlan, "Preserved Kidney Function," *New York*, vol. 290, no. 21, pp. 2817–2824, 2003.
- [100] D. A. Cottrell, M. L. Henry, T. M. O'Dorisio, R. J. Tesi, R. M. Ferguson, and K. Osei, "Hypoglycemia after successful pancreas transplantation in type I diabetic patients [6]," *Diabetes Care*, vol. 14, no. 11, pp. 1111–1113, 1991, doi: 10.2337/diacare.14.11.1111.
- [101] D. M. Kendall, D. P. Rooney, Y. F. C. Smets, L. S. Bolding, and R. P. Robertson, "Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycemia in patients with long-standing type I diabetes and autonomic neuropathy," *Diabetes*, vol. 46, no. 2, pp. 249–257, 1997, doi: 10.2337/diab.46.2.249.
- [102] B. J. Witczak, T. Jenssen, K. Endresen, J. Røislien, and A. Hartmann, "Risk factors for mortality in diabetic nephropathy patients accepted for transplantation," *Transplantation*, vol. 84, no. 3, pp. 356–361, 2007, doi: 10.1097/01.tp.0000276935.31584.4c.
- [103] E. La Rocca *et al.*, "Patient survival and cardiovascular events after kidney-pancreas transplantation: Comparison with kidney transplantation alone in uremic IDDM patients,"

- Cell Transplant.*, vol. 9, no. 6, pp. 929–932, 2000, doi: 10.1177/096368970000900621.
- [104] G. Tydén, J. Bolinder, G. Solders, C. Brattström, A. Tibell, and C. Groth, “Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation.,” *Transplantation*, vol. 75, no. 5, pp. 645–648, 1999.
- [105] K. S. Reddy *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.*, vol. 41, no. 2, pp. 464–470, 2003, doi: 10.1053/ajkd.2003.50057.
- [106] S. C. Rayhill *et al.*, “Simultaneous pancreas-kidney transplantation and living related donor renal transplantation in patients with diabetes: Is there a difference in survival?,” *Ann. Surg.*, vol. 231, no. 3, pp. 417–423, 2000, doi: 10.1097/00000658-200003000-00015.
- [107] B. Y. Young *et al.*, “Living donor kidney versus simultaneous pancreas-kidney transplant in type I diabetics: An analysis of the OPTN/UNOS database,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 4, no. 4, pp. 845–852, 2009, doi: 10.2215/CJN.02250508.
- [108] A. O. Ojo *et al.*, “The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival,” *Transplantation*, vol. 71, no. 1, pp. 82–90, 2001, doi: 10.1097/00007890-200101150-00014.
- [109] R. Gaston, G. Basadonna, F. Cosio, and *et al.*, “Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report.,” *Am J Kidney Dis.*, vol. 44, no. 3, pp. 529–542, 2004.
- [110] A. S. Weiss, G. Smits, and A. C. Wiseman, “Twelve-month pancreas graft function significantly influences survival following simultaneous pancreas-kidney transplantation,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 4, no. 5, pp. 988–995, 2009, doi: 10.2215/CJN.04940908.
- [111] C. Morath *et al.*, “Transplantation of the type 1 diabetic patient: The long-term benefit of a functioning pancreas allograft,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 5, no. 3, pp. 549–552, 2010, doi: 10.2215/CJN.03720609.
- [112] A. K. Israni, H. I. Feldman, K. J. Propert, M. Leonard, and K. C. Mange, “Impact of simultaneous kidney-pancreas transplant and timing of transplant on kidney allograft survival,” *Am. J. Transplant.*, vol. 5, no. 2, pp. 374–382, 2005, doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00688.x.
- [113] M. T. Pruijm, H. J. W. De Fijter, I. I. Doxiadis, and J. P. Vandenbroucke, “Preemptive versus nonpreemptive simultaneous pancreas-kidney transplantation: A single-center, long-term, follow-up study,” *Transplantation*, vol. 81, no. 8, pp. 1119–1124, 2006, doi: 10.1097/01.tp.0000208574.48230.fd.
- [114] E. Esmatjes Mompó and M. Ricart Brulles, “Diabetes y trasplante de páncreas [Diabetes and pancreas transplantation].,” *Nutr Hosp*, vol. 23, no. Suppl 2, pp. 64–70, 2008.
- [115] P. Diem, M. Abid, J. B. Redmon, D. E. R. Sutherland, and R. P. Robertson, “Systemic venous drainage of pancreas allografts as independent cause of hyperinsulinemia in type I diabetic recipients,” *Diabetes*, vol. 39, no. 5, pp. 534–540, 1990, doi:

10.2337/diab.39.5.534.

- [116] R. Robertson, "Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: Pancreatic and islet transplantation for diabetes--cures or curiosities?..," *N Engl J Med*, vol. 372, no. 26, pp. 1861-1868., 1992.
- [117] R. Robertson, D. Sutherland, D. Kendall, A. Teuscher, R. Gruessner, and A. Gruessner, "Metabolic characterization of long-term successful pancreas transplants in type I diabetes.," *J Investig Med*, vol. 44, no. 9, pp. 549–555, 1996.
- [118] R. P. Robertson, "Consequences on β -Cell Function and Reserve after Long-Term Pancreas Transplantation," *Diabetes*, vol. 53, no. 3, pp. 633–644, 2004, doi: 10.2337/diabetes.53.3.633.
- [119] M. Mora Porta *et al.*, "Pancreas and kidney transplantation: Long-term endocrine function," *Clin. Transplant.*, vol. 24, no. 6, pp. 236–240, 2010, doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01261.x.
- [120] S. M. Mauer *et al.*, "Long-term study of normal kidneys transplanted into patients with type I diabetes," *Diabetes*, vol. 38, no. 4, pp. 516–523, 1989, doi: 10.2337/diab.38.4.516.
- [121] P. Fioretto, S. M. Mauer, F. Goetz, D. E. R. Sutherland, M. W. Steffes, and R. W. Bilous, "Effects of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys," *Lancet*, vol. 342, no. 8881, pp. 1193–1196, 1993, doi: 10.1016/0140-6736(93)92183-T.
- [122] A. Coppelli, R. Giannarelli, F. Vistoli, and E. Al., "The beneficial effects of pancreas transplant alone on diabetic nephropathy.," *Diabetes Care*, vol. 28, no. 6, pp. 1366–1370, 2005.
- [123] J. P. Lindahl *et al.*, "In patients with type 1 diabetes simultaneous pancreas and kidney transplantation preserves long-term kidney graft ultrastructure and function better than transplantation of kidney alone," *Diabetologia*, vol. 57, no. 11, pp. 2357–2365, 2014, doi: 10.1007/s00125-014-3353-2.
- [124] W. R. Kennedy, X. Navarro, and D. E. R. Sutherland, "Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program," *Neurology*, vol. 45, no. 4, pp. 773–780, 1995, doi: 10.1212/WNL.45.4.773.
- [125] R. Allen, I. Al-Harbi, J. Morris, and E. Al., "Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: determinants of recovery.," *Transplantation*, vol. 63, no. 6, pp. 830–838, 1997.
- [126] G. Solders, G. Tydén, A. Persson, and C. Groth, "Improvement of nerve conduction in diabetic neuropathy. A follow-up study 4 yr after combined pancreatic and renal transplantation.," *Diabetes*, vol. 41, no. 8, pp. 946–951, 1992.
- [127] M. Tavakoli *et al.*, "Corneal confocal microscopy: A novel noninvasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy," *Diabetes Care*, vol. 33, no. 8, pp. 1792–1797, 2010, doi: 10.2337/dc10-0253.
- [128] X. Navarro, D. Sutherland, and W. Kennedy, "Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy.," *Ann Neurol*, vol. 42, no. 5, pp. 727-736., 1997,

doi: 10.1016/S0013-4694(97)87969-6.

- [129] A. Gaber, D. Oxley, J. Karas, and E. Al., "Changes in gastric emptying in recipients of successful combined pancreas-kidney transplants," *Dig Dis.*, vol. 9, no. 6, pp. 437-443., 1991.
- [130] A. Scheider, E. Meyer, J. Nusser, W. Land, and R. Landgraf, "Diabetologia," 1991.
- [131] Q. Wang *et al.*, "The Influence of Combined Kidney-pancreas Transplantation on the Progression of Diabetic Retinopathy: A Case Series," *Ophthalmology*, vol. 101, no. 6, pp. 1071-1076, 1994, doi: 10.1016/S0161-6420(94)31216-4.
- [132] I. A. Pearce, B. Ilango, R. A. Sells, and D. Wong, "Stabilisation of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 84, no. 7, pp. 736-740, 2000, doi: 10.1136/bjo.84.7.736.
- [133] R. Giannarelli *et al.*, "Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy," *Transpl. Int.*, vol. 18, no. 5, pp. 619-622, 2005, doi: 10.1111/j.1432-2277.2005.00108.x.
- [134] J. Larsen, R. Stratta, C. Ozaki, R. Taylor, S. Miller, and W. Duckworth, "Lipid Status After Pancreas- Kidney Transplantation," *Diabetes Care*, vol. 15, no. 1, pp. 35-42, 1992.
- [135] J. González-Posada, L. Pérez Tamajón, A. Caballero, and et al., "Evolución a corto plazo de los factores de riesgo cardiovascular tras el trasplante reno-pancreático [Improved short-term cardiovascular profile after simultaneous pancreas-kidney transplantation].," *Nefrología*, vol. 25, no. 3, pp. 315-321, 2005.
- [136] J. W. Jukema *et al.*, "Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal failure due to type 1 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 25, no. 5, pp. 906-911, 2002, doi: 10.2337/diacare.25.5.906.
- [137] C. R. Gross, C. Limwattananon, B. Matthees, J. L. Zehrer, and K. Savik, "Impact of transplantation on quality of life in patients with diabetes and renal dysfunction," *Transplantation*, vol. 70, no. 12, pp. 1736-1746, 2000, doi: 10.1097/00007890-200012270-00013.
- [138] D. Hathaway, M. Hartwig, D. Crom, and A. Gaber, "Identification of quality-of-life outcomes distinguishing diabetic kidney-alone and pancreas-kidney recipients.,," *Transpl. Proc.*, vol. 27, no. 6, pp. 3065-3066, 1995.
- [139] A. Humar, T. Ramcharan, R. Kandaswamy, R. W. G. Gruessner, A. C. Gruessner, and D. E. R. Sutherland, "Technical failures after pancreas transplants: Why grafts fail and the risk factors - A multivariate analysis," *Transplantation*, vol. 78, no. 8, pp. 1188-1192, 2004, doi: 10.1097/01.TP.0000137198.09182.A2.
- [140] A. Moya-Herraiz *et al.*, "Estudio cooperativo del Grupo Español de Trasplante de Páncreas (GETP): Complicaciones quirúrgicas," *Cir. Esp.*, vol. 93, no. 5, pp. 300-306, 2015, doi: 10.1016/j.ciresp.2014.12.006.
- [141] C. Troppmann, A. Gruessner, E. Benedetti, and et al., "Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and multivariate operative and nonoperative risk factor analysis.,," *J Am Coll Surg*, vol. 182, no. 4, pp. 285-316, 1996.

- [142] A. Moya Herraiz *et al.*, "Importance of Technical Aspects in the Beginnings of a Pancreas Transplantation Program," *Transplant. Proc.*, vol. 42, no. 1, pp. 317–318, 2010, doi: 10.1016/j.transproceed.2009.12.001.
- [143] Y. Okabe *et al.*, "Pancreas transplantation: A single-institution experience in Japan," *Surg. Today*, vol. 43, no. 12, pp. 1406–1411, 2013, doi: 10.1007/s00595-013-0516-6.
- [144] C. V. Sansalone *et al.*, "Pancreas Retransplantation: Ideal Timing and Early and Late Results," *Transplant. Proc.*, vol. 38, no. 4, pp. 1153–1155, 2006, doi: 10.1016/j.transproceed.2006.02.136.
- [145] J. E. Everett *et al.*, "Characterization and impact of wound infection after pancreas transplantation.," *Arch Surg*, vol. 129, no. 12, pp. 1310–1317, 1994.
- [146] S. Nadalin, P. Girotti, and A. Königsrainer, "Risk factors for and management of graft pancreatitis," *Curr. Opin. Organ Transplant.*, vol. 18, no. 1, pp. 89–96, 2013, doi: 10.1097/MOT.0b013e32835c6f0f.
- [147] C. Troppmann, A. C. Gruessner, D. L. Dunn, D. E. R. Sutherland, and R. W. G. Gruessner, "Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation: A multivariate risk factor and economic impact analysis of the cyclosporine era," *Ann. Surg.*, vol. 227, no. 2, pp. 255–268, 1998, doi: 10.1097/00000658-199802000-00016.
- [148] C. B. Drachenberg *et al.*, "Guidelines for the diagnosis of antibody-mediated rejection in pancreas allografts-updated Banff grading schema," *Am. J. Transplant.*, vol. 11, no. 9, pp. 1792–1802, 2011, doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03670.x.
- [149] R. Gruessner, D. Dunn, P. Tzardis, and *et al.*, "Simultaneous pancreas and kidney transplants versus single kidney transplants and previous kidney transplants in uremic patients and single pancreas transplants in nonuremic diabetic patients: comparison of rejection, morbidity, and long-term outcome.," *Transpl. Proc*, vol. 22, no. 2, pp. 622–623, 1990.
- [150] E. Benedetti *et al.*, "Correlation between cystoscopic biopsy results and hypoamylasuria in bladder-drained pancreas transplants," *Surgery*, vol. 118, no. 5, pp. 864–872, 1995, doi: 10.1016/S0039-6060(05)80277-6.
- [151] D. D. Nghiem, E. M. Cottingham, and R. J. Corry, "Physiologic studies of urinary drained pancreaticoduodenal grafts in humans," *J. Surg. Res.*, vol. 48, no. 1, pp. 72–77, 1990, doi: 10.1016/0022-4804(90)90149-V.
- [152] I. S. Gill *et al.*, "Correlation of serologic and urinary tests with allograft biopsy in the diagnosis of pancreas rejection," *Transplant. Proc.*, vol. 29, no. 1–2, p. 673, 1997, doi: 10.1016/S0041-1345(96)00395-8.
- [153] C. Lumbreras, I. Fernandez, J. Velosa, S. Munn, S. Sterioff, and C. V. Paya, "Infectious complications following pancreatic transplantation: Incidence, microbiological and clinical characteristics, and outcome," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 20, no. 3, pp. 514–520, 1995, doi: 10.1093/clinids/20.3.514.
- [154] M. S. Lapchik, A. Castelo Filho, J. O. Pestana, A. P. Silva Filho, and S. B. Wey, "Risk factors for nosocomial urinary tract and postoperative wound infections in renal transplant

- patients: a matched-pair case-control study.," *J. Urol.*, vol. 147, no. 4, pp. 994–998, 1992, doi: 10.1016/S0022-5347(17)37444-X.
- [155] J. Sinnott and P. Emmanuel, "Mycobacterial infections in the transplant patient," *Semin Respir Infect*, vol. 5, no. 1, pp. 65–73, 1990.
 - [156] M. Monroy-Cuadros, A. Salazar, S. Yilmaz, and K. McLaughlin, "Bladder vs enteric drainage in simultaneous pancreas-kidney transplantation," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 21, no. 2, pp. 483–487, 2006, doi: 10.1093/ndt/gfi252.
 - [157] D. Sutherland, R. Sibley, and X. Xu, "Twin-to-twin pancreas transplantation: reversal and reenactment of the pathogenesis of type I diabetes," *Trans Assoc Am Physicians*, vol. 97, pp. 80–87, 1984.
 - [158] L. S. Martins, "Autoimmune diabetes recurrence should be routinely monitored after pancreas transplantation," *World J Transpl.*, vol. 4, no. 3, pp. 183–187, 2014, doi: 10.5500/wjt.v4.i3.183.
 - [159] F. Vendrame *et al.*, "Recurrence of type 1 diabetes after simultaneous pancreas-kidney transplantation, despite immunosuppression, is associated with autoantibodies and pathogenic autoreactive CD4 T-cells," *Diabetes*, vol. 59, no. 4, pp. 947–957, 2010, doi: 10.2337/db09-0498.
 - [160] N. Harris, J. Ferry, and S. Swerdlow, "Posttransplant lymphoproliferative disorders: summary of Society for Hematopathology Workshop," *Semin Diagn Pathol*, vol. 14, no. 1, pp. 8–14, 1997.
 - [161] G. Guerra, R. Indahyung, C. M. Bucci, J. D. Schold, J. F. Magliocca, and H. U. Meier-Kriesche, "Elevated incidence of posttransplant erythrocytosis after simultaneous pancreas kidney transplantation," *Am. J. Transplant.*, vol. 10, no. 4, pp. 938–942, 2010, doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03012.x.
 - [162] A. Shapiro, J. Lakey, and E. Ryan, "Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen," *N Engl J Med*, vol. 343, no. 4, pp. 230–238, 2000.
 - [163] E. A. Ryan *et al.*, "Successful Islet Transplants: continued insulin reserve provides long-term glycemic control," *Diabetes*, vol. 51, no. 7, pp. 2148–2157, 2002, doi: 10.2307/3965083.
 - [164] E. A. Ryan *et al.*, "Five-year follow-up after clinical islet transplantation," *Diabetes*, vol. 54, no. 7, pp. 2060–2069, 2005, doi: 10.2337/diabetes.54.7.2060.
 - [165] T. Froud *et al.*, "Islet transplantation in type 1 diabetes mellitus using cultured islets and steroid-free immunosuppression: Miami experience," *Am. J. Transplant.*, vol. 5, no. 8, pp. 2037–2046, 2005, doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00957.x.
 - [166] CITR, "Collaborative Islet Transplant Registry. www.citregistry.org," 2016. .
 - [167] A. U. Teuscher, D. M. Kendau, Y. F. C. Smets, J. P. Leone, D. E. R. Sutherland, and R. Paul Robertson, "Successful islet autotransplantation in humans: Functional insulin secretory reserve as an estimate of surviving islet cell mass," *Diabetes*, vol. 47, no. 3, pp. 324–330, 1998, doi: 10.2337/diabetes.47.3.324.

- [168] ONT (Organización Nacional de Trasplantes), "Memoria anual del trasplante de páncreas 2019," 2020. .
- [169] M. Argente-Pla *et al.*, "Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation Improves Cardiovascular Autonomic Neuropathy with Improved Valsalva Ratio as the Most Precocious Test," *J. Diabetes Res.*, vol. 2020, p. 7574628, 2020, doi: 10.1155/2020/7574628.
- [170] M. Argente-Pla *et al.*, "Autoimmune diabetes recurrence after pancreas transplantation: Diagnosis, management, and literature review," *Ann. Transplant.*, vol. 24, pp. 608–616, 2019, doi: 10.12659/AOT.920106.
- [171] M. Rickels, P. Stock, E. de Koning, and E. Al., "Defining Outcomes for β -cell Replacement Therapy in the Treatment of Diabetes: A Consensus Report on the IgIs Criteria From the IPITA/EPITA Opinion Leaders Workshop.," *Transplantation*, vol. 102, no. 9, pp. 1479–1486., 2018, doi: 10.1016/j.gde.2016.03.011.
- [172] G. Sundkvist and B. Lilja, "Autonomic neuropathy in diabetes mellitus: a follow-up study," *Diabetes Care*, vol. 8, no. 2, pp. 129–133, 1985.
- [173] A. J. M. Boulton *et al.*, "Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association," *Diabetes Care*, vol. 28, no. 4, pp. 956–962, 2005, doi: 10.2337/diacare.28.4.956.
- [174] D. Ewing, C. Martyn, R. Young, and B. Clarke, "The Value of Cardiovascular Autonomic test: 10 years experience in diabetes," *Diabetes Care*, vol. 8, no. 5, pp. 491–498, 1985, doi: 10.2337/diacare.8.5.491.
- [175] V. Spallone *et al.*, "Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy," *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, vol. 21, no. 1, pp. 69–78, 2011, doi: 10.1016/j.numecd.2010.07.005.
- [176] S. Agashe and S. Petak, "2018Agashe-1," vol. 14, no. 4, 2018.
- [177] P. Valensi *et al.*, "Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: Influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications - The French multicenter study," *Metabolism.*, vol. 52, no. 7, pp. 815–820, 2003, doi: 10.1016/S0026-0495(03)00095-7.
- [178] Y. Benjamini and Y. Hochberg, "Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing," *J. R. Stat. Soc. Ser. B*, vol. 57, no. 1, pp. 289–300, 1995.
- [179] IDF (International Diabetes Federation)., "Atlas de Diabetes de la IDF, versión en español 2019," 2020. .
- [180] P. Saeedi *et al.*, "Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 2017, no. xxxx, p. 108086, 2020, doi: 10.1016/j.diabres.2020.108086.
- [181] S. Zoungas *et al.*, "Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death," *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, no. 15, pp. 1410–1418, 2010, doi: 10.1056/NEJMoa1003795.
- [182] R. G. McCoy, N. D. Shah, H. K. Van Houten, R. A. Wermers, J. Y. Ziegenfuss, and S. A.

- Smith, "Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia," *Diabetes Care*, vol. 35, no. 9, pp. 1897–1901, 2012, doi: 10.2337/dc11-2054.
- [183] W. H. Kopp *et al.*, "Thirty Years of Pancreas Transplantation at Leiden University Medical Center: Long-term Follow-up in a Large Eurotransplant Center," *Transplantation*, vol. 99, no. 9, pp. e145–e151, 2015, doi: 10.1097/TP.0000000000000604.
- [184] A. Navarro-Piñero *et al.*, "Trasplante de páncreas: Resultados del grupo Málaga," *Cir. Esp.*, vol. 79, no. 2, pp. 101–107, 2006, doi: 10.1016/S0009-739X(06)70828-4.
- [185] C. Jiménez-Romero, A. Marcacuzco Quinto, A. Manrique Municio, and E. Al., "Simultaneous pancreas-kidney transplantation. Experience of the Doce de Octubre Hospital. Trasplante de páncreas-riñón simultáneo. Experiencia del Hospital Doce de Octubre," *Cir Esp*, vol. 96, no. 1, pp. 25–34, 2018.
- [186] E. Montagud-Marrahi *et al.*, "Outcomes of pancreas transplantation in older diabetic patients," *BMJ Open Diabetes Res. Care*, vol. 8, no. 1, pp. 1–9, 2020, doi: 10.1136/bmjdr-2019-000916.
- [187] A. Arjona *et al.*, "One Hundred One Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantations: Long-Term Outcomes at a Single Center," *Transplant. Proc.*, vol. 41, no. 6, pp. 2463–2465, 2009, doi: 10.1016/j.transproceed.2009.06.041.
- [188] R. Ollinger *et al.*, "Evolution of pancreas transplantation: long-term results and perspectives from a high-volume center.," *Ann. Surg.*, vol. 256, no. 5, pp. 780–787, 2012, doi: 10.1097/SLA.0b013e31827381a8.
- [189] A. Humar, R. Kandaswamy, D. Granger, R. W. Gruessner, A. C. Gruessner, and D. E. R. Sutherland, "Decreased surgical risks of pancreas transplantation in the modern era," *Ann. Surg.*, vol. 231, no. 2, pp. 269–275, 2000, doi: 10.1097/00000658-200002000-00017.
- [190] C. Ionescu, P. Wolf, B. Ellero, and M. G., "The venous thrombosis of the pancreatic graft," *J Gastrointestin Liver Dis*, vol. 16, no. 3, pp. 287–292, 2007.
- [191] N. Berger *et al.*, "Infectious complications following 72 consecutive enteric-drained pancreas transplants," *Transpl. Int.*, vol. 19, no. 7, pp. 549–557, 2006, doi: 10.1111/j.1432-2277.2006.00293.x.
- [192] C. Troppmann, "Complications after pancreas transplantation," *Curr. Opin. Organ Transplant.*, vol. 15, no. 1, pp. 112–118, 2010, doi: 10.1097/MOT.0b013e3283355349.
- [193] R. Gruessner, D. Sutherland, M. Drangstveit, L. Wrenshall, A. Humar, and G. AC, "Mycophenolate mofetil in pancreas transplantation," *Transplantation*, vol. 66, no. 3, pp. 318–323, 1998.
- [194] R. Gilabert, L. Fernández-Cruz, M. I. Real, M. J. Ricart, E. Astudillo, and X. Montaña, "Treatment and outcome of pancreatic venous graft thrombosis after kidney-pancreas transplantation," *Br. J. Surg.*, vol. 89, no. 3, pp. 355–360, 2002, doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.02016.x.
- [195] H. W. Sollinger, J. S. Odorico, Y. T. Becker, A. M. D'Alessandro, and J. D. Pirsch, "One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up," *Ann. Surg.*, vol. 250, no. 4, pp. 618–629, 2009, doi:

10.1097/SLA.0b013e3181b76d2b.

- [196] H. El-Hennawy, R. J. Stratta, and F. Smith, "Exocrine drainage in vascularized pancreas transplantation in the new millennium," *World J. Transplant.*, vol. 6, no. 2, p. 255, 2016, doi: 10.5500/wjt.v6.i2.255.
- [197] R. Sibley, D. Sutherland, F. Goetz, and A. Michael, "Recurrent diabetes mellitus in the pancreas iso- and allograft. A light and electron microscopic and immunohistochemical analysis of four cases," *Lab Invest*, vol. 53, no. 2, pp. 132–144, 1985.
- [198] D. E. R. Sutherland, F. C. Goetz, and R. K. Sibley, "Recurrence of disease in pancreas transplants," *Diabetes*, vol. 38, no. SUPPL. 1, pp. 85–87, 1989, doi: 10.2337/diab.38.1.s85.
- [199] S. Braghi, E. Bonifacio, A. Secchi, V. Di Carlo, G. Pozza, and E. Bosi, "Modulation of humoral islet autoimmunity by pancreas allotransplantation influences allograft outcome in patients with type 1 diabetes.," *Diabetes*, vol. 49, no. 2, pp. 218 LP – 224, Feb. 2000, doi: 10.2337/diabetes.49.2.218.
- [200] M. Ishida-Oku *et al.*, "A case of recurrent type 1 diabetes mellitus with insulinitis of transplanted pancreas in simultaneous pancreas-kidney transplantation from cardiac death donor," *Diabetologia*, vol. 53, no. 2, pp. 341–345, 2010, doi: 10.1007/s00125-009-1593-3.
- [201] M. Assalino, M. Genevay, P. Morel, S. Demuylder-Mischler, C. Toso, and T. Berney, "Recurrence of type 1 diabetes after simultaneous pancreas-kidney transplantation in the absence of GAD and IA-2 autoantibodies," *Am. J. Transplant.*, vol. 12, no. 2, pp. 492–495, 2012, doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03844.x.
- [202] M. Occhipinti *et al.*, "Zinc transporter 8 autoantibodies increase the predictive value of islet autoantibodies for function loss of technically successful solitary pancreas transplant," *Transplantation*, vol. 92, no. 6, pp. 674–677, 2011, doi: 10.1097/TP.0b013e31822ae65f.
- [203] R. K. Sibley and D. E. Sutherland, "Pancreas transplantation. An immunohistologic and histopathologic examination of 100 grafts.," *Am. J. Pathol.*, vol. 128, no. 1, pp. 151–70, 1987, [Online]. Available: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1899795&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [204] G. W. Burke *et al.*, "Lessons From Pancreas Transplantation in Type 1 Diabetes: Recurrence of Islet Autoimmunity," *Curr. Diab. Rep.*, vol. 15, no. 12, pp. 1–9, 2015, doi: 10.1007/s11892-015-0691-5.
- [205] F. Vendrame *et al.*, "Risk factors for type 1 diabetes recurrence in immunosuppressed recipients of simultaneous pancreas-kidney transplants," *Am. J. Transplant.*, vol. 16, no. 1, pp. 235–245, 2016, doi: 10.1111/ajt.13426.
- [206] A. Pugliese, H. K. Reijonen, J. Nepom, and G. W. Burke, "Recurrence of autoimmunity in pancreas transplant patients: research update," *Diabetes Manag.*, vol. 1, no. 2, pp. 229–238, 2011, doi: 10.2217/dmt.10.21.
- [207] E. Laughlin, G. Burke, A. Pugliese, B. Falk, and G. Nepom, "Recurrence of autoreactive

- antigen-specific CD4+ T cells in autoimmune diabetes after pancreas transplantation," *Clin Immunol*, vol. 128, no. 1, pp. 23–30, 2008, doi: 10.1016/j.clim.2008.03.459.Recurrence.
- [208] L. Martins *et al.*, "Pancreas-Kidney Transplantation and the Evolution of Pancreatic Autoantibodies," *Transplant. Proc.*, vol. 41, no. 3, pp. 913–915, 2009, doi: 10.1016/j.transproceed.2009.01.068.
- [209] E. Esmatjes *et al.*, "Recurrence of immunological markers for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in immunosuppressed patients after pancreas transplantation," *Transplantation*, vol. 66, no. 1, 1998, [Online]. Available: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/1998/07150/RECURRENCE_OF_IMMUNOLOGICAL_MARKERS_FOR_TYPE_1.22.aspx.
- [210] C. F. Verge *et al.*, "Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies," *Diabetes*, vol. 45, no. 3 SUPPL., pp. 926–933, 1996, doi: 10.2337/diabetes.45.7.926.
- [211] A. Foulis, C. Liddle, M. Farquharson, J. Richmond, and R. Weir, "The histopathology of the pancreas in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom," *Diabetologia*, vol. 29, no. 5, pp. 267–274, 1986.
- [212] G. Tydén, F. Reinholt, G. Sundkvist, and J. Bolinder, "Recurrence of autoimmune diabetes mellitus in recipients of cadaveric pancreatic grafts.," *N Engl J Med*, vol. 335, no. 12, pp. 860–863, 1996, doi: 10.1111/j.1438-8677.1996.tb00246.x.
- [213] J. Triñanes *et al.*, "Deciphering Tacrolimus-Induced Toxicity in Pancreatic β Cells," *Am. J. Transplant.*, vol. 17, no. 11, pp. 2829–2840, 2017, doi: 10.1111/ajt.14323.
- [214] D. Kervella *et al.*, "Remission of type 1 diabetes mellitus recurrence 6 years after simultaneous pancreas and kidney transplantation," *Am. J. Transplant.*, vol. 18, no. 10, pp. 2610–2611, 2018, doi: 10.1111/ajt.14927.
- [215] G. K. Adler, I. Bonyhay, H. Failing, E. Waring, S. Dotson, and R. Freeman, "Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function implications for rigorous glycemic control," *Diabetes*, vol. 58, no. 2, pp. 360–366, 2009, doi: 10.2337/db08-1153.
- [216] "1994 - Hathaway - Improvement in autonomic and gastric function after SPK.pdf." .
- [217] R. Arnold, B. A. Pussell, T. J. Pianta, C. S. Y. Lin, M. C. Kiernan, and A. V. Krishnan, "Association between calcineurin inhibitor treatment and peripheral nerve dysfunction in renal transplant recipients," *Am. J. Transplant.*, vol. 13, no. 9, pp. 2426–2432, 2013, doi: 10.1111/ajt.12324.
- [218] A. Vinik, R. Maser, B. Mitchell, and R. Freeman, "Diabetic autonomic neuropathy," *Diabetes Care*, vol. 26, no. 5, pp. 1553–1579, 2003, doi: 10.1007/978-1-4614-5441-0_15.
- [219] G. Dimitropoulos, A. Tahrani, and M. Stevens, "Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus," *World J Diabetes*, vol. 5, no. 1, pp. 17–39, 2014, doi: 10.4239/wjd.v5.i1.17.
- [220] A. I. Vinik and D. Ziegler, "Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy," *Circulation*, vol.

- 115, no. 3, pp. 387–397, 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949.
- [221] G. A. Suarez *et al.*, “Sudden cardiac death in diabetes mellitus: Risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 76, no. 2, pp. 240–245, 2005, doi: 10.1136/jnnp.2004.039339.
 - [222] W. Dinh *et al.*, “Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to left ventricular diastolic dysfunction in subjects with Type2 diabetes and impaired glucose tolerance undergoing coronary angiography,” *Diabet. Med.*, vol. 28, no. 3, pp. 311–318, 2011, doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03221.x.
 - [223] F. J. T. Wackers *et al.*, “Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: The DIAD study,” *Diabetes Care*, vol. 27, no. 8, pp. 1954–1961, 2004, doi: 10.2337/diacare.27.8.1954.
 - [224] A. S. Astrup, L. Tarnow, P. Rossing, B. V. Hansen, J. Hilsted, and H. H. Parving, “Cardiovascular Morbidity and Mortality in Type 1 Diabetic Patients With Diabetic,” *Diabetes Care*, vol. 29, no. 2, pp. 334–339, 2006.
 - [225] R. Pop-Busui, G. Evans, H. Gerstein, and E. Al., “Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial,” *Diabetes Care*, vol. 33, no. 7, pp. 1578–1584, 2010, doi: 10.2337/dc09-0125.
 - [226] P. Kempler *et al.*, “Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: The EURODIAB IDDM Complications Study,” *Diabet. Med.*, vol. 19, no. 11, pp. 900–909, 2002, doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x.
 - [227] R. Pop-Busui, P. Cleary, B. Braffett, and E. Al., “Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications),” *J Am Coll Cardiol*, vol. 61, no. 4, pp. 447-454., 2013, doi: 10.1038/jid.2014.371.

VII. ANEXOS

VII. ANEXOS

1. ARTÍCULOS PUBLICADOS

Fecha: 25 Sep 2020
A: "Maria Argente Pla" mariaargentepla@gmail.com
De: "Cirugia Española" cirugia@elsevier.com
Asunto: CIRES-20-248R3: decisión de los editores / editorial decision

Apreciado/a Dra. Argente Pla:

Nos es grato comunicarle que el Comité Editorial de Cirugía Española ha aceptado el artículo ""Título completo": " Resultados tras 13 años de inicio del trasplante simultáneo de páncreas riñón en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en la Comunidad Valenciana". "Título completo secundario": "Results after 13 years of kidney pancreas transplantation in type 1 diabetic patients in Comunidad Valenciana"." (Ref. CIRES-20-248R3) que tuvo la gentileza de remitirnos para su publicación en la misma.

Recuerde, asimismo, que en su momento le remitiremos las pruebas de autor en formato *.pdf a la dirección electrónica que nos proporcionó.

Agradecidos por su colaboración, aprovechamos para saludarle muy cordialmente,

Comité editorial
Cirugía Española

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/ciresp/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

TÍTULO: “Resultados tras 13 años de inicio del trasplante simultáneo de páncreas riñón en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en la Comunidad Valenciana”.

AUTORES

1. María ARGENTE-PLA¹⁻²
2. Antonio MARTÍNEZ-MILLANA³
3. Jordi ESPÍ-REIG⁴
4. Javier MAUPOEY-IBÁÑEZ⁵
5. Ángel MOYA-HERRÁIZ⁵
6. Isabel BENEYTO-CASTELLO⁴
7. Rafael LÓPEZ-ANDÚJAR⁵
8. Juan Francisco MERINO-TORRES¹⁻²⁻⁶.

¹ Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario i Politécnico La Fe. Valencia (Spain).

² Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética. Instituto de Investigación La Fe. Valencia (Spain).

³ ITACA, Universitat Politècnica de València. Camino de Vera s/n, 46022 Valencia (Spain).

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario i Politécnico La Fe. Valencia (Spain).

⁵ Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y Unidad de Trasplante. Hospital Universitario i Politécnico La Fe. Valencia (Spain).

⁶ Departament de Medicina. Universitat de Valencia (Spain).

Dirección de la institución donde se ha llevado a cabo el estudio:

- Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106. Postal Code: 46026. Valencia (Spain).

- Universitat Politècnica de València. Camino de Vera s/n. Postal Code: 46022. Valencia (Spain).

- Universitat de València. Avda. Blasco Ibáñez, 21. Postal Code: 46010. Valencia (Spain).

Dirección postal e e-mail del autor:

María Argente Pla

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Avinguda de Fernando Abril Martorell

106. Código postal: 46026 Valencia. Spain.

Telephone number: 0034 961 245 552. Fax number: 0034 961 246 202

Email: mariaargentepla@gmail.com

ABSTRACT

Introducción: El trasplante simultáneo de páncreas-riñón (SPK del inglés, *simultaneous pancreas kidney*) es una opción terapéutica válida en pacientes afectos de diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) con enfermedad renal crónica terminal que son candidatos a trasplante renal. Se presentan los resultados desde el inicio del programa de trasplante SPK en la Comunidad Valenciana.

Material y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico de los trasplantes de páncreas realizados en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe, desde septiembre de 2002 a diciembre de 2015. Se recogieron variables clínicas de los donantes y receptores, variables peri-operatorias, supervivencia del paciente e injerto pancreático.

Resultados: Ochenta y un pacientes con DM-1 (48 hombres y 33 mujeres, de 37.4 ± 5.7 años, IMC de 24.1 ± 3.4 kg/m², con una duración de su diabetes de 25.5 ± 6.5 años) recibieron un trasplante SPK. La supervivencia global del paciente a 1, 3 y 5 años fue del 91,3%, 91,3% y del 89,5%, respectivamente. Sin embargo, la supervivencia del paciente en los periodos 2002-2008 y 2009-2015 fue de 88,2% y 93,6% al año, 88,2% y 93,7% a los 3 años y 85,3% y 93,7% a los 5 años, respectivamente ($p=1$). La supervivencia global del injerto pancreático a 1, 3 y 5 años fue del 75,2%, 69,1% y del 63,2%, respectivamente. Por otra parte, la supervivencia del injerto pancreático en los periodos 2002-2008 y 2009-2015 fue de 67,5% y 80,6% al año, 64,7% y 71,8% a los 3 años y 58,8% y 65,3% a los 5 años, respectivamente ($p=0,0109$).

Las complicaciones postrasplante fueron: rechazo del injerto: 8,6%, trombosis venosa del injerto: 7,4%, pancreatitis del injerto: 4,9%.

Conclusiones: En 13 años de experiencia en trasplante simultáneo de páncreas-riñón, la supervivencia del paciente y del injerto pancreático y la tasa de complicaciones tras el trasplante de páncreas son similares a las de otras series de mayor tamaño. La experiencia del equipo médico-quirúrgico mejora la supervivencia del injerto pancreático sin influir en la supervivencia del paciente.

Background: Simultaneous pancreas-kidney transplant (SPK) is a proven option of treatment for patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and related end-stage renal disease, who are candidates for kidney transplantation. The results from the beginning of SPK transplant program in Comunidad Valenciana are presented.

Methods: Descriptive, retrospective, and single-center study of the pancreas transplant performed at the Hospital Universitari i Politècnic La Fe, from September 2002 to December 2015. Clinical variables from donors and recipients, peri-operative variables, patient survival, and pancreatic graft survival were collected.

Results: Eighty-one patients with T1DM (48 males and 33 females, mean age 37.4±5.7 years, mean BMI 24.1±3.4 kg/m², mean duration of diabetes 25.5±6.5 years) received SPK transplantation.

The overall patient survival at 1, 3, and 5 years were 91.3%, 91.3% and 89.5%, respectively. However, patient survival in the periods 2002-2008 and 2009-2015 were 88.2% and 93.6% at one year, 88.2% and 93.7% at 3 years and 85.3%, and 93.7% at 5 years, respectively ($p=1$). The overall pancreatic graft survival at 1, 3, and 5 years were 75.2%, 69.1% and 63.2%, respectively. On the other hand, pancreatic graft survival in the periods 2002-2008 and 2009-2015 were 67.5% and 80.6% at one year, 64.7% and 71.8% at 3 years and 58.8% and 65.3% at 5 years, respectively ($p=0.0109$).

Postrasplant complications were: graft rejection: 8.6%, venous graft thrombosis: 7.4%, graft pancreatitis: 4.9%.

Conclusions: In 13-year's experience of simultaneous pancreas-kidney transplantation, patient and pancreatic graft survival and the rate of complications after pancreas transplantation were similar to those of other larger series. The medical-surgical team experience improves pancreatic graft survival without influencing patient survival.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus, type 1; Pancreas transplantation;

INTRODUCCIÓN

El trasplante simultáneo de páncreas-riñón (SPK, de su acrónimo en inglés *Simultaneous Pancreas Kidney*) es una alternativa terapéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) y enfermedad renal crónica terminal que son candidatos a trasplante renal. El trasplante SPK con buena evolución, consigue la insulín-independencia y logra una normoglucemia a largo plazo que permite evaluar el efecto de la normalización prolongada del metabolismo de la glucosa en el curso de las complicaciones diabéticas, como la retinopatía y neuropatía¹. También se ha comprobado que reduce los factores de riesgo cardiovascular, como la dislipemia y la hipertensión arterial (HTA), mejora la función cardíaca y reduce la mortalidad, aumentando la calidad de vida de estos pacientes².

Los primeros trasplantes SPK se realizaron en la Universidad de Minnesota (EE.UU.) en la década de los 60³. Sin embargo, la morbi-mortalidad relacionada entonces con estos trasplantes era elevada^{4,5}. Hasta la década de los 80 no llegaron a Europa⁶ y en 1983 se realizó el primer trasplante SPK en España, en el Hospital Clínic de Barcelona^{6,7}. Desde entonces y hasta 2015, se han realizado en España un total de 1632 trasplantes de páncreas, siendo el SPK el más frecuentemente realizado⁸.

Por otro lado, se ha demostrado que diferentes variables como la selección del donante, la necesidad de diálisis previa o la experiencia del equipo médico-quirúrgico encargado de la realización y manejo de los trasplantes SPK son esenciales en los buenos resultados del trasplante, minimizando las complicaciones⁹.

El objetivo del estudio es describir los resultados del trasplante SPK en la Comunidad Valenciana, medido en supervivencia del paciente y de los injertos pancreático y renal, de forma global y en los periodos de tiempo comprendidos entre 2002 y 2008 y entre 2009 y 2015, así como describir las complicaciones relacionadas con su realización.

MÉTODOS

PACIENTES.

Estudio retrospectivo, descriptivo y unicéntrico de todos los pacientes sometidos a trasplante de páncreas de forma consecutiva desde septiembre de 2002 hasta diciembre de 2015 en la Comunidad Valenciana.

Los *criterios de selección de donantes* fueron los vigentes en 2015⁸: edad comprendida entre 10 y 45 años, peso superior a 30kg, con grupo sanguíneo compatible, hemodinámicamente estables y con ausencia de historia personal o familiar de diabetes mellitus, traumatismo pancreático previo, antecedente de pancreatitis aguda o crónica, cirugía pancreática o esplenectomía previa, antecedente de etilismo crónico, enfermedad maligna, enfermedad infecciosa o transmisible y serología negativa para Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), virus de la Hepatitis B (VHB) y C (VHC).

Los *criterios de selección de receptores* para el trasplante SPK fueron los vigentes en 2015: diagnóstico de DM-1, edad menor de 50 años (valorando individualmente pacientes por encima de dicha edad), ausencia de reserva pancreática confirmada con valores de Péptido C <0,5 ng/ml, ausencia de trastornos psiquiátricos o psicológicos severos y capacidad para entender lo que supone un trasplante de páncreas en relación con la colaboración en el posoperatorio (complicaciones que pueden surgir y en el seguimiento del tratamiento). Los criterios de exclusión de receptores fueron: infección por VIH positiva o infección activa, alteraciones de la coagulación no controlables, prueba cruzada positiva para células T con suero actual, drogadicción o alcoholismo activos, enfermedad psiquiátrica que incapacite para el trasplante, historia personal de neoplasia (últimos 5 años), infarto de miocardio reciente (últimos 6 meses), coronariografía con lesiones no corregibles, fracción de eyección cardíaca menor al 50%, Índice de Masa Corporal (IMC) mayor a 30 kg/m², incumplimiento de tratamientos previos o hemorragia retiniana reciente.

Se recogieron datos clínicos del donante y del receptor de forma sistemática y retrospectiva mediante consulta de historia clínica. Tanto en los donantes como en los receptores, se recogieron datos clínicos y analíticos basales y, además, en el caso de los receptores, se recogieron también datos evolutivos postrasplante hasta la fecha de finalización del estudio.

PROTOCOLO DEL TRASPLANTE.

El protocolo empleado en el trasplante de páncreas ya ha sido previamente descrito^{9,10}. Se empleó la misma técnica quirúrgica, el mismo esquema de inmunosupresión y de profilaxis antitrombótica y antiinfecciosa en todos los pacientes.

Técnica quirúrgica^{9,10}.

Todos los implantes de páncreas y riñón, así como todas las trasplantectomías de los injertos, fueron realizados por el mismo equipo quirúrgico, realizándose la misma técnica quirúrgica estandarizada en todos los casos. Los injertos pancreáticos y renales procedieron de donante cadáver en su totalidad.

La extracción del injerto duodenopancreático se realizó en bloque junto con el injerto hepático, realizándose la separación del duodeno y páncreas posteriormente. Para la preservación del injerto se emplearon, en los primeros trasplantes, la solución de Wisconsin hasta 2009 y, posteriormente, la de Celsior. El tiempo de isquemia fría máximo aceptado fue de hasta 12 horas.

En la cirugía de banco, la reconstrucción vascular arterial del páncreas, se preparó mediante injerto en "Y" a partir de la ilíaca común del donante, anastomosando la arteria ilíaca externa a la arteria mesentérica superior y la arteria ilíaca interna a la arteria esplénica del injerto. El drenaje venoso sistémico se realizó con una anastomosis termino-lateral entre la vena porta del injerto y la vena cava inferior. La colocación del injerto pancreático fue intraperitoneal en la fosa ilíaca derecha, y el injerto renal se colocó en la fosa ilíaca izquierda extraperitonealmente, ambos a través de una misma incisión en la línea media. Para la derivación de la secreción exocrina pancreática, se realizó un drenaje entérico mediante anastomosis intestinal latero-lateral entre el duodeno del injerto y el íleon del receptor, con doble sutura continua en la capa submucosa y serosa intestinal. No se realizó ninguna derivación de la secreción exocrina a vejiga.

Inmunosupresión¹⁰.

Como terapia de inducción de la inmunosupresión se empleó la globulina antitimocítica o el basiliximab. Como terapia de mantenimiento de la inmunosupresión, la pauta más frecuente consistía en una combinación de tacrólimus, micofenolato de mofetilo o sirólimus y prednisona.

Profilaxis.

El protocolo de *profilaxis infecciosa* fue: antibacteriana, con amoxicilina-clavulánico 1gr iv/8h (si alergia: ciprofloxacino 200mg cada 12h iv) durante los 3 primeros días del postoperatorio; antifúngica, con fluconazol a dosis de 4mg/kg/día iv u oral durante 2 meses; frente a *Pneumocistis jirovecii*, con trimetoprim/sulfametoxazol a dosis de 80/400mg un comprimido al día desde que el paciente inicie tolerancia oral, durante 6 meses; y la antiviral frente a citomegalovirus (CMV) con ganciclovir 5 mg/kg/12 h i.v. durante 7 días (en los casos: donante y receptor positivos, donante positivo con receptor negativo, y donante negativo con receptor positivo). No se administró en caso de donante y receptor negativos. A partir del 7º día se pautaba valganciclovir v.o., con dosis ajustada a función renal, durante un mínimo de 3 meses.

La profilaxis de *trombosis vascular* se realizó con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina 4.000UI/día), iniciándose a las 24 horas de la intervención y con ácido acetilsalicílico (AAS) a una dosis de 100 mg cada 24 h a partir del 5º-6º día postrasplante.

Definiciones.

Se definieron los objetivos de control glucémico, lipídico y de presión arterial de acuerdo con las recomendaciones de la *American Diabetes Association* (ADA)¹¹.

Se definió el *mantenimiento de la función del injerto pancreático*¹² cuando la HbA1c era <7.0%, sin insulina o con una dosis diaria de insulina <50% de las necesidades basales previas al trasplante y <0,5UI/kg/día, junto con unos niveles de péptido C mayores al nivel basal y sin presentar hipoglucemias graves. Se consideró *pérdida del injerto pancreático*, cuando tras el trasplante, el injerto presentaba una función parcial que requería empleo de insulina exógena a una dosis >50% de las necesidades basales¹², cuando presentaba un rechazo, una recidiva de la DM-1¹⁰ o se realizaba pancreatectomía por complicaciones quirúrgicas. Se definió el *mantenimiento de la función del injerto renal*, como el logro de la independencia completa de la diálisis y se consideró *pérdida del injerto renal* la necesidad de diálisis tras el trasplante. Se sospechó el *rechazo agudo del injerto pancreático* cuando se producía un aumento en los niveles de amilasa y/o lipasa sérica y/o niveles de glucosa en suero junto con una caída marcada en los niveles séricos de péptido C y/o dolor abdominal. Sin embargo, dado que las mediciones de la amilasa

1 y la lipasa en suero tienden a ser relativamente inespecíficas, si se sospechaba un
2 rechazo agudo del páncreas, el diagnóstico se confirmaba con una biopsia
3 percutánea y eco-guiada del injerto pancreático. La cola pancreática fue el área
4 elegida para realizar la biopsia, ya que generalmente proporciona un mejor soporte
5 histológico puesto que tiene la mayor densidad de células beta. Si bien, dado que,
6 en la mayoría de los casos, suelen coexistir rechazo de los injertos renal y
7 pancreático de forma simultánea, solo se realizaba biopsia del injerto renal para la
8 confirmación. En caso de que el resultado de la biopsia fuera no concluyente, se
9 realizaba exclusivamente biopsia del injerto pancreático. Se siguieron los criterios
10 de Banff para la clasificación del rechazo del injerto pancreático¹³.

11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

12 Las variables continuas se describen como mediana y rango intercuartílico, tanto
13 basales como durante el seguimiento. Las variables categóricas se describen como
14 proporciones (%). Con respecto al análisis estadístico, para las variables continuas
15 se empleó el test Chi² para comprobar la normalidad de los datos, el test T de
16 Student para datos pareados y el test de Wilcoxon para datos no pareados. En las
17 variables categóricas, se empleó el test de Pearson y para comparaciones con una
18 N menor que diez (GL=9) se empleó el test exacto de Fisher en lugar de
19 Pearson. Las comparaciones se realizan entre el periodo basal y el año de
20 seguimiento, y también en función del periodo de la intervención: 2002-2008 y
21 2009-2015. Se estableció dicha división al ser periodos de tiempo que engloban 7
22 años cada uno, tratándose de una división temporal equitativa de los años de
23 evolución del programa de trasplante de la Comunidad Valenciana.

24 La supervivencia del paciente, del injerto pancreático y del injerto renal se describen
25 empleando el método Kaplan-Meier para estimar la función de supervivencia. Se
26 describen funciones totales y para cada período. La comparación estadística entre
27 periodos se realizó empleando la función no paramétrica de Mann-Whitney y sobre
28 periodos de seguimiento equivalentes (5 años). En todos los test se consideró un
29 nivel de significancia estadística cuando $p < 0,05$.

30 El análisis estadístico se realizó con SPSS Statistics® (versión 20) y con Matlab
31 R2019a.

APROBACIÓN ÉTICA.

Este estudio fue aprobado por el *Comité Ético de Investigación Clínica* (CEIC) del Instituto de Investigación de Salud La Fe, Valencia (España). Este artículo contiene estudios en humanos aprobados por CEIC. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes antes de su inclusión en el estudio.

RESULTADOS:

RESULTADOS GLOBALES.

Se valoraron un total de 104 pacientes como posibles candidatos a trasplante de páncreas. De ellos, 22 pacientes (21,2%) fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión.

Los otros 82 pacientes (78,8%) fueron sometidos a trasplante pancreático, 81 a trasplante SPK y 1 fue un trasplante de páncreas aislado en una paciente que previamente había presentado un trasplante renal (PAK, de su acrónimo en inglés: *pancreas after kidney*). Ningún trasplante aislado de páncreas (*pancreas transplantation alone*, PTA) se ha realizado en nuestro centro.

Para el presente estudio, se consideraron los pacientes sometidos a trasplante SPK. Las características de los 81 donantes y las características basales de los 81 pacientes receptores, se recogen en la Tabla 1. Se empleó la solución de preservación de Wisconsin en 18 injertos y la de Celsior en los 63 restantes.

Tras el trasplante de páncreas, de los 81 pacientes iniciales, 8 fueron éxitus entre 2002 y 2015 (Figura 1), obteniéndose una tasa de mortalidad global del 9,9%. De ellos, 6 fallecieron en los 3 primeros meses postrasplante, con una mediana y rango intercuartílico de 1.5 [0.00-6.75] meses tras el trasplante. Las causas de mortalidad fueron:

- Infecciosas, en 4 casos (50% del total de fallecidos): 2 infecciones abdominales quirúrgicas, una neumonía hospitalaria y una infección urinaria que desembocaron en shock séptico.
- Trombosis venosa del injerto pancreático, en 2 casos (25%). En uno de ellos coexistió con trombosis del injerto renal.
- Fístula iliaco-mesentérica en un solo caso (12.5%).
- Hemorragia posquirúrgica en un solo caso (12.5%).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Tras el trasplante SPK, 52 pacientes presentaban una función del injerto pancreático óptima o buena según criterios Igl^s¹², sin precisar insulina en 41 pacientes o con bajos requerimientos en los 11 restantes, a razón de 0.20[0.16-0.24] UI/kg/día a los 6 meses del trasplante (Figura 1). Se recogieron datos demográficos, clínicos y bioquímicos en estos 52 pacientes durante su evolución tras el trasplante SPK. Estos 52 pacientes con injerto pancreático normofuncionante, alcanzaron buen control de la tensión arterial y del perfil lipídico durante el seguimiento postrasplante, con o sin tratamiento antihipertensivo o hipolipemiante, respectivamente (Figura 2).

De los 29 pacientes restantes, 8 pacientes fallecieron, 17 perdieron el injerto pancreático por rechazo pancreático, recidiva de DM-1 o explante quirúrgico del injerto y los 4 pacientes restantes presentaban un fallo de funcionalidad del injerto pancreático con niveles de HbA1c >7% o con requerimientos de insulina mayores a los basales (Figura 1).

La supervivencia global del paciente al año, 3 y 5 años del trasplante SPK fue del 91,3%, 91,3% y 89,5%, respectivamente. Sin embargo, la supervivencia del paciente en los periodos 2002-2008 y 2009-2015 fue de 88,2% y 93,6% al año, 88,2% y 93,7% a los 3 años y 85,3% y 93,7% a los 5 años, respectivamente, aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos periodos (p=1) (Figura 3A).

La supervivencia global del injerto pancreático al año, 3, y 5 años del trasplante fue de 75,2%, 69,1% y del 63,2%, y la del injerto renal fue de 95,1%, 95,1% y 95,1%, respectivamente (Figura 3B y C). Sin embargo, la supervivencia del injerto pancreático en los periodos 2002-2008 y 2009-2015 fue de 67,5% y 80,6% al año, 64,7% y 71,8% a los 3 años y 58,8% y 65,3% a los 5 años, respectivamente, obteniéndose la significación estadística (p=0,0109) entre los dos periodos evaluados.

COMPLICACIONES.

Las complicaciones que aparecieron tras los trasplantes SPK se recogen en la Tabla 2.

Complicaciones quirúrgicas o fallos técnicos

En los trasplantes SPK, se produjeron 8 explantes del injerto pancreático (9,9%), todos ellos debidos a complicaciones quirúrgicas: 3 trombosis venosas del injerto pancreático, 2 pancreatitis agudas del injerto pancreático secundarias al acto quirúrgico, una dehiscencia de sutura anastomótica duodeno-ileal, una fístula y en otro caso coexistieron la aparición de una fístula con una trombosis venosa. Además, estas complicaciones quirúrgicas justificaron la pérdida de funcionalidad del injerto pancreático en 47% de los casos.

En cuanto al injerto renal, de los 81 pacientes trasplantados SPK, 4 (4,9%) precisaron realizar transplantectomía renal, con la consiguiente pérdida del injerto renal. Tres (75%) de los explantes fueron en el postrasplante inmediato y fueron debidos a complicaciones quirúrgicas: en 2 por trombosis del injerto renal y en otro por formación de hematoma posquirúrgico. En el cuarto paciente (25%), el explante se realizó a los 9 meses postrasplante debido a un rechazo crónico del injerto renal.

Rechazo del injerto pancreático

De los 81 trasplantados SPK, 7 pacientes (8,6%) presentaron rechazo del injerto pancreático, 2 rechazos agudos y 5 crónicos. En todos ellos se constataron niveles elevados de amilasa y lipasa. Se realizó biopsia del injerto pancreático, confirmándose el rechazo en 5 pacientes. En los otros 2, coexistió rechazo del injerto renal y pancreático y sólo se realizó biopsia del injerto renal.

Uno de los casos fue diagnosticado de rechazo agudo celular moderado (Banff II) y el tratamiento médico con bolos iv de glucocorticoides permitió mantener la función del injerto pancreático. En los otros 6 casos con rechazo del injerto pancreático, se produjo una pérdida de funcionalidad del mismo y uno de ellos, posteriormente fue sometido a trasplante PAK, desarrollando de nuevo un rechazo crónico del injerto con la consecuente pérdida del nuevo injerto pancreático. El rechazo del injerto pancreático fue el responsable del 41,2% del total de casos con pérdida de funcionalidad del injerto pancreático.

Otras complicaciones

La recidiva de DM-1 se produjo en 2 pacientes sometidos a trasplante SPK, motivando la pérdida de funcionalidad de ambos injertos¹⁰. La recidiva de la DM-1 justificó el 11,8% de las pérdidas de injerto pancreático.

DISCUSIÓN:

Según los datos de la *International Diabetes Federation* (IDF), la incidencia de DM-1, se encuentra entre 5 y 8 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año¹⁴. En la Comunidad Valenciana, la DM-1 tiene una prevalencia aproximada del 0.3% y una incidencia 11-15 casos por cada 100.000 habitantes¹⁵.

La DM mal controlada de forma crónica conlleva la aparición de complicaciones macro y microvasculares, siendo la principal causa de ceguera adquirida, insuficiencia renal y amputación no traumática de miembros inferiores. Además, la DM es la responsable del 8,5% de todas las muertes que se producen en Europa antes de los 80 años^{14,16}, es la sexta causa de mortalidad en la Comunidad Valenciana y contribuye a las causas vasculares y a ciertos tipos de neoplasias malignas¹⁵.

En pacientes con DM-1, se ha demostrado que la insulino terapia intensiva mantenida a largo plazo, logra una normoglucemia que evita la aparición de complicaciones crónicas. Sin embargo, la insulino terapia intensiva no está exenta de riesgos, puesto que aumenta de 2-3 veces el número de hipoglucemias con respecto a la pauta convencional de insulinización¹⁷. A su vez, las hipoglucemias, especialmente las graves, se relacionan con mayor mortalidad^{18,19}. Es por ello, que el trasplante SPK es una opción terapéutica válida en pacientes que son candidatos a trasplante renal por nefropatía diabética terminal, puesto que restablece el estado de euglucemia sin riesgo de hipoglucemia.

Según el *International Pancreas Transplantation Registry* (IPTR)²⁰, desde el año 2001 se han realizado más de 2000 trasplantes de páncreas anuales a nivel mundial, y de ellos, el trasplante SPK es el más frecuente con más de 1500 trasplantes al año. El número de trasplantes SPK en nuestro país ha ido

1 aumentando de forma progresiva, especialmente a partir del año 2000⁸, alcanzando
2 su máximo número de trasplantes en 2011, con 106 trasplantes. Posteriormente ha
3 descendido el número de trasplantes realizados, pero manteniéndose por encima
4 de los 70 trasplantes de páncreas anuales⁸. Del mismo modo, desde que se realizó
5 el primer trasplante SPK en la Comunidad Valenciana en el año 2002, ha habido
6 un aumento progresivo en la realización de este tipo de trasplantes, siendo 2008 y
7 2010 los años con mayor número de trasplantes SPK, 10⁸. En nuestra serie, solo
8 nos hemos centrado en los resultados de SPK, puesto que el tamaño muestral de
9 los trasplantes PAK era muy reducido y no se ha realizado ningún trasplante PTA.

10 En la serie de EE.UU.²¹, la mayor descrita hasta la fecha, la supervivencia del
11 paciente al primer y tercer año del trasplante SPK entre 2001-2005, fue del 95,2%
12 y del 91%, respectivamente. Estas cifras aumentan de forma progresiva conforme
13 avanzan los años de realización del trasplante, siendo del 96,1% y del 92,8%
14 respectivamente, para los trasplantes SPK realizados entre 2006-2010 y del 97,6%
15 y del 94,6%, para los trasplantes SPK realizados entre 2011-2016²¹.

16 Del mismo modo, en Europa y en España, otras series de trasplante de páncreas
17 arrojan cifras de supervivencia del paciente al año del trasplante similares²²⁻²⁶.
18 Evaluando la supervivencia del paciente a más largo plazo, también se han
19 obtenido óptimos resultados, con una supervivencia al 5º y 10º año postrasplante
20 superiores al 85%²⁴⁻²⁷.

21 En nuestra serie, los resultados obtenidos son similares a los reflejados en estas
22 series, con una supervivencia global del paciente al primer y 5º año del trasplante
23 SPK del 91,3% y del 89,5%, respectivamente. Además, parece haber una tendencia
24 a una mayor supervivencia del paciente en los trasplantes realizados más
25 recientemente, en el periodo 2009-2015 frente al periodo 2002-2008, tal y como
26 ocurría en las series previas, si bien, las diferencias entre ambos periodos no fueron
27 estadísticamente significativas.

28 Por otro lado, la supervivencia global del injerto pancreático al año del trasplante
29 SPK (75,2%) es algo inferior a la de otras series publicadas que presentan cifras
30 de supervivencia superiores al 80%²²⁻²⁶. Sin embargo, si tenemos en cuenta la
31 supervivencia del injerto pancreático por periodos de tiempo, observamos que la

1 supervivencia en el periodo de tiempo más reciente (2009-2015) es superior al 80%
2 frente a la del 67,5% del primer periodo, siendo esta diferencia estadísticamente
3 significativa ($p=0,0109$). Por tanto, la supervivencia del injerto pancreático, aumenta
4 de forma progresiva con los años de realización del trasplante, siendo cifras
5 comparables a las de series más amplias^{21-24,26}.

6
7 La causa de la mejoría de la supervivencia del injerto pancreático en el segundo
8 periodo de tiempo con respecto al primero probablemente se deba a una mayor
9 experiencia del equipo médico-quirúrgico en el trasplante SPK, entre otras. Por un
10 lado, la pauta de inmunosupresión y la técnica quirúrgica fueron las mismas en
11 todos los pacientes, independientemente del momento de realización del
12 trasplante, por lo que estas variables no influirían en el resultado. Por otro lado, no
13 se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las
14 características de los donantes entre un periodo u otro y, en lo que respecta a los
15 pacientes receptores, tan solo hubo diferencias estadísticamente significativas en
16 el tiempo de permanencia en diálisis antes del trasplante SPK, que fue superior en
17 los pacientes en del segundo periodo de tiempo. Todo ello justificaría que la
18 experiencia del equipo es esencial para lograr mejores resultados, sin que ello
19 influya en la supervivencia del paciente.
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

34 En lo que respecta a la supervivencia del injerto renal, ésta suele ser, en general,
35 mayor que la del injerto pancreático, y nuestros resultados son similares a los de
36 las series descritas previamente²¹⁻²⁷, sin que exista ninguna diferencia
37 estadísticamente significativa entre los 2 periodos de tiempo analizados.
38
39
40
41
42
43

44 Por otro lado, la mortalidad en los pacientes con DM se atribuye en el 56% de los
45 casos a enfermedad renal y, en el 44%, a enfermedad cardiovascular²⁸. Se ha
46 demostrado que el trasplante de páncreas, en cualquiera de sus modalidades (SPK,
47 PAK y PTA), conlleva un aumento notable en la supervivencia del paciente, de
48 alrededor de 10 años, en comparación con aquellos que permanecen en lista de
49 espera²⁹.
50
51
52
53
54

55 En nuestro centro, en los pacientes sometidos a trasplante SPK con buena función
56 de los injertos pancreático y renal, se consiguió un buen control de cifras de presión
57 arterial, que se mantuvo durante el seguimiento a 10 años postrasplante, tal y como
58 se muestra en la Figura 2. En ella se aprecia como se redujo de forma progresiva
59
60
61
62
63
64
65

el número de pacientes que precisaban de tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante tras el trasplante.

De esta forma, tras el trasplante SPK, la mejoría en el control glucémico, la normalización de la función renal y el control de factores de riesgo cardiovascular como la TA y la dislipemia, contribuirían al aumento de la supervivencia de los pacientes con diabetes trasplantados frente a los no trasplantados.

Sin embargo, el trasplante de páncreas no está exento de complicaciones. Históricamente, las complicaciones quirúrgicas o “fallos técnicos” han sido la principal causa de mortalidad y de pérdida del injerto pancreático tras el trasplante SPK. Se describió inicialmente una tasa de complicaciones quirúrgicas del 15,3% tras el trasplante SPK, siendo la causa más común de pérdida del injerto pancreático (39,3%). No obstante, estas cifras han ido reduciéndose de forma progresiva con la mejoría de las técnicas quirúrgicas^{9,31,32}, hasta alcanzar unas cifras actuales del 7% y 5,6% en los trasplantes SPK realizados en los periodos de 2006-2009 y 2011-2016, respectivamente²². A pesar de ello, siguen siendo la principal causa de comorbilidad en todos los tipos de trasplantes de páncreas²².

Las complicaciones médicas y quirúrgicas que aparecieron en el inicio del programa de trasplante de páncreas en nuestro hospital, ya se describieron con anterioridad⁹. Actualmente en nuestra serie, las complicaciones quirúrgicas siguen siendo las principales responsables de la pérdida del injerto pancreático.

La trombosis del injerto es la complicación más frecuente y más grave^{33,34}, siendo la principal causa de reintervención y de explante del injerto pancreático^{32,35}. En nuestra serie, la incidencia de trombosis del injerto pancreático fue del 7,4% (6 casos). Esta incidencia es similar a la reflejada por el Grupo Español de Trasplante de Páncreas (GETP)³⁶, pero es algo menor que la descrita en otras series internacionales y que se sitúa entre el 8 y el 13%^{33,37,38}. Su etiología es multifactorial, viéndose implicados múltiples factores tales como el estado de hipercoagulabilidad³⁹, problemas en la anastomosis, estasis a nivel de vasos esplénicos, factores relacionados con el donante (mayor si edad >50 años, muerte cardiovascular,...)^{37,38,40}, con la extracción (aporte excesivo de la solución de preservación, drenaje inadecuado de la sangre) y con el receptor (diálisis peritoneal previa, drenaje venoso portal, pancreatitis del injerto, síndromes de trombofilia)³⁶⁻

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

³⁸. A este respecto, el empleo de una solución de preservación u otra, Wisconsin o Celsior, se ha descrito que no influye en los resultados de trombosis venosa^{25,41}. En nuestra serie se empleó más la solución de Celsior frente a la de Wisconsin, que únicamente fue empleada hasta 2009, tal y como se ha descrito con anterioridad⁹. Una vez se produce la trombosis del injerto, el tratamiento generalmente es la realización de explante del mismo (transplantectomía). Por tanto, su prevención es fundamental. Algunas mejoras encaminadas a reducir la incidencia de trombosis del injerto son la profilaxis antitrombótica, control posoperatorio mediante ecografía Doppler, mejoría en la selección del donante y del receptor y una mejoría en la técnica quirúrgica evitando el drenaje venoso portal^{31,42}.

Por su parte, la pancreatitis del injerto tras el acto quirúrgico, se produce como consecuencia de la lesión por isquemia-reperfusión o por reflujo en las derivaciones exocrinas vesicales. Además, la pancreatitis suele asociarse a la aparición de complicaciones graves como fístulas, trombosis, colecciones infecciosas o necrosis³¹. En nuestra serie tuvo una incidencia del 4,9%, cifra algo inferior al 6% obtenido por el GETP³⁶, probablemente debido a que no se realizó ninguna derivación exocrina vesical, minimizándose así el riesgo de pancreatitis.

La recidiva de la DM-1 ocurrió en 2 pacientes (2,5%) trasplantados SPK de nuestra serie, prevalencia también algo menor que la descrita por otras series (entre 7-9%), probablemente debido a que nuestra cohorte de pacientes es más reciente y, en consecuencia, el esquema de inmunosupresión fue mejorado con respecto a series previas¹⁰.

Esta implementación del esquema de inmunosupresión, con el tacrólimus y el micofenolato de mofetilo, de mayor potencia inmunosupresora que la azatioprina⁴³, también ha permitido una reducción en las pérdidas del injerto pancreático mediadas por rechazo. Así, la incidencia de rechazo inmunológico del injerto pancreático también fue menor en nuestra serie, 8,6%, con respecto a la descrita en la literatura, situada en torno al 9-37,2%^{24,25,44}, con una pérdida del injerto pancreático al año del trasplante del 20%. También se ha demostrado que la incidencia de rechazo aumenta cuando el donante es mayor de 30 años y el receptor es de raza negra o menor de 30 años. Por el contrario, esta incidencia es menor en los trasplantes SPK, frente a los PAK o PTA y mejora con el paso del tiempo, siendo menor en los trasplantes realizados más recientemente²², tal y como

ha sucedido en nuestra cohorte, alcanzándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos periodos de tiempo.

Como consecuencia de la inmunosupresión intensificada, las infecciones se han convertido en la principal causa de mortalidad durante el primer año postrasplante⁴⁵⁻⁴⁸, especialmente las infecciones abdominales posquirúrgicas^{25,49}. En nuestro caso son las responsables de la mitad de las muertes, a pesar de la aplicación de profilaxis antibacteriana, antifúngica y antiCMV. Dentro de ellas, se recogen las fugas anastomóticas, abscesos o colecciones quirúrgicas, infección de la herida quirúrgica, ... Algunos factores que pueden favorecerlas son: edad avanzada del donante y receptor, mayor tiempo de isquemia fría, el empleo de diálisis peritoneal frente a hemodiálisis y la mayor permanencia en lista de espera para trasplante^{34,37,38,50}.

Por su parte, las fístulas son complicaciones poco frecuentes³⁵, con una incidencia en torno al 5-8% en derivaciones duodeno-entéricas⁵¹, siendo algo mayor en derivaciones duodeno-vesicales. En nuestra serie aparecieron en el 4,9% de los trasplantes SPK.

Comparando de forma global las complicaciones que surgieron en ambos periodos de tiempo, 2002-2008 y 2009-2015, en el primer periodo se aprecian más fístulas, más número de rechazo del injerto pancreático, de necesidad de transplantectomía (explante de injerto pancreático) y de éxitus con respecto al periodo posterior. En el segundo periodo, hay más numero total de trombosis venosa y de infecciones intraabdominales posquirúrgicas fue mayor, pero menos graves, puesto que hay un menor número de explantes pancreáticos y de éxitus. Sin embargo, en lo que respecta a la aparición de complicaciones entre ambos periodos de tiempo, solo se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en los rechazos del injerto pancreático, que podría estar en relación con la mejoría de la pauta inmunosupresora. En el resto de complicaciones, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, probablemente debido al bajo tamaño muestral.

Este estudio tiene varias limitaciones. La primera es el menor tamaño muestral, especialmente si se compara con otras series publicadas a nivel internacional, pero queda justificado al ser una serie regional con una población de 5 millones de

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

habitantes y una prevalencia de DM-1 del 0,3%¹⁵. La segunda es que se trata de un estudio retrospectivo, por lo que algunos datos están incompletos o no disponibles.

En conclusión, en 13 años de experiencia en trasplante simultáneo de páncreas-riñón, la supervivencia del paciente y del injerto pancreático y la tasa de complicaciones tras el trasplante de páncreas logradas en el segundo período de tiempo, son similares a las de otras series de mayor tamaño. La experiencia del equipo médico-quirúrgico mejora la supervivencia del injerto pancreático sin influir en la supervivencia del paciente.

DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los datos utilizados para respaldar los hallazgos de este estudio están disponibles bajo petición al autor.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

DECLARACIÓN DE FINANCIACIÓN

No se necesitaron recursos de financiación ya que esta investigación se realizó dentro de la práctica clínica diaria de los autores en la Consellería de Sanitat de la Comunidad Valenciana (España)

BIBLIOGRAFÍA:

1. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DE, Najarian JS. Effects of Pancreatic Transplantation on Diabetic Neuropathy. *N Engl J Med*. 1990;12:1031-7. doi: 10.1056/NEJM199004123221503.
2. Boggi U, Rosati CM, Marchetti P. Follow-up of secondary diabetic complications after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18(1):102-10. doi: 10.1097/MOT.0b013e32835c28c5.
3. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967;61(6):827-37.
4. Lillehei RC, Ruiz JO, Acquino C, Goetz F. Transplantation of the pancreas. *Acta Endocrinol Supple (Copenh)*. 1976;205:303-18.
5. Sutherland DE, Matas AJ, Najarian JS. Pancreatic islet cell transplantation. *Surg Clin North Am*. 1978;58(2):365-82. doi: 10.1016/s0039-6109(16)41489-1.
6. Casanova D, en nombre de Grupo Español de Trasplante de Páncreas. Pancreas transplantation: 50 years of experience. *Cir Esp*. 2017 May; 95(5):254-60. doi: 10.1016/j.ciresp.2017.02.005.
7. Fernández-Cruz L. Trasplante de páncreas. *Med Clin (Barc)*. 1983;80:723–8.
8. ONT (Organización Nacional de Trasplantes). Memoria anual del trasplante de páncreas 2019, http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad_de_Donaci%C3%B3n_y_Trasplante_Pancre%C3%A1tico_2019.pdf ; [consultada el 14 de febrero de 2020].
9. Moya-Herráiz A, Merino-Torres JF, Sanchez-Plumed J, Montalva-Oron E, Pareja-Ibars E, López-Andújar R, et al. Importance of technical aspects in the beginnings of a páncreas transplantation program. *Transplant Proc*. 2010;42(1):317-2. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.12.001.
10. Argente M, Martínez A, Del Olmo MI, Espí J, Pérez J, Traver V, et al. Autoimmune diabetes recurrence after pancreas transplantation: diagnosis, management and literature review. *Ann Transplant*. 2019;26;24:608-16. doi: 10.12659/AOT.920106.

11. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl. 1):S1-S206.
12. Rickels MR, Stock PG, de Koning EJP, et al. Defining Outcomes for β -cell Replacement Therapy in the Treatment of Diabetes: A Consensus Report on the Igls Criteria From the IPITA/EPITA Opinion Leaders Workshop. *Transplantation*. 2018;102(9):1479-1486. doi:10.1097/TP.0000000000002158
13. Drachenberg CB, Torrealba JR, Nankivell BJ, Rangel EB, Bajema IM, Kim DU, et al. Guidelines for the diagnosis of antibody-mediated rejection in pancreas allografts - updated Banff grading schema. *American Journal of Transplantation*. 2011;11(9):1792–802. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03670.x.
14. IDF (International Diabetes Federation). Atlas de Diabetes de la IDF, versión en español 2019, https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf ; [consultada el 27 de enero de 2020].
15. Generalitat Valenciana. Estrategia de Diabetes de la Comunidad Valenciana 2017-2021. 1ª ed. Valencia. 2017.
16. Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, Petersohn I, Malanda B, Gregg EW, et al. Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Feb 15:108086. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108086.
17. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation*. 2009;119:2886–93. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837369.
18. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363:1410–8. doi: 10.1056/NEJMoa1003795.

19. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2012;35:1897–1901. doi: 10.2337/dc11-2054.
20. International Pancreas Transplant Registry (IPTR). Disponible en: <https://publichealth.arizona.edu/research-project/international-pancreas-transplant-registry>; [consultada el 30 de enero de 2020].
21. Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas Transplantation for Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in the United States: A Registry Report. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018; 47(2):417-41. doi: 10.1016/j.gtc.2018.01.009.
22. Kopp WH, Verhagen MJ, Blok JJ, Huurman VA, de Fijter JW, de Koning EJ, et al. Thirty years of pancreas transplantation at Leiden University Medical Center: Long-Term follow-up in a large eurotransplant center. *Transplantation*. 2015; 99(9):145-51. doi: 10.1097/TP.0000000000000604.
23. Navarro-Piñero A, Castro-Santiago MJ, Aranda-Narváez JM, Cabello-Díaz M, Sola-Moyano E, López-Rueda B, et al. Pancreatic transplantation. Results of the Málaga group. *Cir Esp*. 2006;79(2):101-7. doi: 10.1016/s0009-739x(06)70828-4.
24. Jimenez-Romero C, Marcacuzco-Quinto A, Manrique-Municio A, Justo-Alonso I, Calvo-Pulido J, Cambra-Molero F, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation. Experience of the Doce de Octubre Hospital. *Cir Esp*. 2018;96(1):25-34. doi: 10.1016/j.ciresp.2017.09.016.
25. Montagud-Marrahi E, Molina-Andújar A, Pané A, et al. Outcomes of pancreas transplantation in older diabetic patients. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e000916. doi:10.1136/bmjdr-2019-000916
26. Arjona A, Martínez-Cecilia D, Ruiz-Rabelo JF, et al. One hundred one simultaneous pancreas-kidney transplantations: long-term outcomes at a single center. *Transplant Proc*. 2009;41(6):2463-2465. doi:10.1016/j.transproceed.2009.06.041.
27. Ollinger R, Margreiter C, Bösmüller C, Weissenbacher A, Frank F, Schneeberger S, et al. Evolution of pancreas transplantation: long-term results and perspectives from a high-volume center. *Ann Surg*. 2012; 256(5):780-6. doi: 10.1097/SLA.0b013e31827381a8.

28. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 2018;41:917–28. doi: 10.2337/dci18-0007.
29. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Leichtman AB, Magee JC, Cibrik DM, et al. Long-term benefit of kidney-pancreas transplant in type 1 diabetics. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):1670-2. doi: 10.1016/s0041-1345(00)02635-x.
30. Argente-Pla M, Pérez-Lázaro A, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Beneyto-Castello I, et al. Simultaneous pancreas kidney transplantation improves cardiovascular autonomic neuropathy with improved Valsalva ratio as the most precocious test. *J of Diabetes Research.* 2020, 7574628. <https://doi.org/10.1155/2020/7574628>.
31. Humar A, Kandaswamy R, Granger D, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Decreased surgical risks of pancreas transplantation in the modern era. *Ann Surg.* 2000; 231(2):269-75. doi: 10.1097/00000658-200002000-00017.
32. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Technical failure after pancreas transplants: why grafts fail and the risk factors—a multivariate analysis. *Transplantation.* 2004;78(8):1188-92. doi: 10.1097/01.tp.0000137198.09182.a2.
33. Ionescu C, Wolf P, Ellero B, Mihaescu G. The venous thrombosis of the pancreatic graft. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007;16(3):287-92.
34. 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. doi: 10.1111/j.1432-2277.2006.00293.x.
35. Troppmann C. Surgical complications. En: Gruessner RWG, Sutherland DER, editores. *Pancreas transplantation* New York: Springer; 2004. p. 206–37.
36. Moya-Herraiz A, Muñoz-Bellvis L, Ferrer-Fabrega J, Manrique Municio A, Perez-Daga JA, Muñoz-Casares C, et al. Cooperative Study of the Spanish Pancreas Transplant Group (GETP): surgical complications. *Cir Esp.* 2015;93(5):300-6. doi: 10.1016/j.ciresp.2014.12.006.
37. Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E, Papalois BE, Dunn DL, Najarian JS, et al. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation:

- Univariate and multivariate operative and non-operative risk factor analysis.
J Am Coll Surg. 1996;182:285–316.
38. Troppmann C. Complications after pancreas transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2010;15(1):112-8. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283355349.
39. Okabe Y, Kitada H, Miura Y, Nishiki T, Kurihara K, Kawanami S, et al. Pancreas transplantation: A single-institution experience in Japan. Surg Today. 2013;43:1406–11. doi: 10.1007/s00595-013-0516-6.
40. Keck T, Banafsche R, Werner J, Gebhard MM, Herfarth C, Klar E. Desmopressin impairs microcirculation in donor pancreas and early graft function after experimental pancreas transplantation. Transplantation. 2001;72:202–9. doi: 10.1097/00007890-200107270-00006.
41. Manrique A, Jiménez C, Herrero ML, Meneu JC, Abradelo M, Moreno A, et al. Pancreas preservation with the University of Wisconsin versus Celsior solutions. Transplant Proc. 2006 Oct;38(8):2582-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.08.058
42. Deboudt C, Branchereau J, Luyckx F, Rigaud J, Glemain P, Blancho G, et al. Pancreas transplantation and venous thrombosis: Multivariate analysis of risk factors. Prog Urol. 2012;22(7):402–7. doi: 10.1016/j.purol.2012.01.016.
43. Gruessner RW, Sutherland DE, Drangstveit MB, Wrenshall L, Humar A, Gruessner AC. Mycophenolate mofetil in pancreas transplantation. Transplantation. 1998;66:318–323. doi: 10.1097/00007890-199808150-00007.
44. Niederhaus SV, Levenson GE, Lorentzen DF, Robillard DJ, Sollinger HW, Pirsch JD, et al. Acute cellular and antibody-mediated rejection of the pancreas allograft: Incidence, risk factors and outcomes. Am J Transplant. 2013;13:2945–55. doi: 10.1111/ajt.12443.
45. Gilabert R, Fernández-Cruz L, Real MI, Ricart MJ, Astudillo E, Montaña X. Treatment and outcome of pancreatic venous graft thrombosis after kidney-pancreas transplantation. Br J Surg. 2002;89(3):355-60. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.02016.x.
46. Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, D'Alessandro AM, Pirsch JD. One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with

22-year follow-up. *Ann Surg.* 2009;250(4):618-30. doi:
10.1097/SLA.0b013e3181b76d2b.

47. Smets YF, van der Pijl JW, van Dissel JT, Ringers J, de Fijter JW, Lemkes
HH. Infectious disease complications of simultaneous pancreas kidney
transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:764–71. doi:
10.1093/ndt/12.4.764.

48. Lumbreras C, Fernandez I, Velosa J, Munn S, Sterioff S, Paya CV. Infectious
complications following pancreatic transplantation: Incidence, microbiological
and clinical characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis.* 1995; 20:514–20.
doi: 10.1093/clinids/20.3.514.

49. Everett JE, Wahoff DC, Statz C, Gillingshan KJ, Gruessner A, Gruessner RW,
et al. Characterization and impact of wound infection after pancreas
transplantation. *Arch Surg.* 1994;129:1310–7. doi:
10.1001/archsurg.1994.01420360100014.

50. Nath DS, Gruessner AC, Kandaswamy R, Gruessner RW, Sutherland D,
Humar A. Late anastomotic leaks in pancreas transplant recipients-clinical
characteristics and predisposing factors. *Clin Transplant.* 2005;19:220–4.
doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00322.x.

51. El-Hennawy H, Stratta RJ, Smith F. Exocrine drainage in vascularized
pancreas transplantation in the new millennium. *World J Transplant.*
2016;6:255–71. doi: 10.5500/wjt.v6.i2.255.

ANEXOS:

FIGURAS Y TABLAS:

Tabla 1. Características de los donantes y receptores de los 81 trasplantes simultáneos de páncreas riñón y comparativa entre ambos periodos (2002-2008 y 2009-2015).

	2002-2015 (N=81)	2002-2008 (N=34)	2009-2015 (N=47)	p valor*
CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES				
Categoría de edad (años):				0,396
- < 30	33 (42,8%)	17 (50%)	16 (35,5%)	
- 30-34	10 (13,0%)	8 (23,5%)	4 (8,9%)	
- 35-39	16 (20,8%)	6 (17,6%)	10 (22,2%)	
- 40-44	16 (20,8%)	3 (8,8%)	12 (26,7%)	
- 45-49	2 (2,6%)	0 (0%)	3 (6,7%)	
- 50-54	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Sexo:				1
- Varón	39 (53,4%)	16 (53,3%)	23 (53,5%)	
- Mujer	34 (46,6%)	14 (46,7%)	20 (46,5%)	
Causa de la muerte:				0,855
- Traumatismo craneoencefálico	34 (44,2%)	16 (51,6%)	18 (38,3%)	
- Enfermedad cardiovascular	32 (41,6%)	15 (48,4%)	17 (36,2%)	
- Otros ¹	10 (13,0%)	0 (0%)	10 (21,3%)	
Serología CMV				0,995
- Positiva	51 (68,0%)	15 (51,7%)	36 (78,3%)	
- Negativa	24 (32,0%)	14 (48,3%)	10 (21,3%)	
CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES				
Categoría de edad (años):				0,9983
- < 30	6 (7,4%)	5 (14,7%)	1 (2,1%)	
- 30-34	18 (22,2%)	7 (20,6%)	11 (23,4%)	
- 35-39	30 (37,0%)	12 (35,3%)	18 (38,3%)	
- 40-44	16 (19,8%)	5 (14,7%)	11 (23,4%)	
- 45-49	10 (12,4%)	5 (14,7%)	5 (10,6%)	
- 50-54	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (2,1%)	
Sexo:				1
- Varón	48 (59,3%)	21 (61,8%)	27 (57,4%)	
- Mujer	33 (40,7%)	13 (38,2%)	20 (42,6%)	
HTA				1
- Si	76 (93,8%)	29 (85,3%)	47 (100%)	
- No	5 (6,2%)	5 (14,7%)	0 (0%)	
Dislipemia				1
- Si	59 (72,8%)	20 (58,8%)	39 (83,0%)	
- No	22 (27,2%)	14 (41,2%)	8 (17,0%)	
Tabaquismo				0,9987
- No	48 (59,3%)	22 (64,7%)	26 (55,3%)	
- Activo	17 (21,0%)	5 (14,7%)	12 (25,5%)	
- Exfumador	16 (19,8%)	7 (20,6%)	9 (19,1%)	
Tiempo de evolución de la DM (años)	25,6 (6,5)	24,3 (6,2)	26,6 (6,6)	0,12
Tiempo en diálisis antes del trasplante (años)	1,9 (1,1)	1,6 (0,7)	2,1 (1,2)	0,024
Tipo de diálisis:				0,199
- Hemodiálisis	51 (63,0%)	19 (55,9%)	32 (68,1%)	
- Diálisis peritoneal	29 (35,8%)	15 (44,1%)	14 (29,8%)	
- Prediálisis	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (2,1%)	
IMC (kg/m ²)	24,1 (3,4)	24,5 (3,2)	23,8 (3,6)	0,127
HbA1c basal (%)	8,2 (1,6)	8,0 (1,4)	8,4 (1,7)	0,26

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Unidades basales de insulina diarias ajustadas a peso (UI/kg/día)	0,56 (0,23)	0,55 (0,17)	0,58 (0,26)	0,785
---	-------------	-------------	-------------	-------

CMV: Citomegalovirus. DM: Diabetes Mellitus. HbA1c: Hemoglobina glicosilada.
HTA: Hipertensión Arterial. IMC: Índice de Masa Corporal.
Los resultados se han calculado en base a los datos disponibles y se expresan
como número y porcentaje y como media y desviación estándar.
†Otros: sepsis, cardiopatías congénitas, encefalopatías anóxicas y ahogamiento.
*Se empleó test X^2 de Pearson para variables categóricas. En variables continuas
se empleó el test T de Student si la variable presentaba distribución normal y test
Wilcoxon si presentaba distribución no paramétrica. Nivel de significancia: 0.05,
marcado en **negrita**.

Figura 1. Evolución de los trasplantes SPK. Se estableció el mantenimiento de la funcionalidad del injerto pancreático según los criterios Igls¹² (*).

SPK: *Simultaneous pancreas kidney transplantation*, trasplante simultáneo de páncreas-riñón. DM-1: diabetes mellitus tipo 1. HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Figura 2. Valores basales y evolutivos de la HbA1c, LDL-C (*Low-density lipoproteins cholesterol*), y cifras de TAS y TAD (Tensión arterial sistólica y diastólica, respectivamente) en el postrasplante SPK de los pacientes con injerto pancreático y renal normofuncionantes. Los resultados se expresan como mediana y porcentaje (%).

Figura 2A. Evolución de las cifras de HbA1c.

Figura 2B. Evolución de las cifras de LDLc y pacientes con tratamiento hipolipemiente.

Figura 2C. Evolución de las cifras de TAS y TAD y pacientes con tratamiento antihipertensivo.

Figura 3. Supervivencia global y por periodos del paciente (A) y de los injertos pancreático (B) y renal (C). Los porcentajes se han calculado en base a la muestra disponible en el año evolutivo.

Figura 3-A. Supervivencia global y por periodos del paciente (A)

Figura 3-B. Supervivencia global y por periodos del injerto pancreático (B)

Figura 3-C. Supervivencia global y por periodos del injerto renal (C)

Tabla 2. Complicaciones quirúrgicas tras el trasplante simultáneo de páncreas-riñón: globales y por periodos de tiempo.

COMPLICACION	2002-2015 (N=81)	2002-2008 (N=34)	2009-2015 (N=47)	p valor*
Fístula	4 (4,9%)	4 (11,8%)	0 (0%)	0,0585
Trombosis venosa del injerto pancreático	6 (7,4%)	2 (5,9%)	4 (8,5%)	0,9873
Infección				
- abdominal posquirúrgica	8 (9,9%)	2 (5,9%)	6 (12,8%)	0,8360
- otras [†]	2 (2,5%)	2 (5,9%)	0	
Hematoma perirrenal	3 (3,7%)	1 (2,9%)	2 (4,2%)	0,7741
Hematoma de pared abdominal	2 (2,5%)	0	2 (4,2%)	0,6223
Suboclusión intestinal	4 (4,9%)	1 (2,9%)	3 (6,4%)	0,8524
Dehiscencia de herida quirúrgica	2 (2,5%)	1 (2,9%)	1 (2,1%)	0,6223
Pancreatitis aguda del injerto pancreático	4 (4,9%)	3 (8,8%)	1 (2,1%)	0,3926
Rechazo injerto pancreático	7 (8,6%)	6 (17,6%)	1 (2,1%)	0,0401
Recurrencia de la DM-1	2 (2,5%)	0	2 (4,2%)	0,6223
Neoplasias de novo	2 (2,5%)	2 (5,9%)	0	0,6223
Explante del injerto pancreático	8 (9,9%)	6 (17,6%)	2 (4,2%)	0,1060
Explante del injerto renal	4 (4,9%)	2 (5,9%)	2 (4,2%)	0,8524
Pérdida del injerto pancreático	17 (21,0%)	10 (29,4%)	7 (14,9%)	0,1912
Éxito	8 (9,95)	5 (14,7%)	3 (6,4%)	0,3888

SPK: *Simultaneous pancreas kidney transplantation*, trasplante simultáneo de páncreas-riñón. DM-1: diabetes mellitus tipo 1.

[†]Otras: sepsis por neumonía y sepsis de origen urinario.

*Test Chi-cuadrado para comparación de proporciones empleando la corrección de continuidad de Yates para tamaños muestrales reducidos

Received: 2019.09.16
Accepted: 2019.10.02
Published: 2019.11.26

Autoimmune Diabetes Recurrence After Pancreas Transplantation: Diagnosis, Management, and Literature Review

Authors' Contribution:
Study Design A
Data Collection B
Statistical Analysis C
Data Interpretation D
Manuscript Preparation E
Literature Search F
Funds Collection G

ABCDEF 1,2 **María Argente-Pla**
ACD 3 **Antonio Martínez-Millana**
ADEF 1,2 **María Isabel Del Olmo-García**
BDF 4 **Jordi Espí-Reig**
DEF 5 **Judith Pérez-Rojas**
CDF 3 **Vicente Traver-Salcedo**
ACDEFG 1,2,6 **Juan Francisco Merino-Torres**

1 Department of Endocrinology and Nutrition, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia, Spain
2 Mixed Research Unit of Endocrinology, Nutrition and Dietetics, La Fe Health Research Institute, Valencia, Spain
3 ITACA, Polytechnic University of Valencia, Valencia, Spain
4 Department of Nephrology, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia, Spain
5 Department of Pathological Anatomy, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia, Spain
6 Department of Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain

Corresponding Author: Juan Francisco Merino-Torres, e-mail: merino_jfr@gva.es
Source of support: Departmental sources

Background: Pancreas transplantation can be a viable treatment option for patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM), especially for those who are candidates for kidney transplantation. T1DM may rarely recur after pancreas transplantation, causing the loss of pancreatic graft. The aim of this study was to describe the prevalence of T1DM recurrence after pancreas transplantation in our series.

Material/Methods: Eighty-one patients transplanted from 2002 to 2015 were included. Autoantibody testing (GADA and IA-2) was performed before pancreas transplantation and during the follow-up.

Results: The series includes 48 males and 33 females, mean age 37.4±5.7 years and mean duration of diabetes 25.5±6.5 years. Patients received simultaneous pancreas kidney (SPK) transplantation. After SPK transplantation, 56 patients retained pancreatic graft, 8 patients died, and 17 patients lost their pancreatic graft. T1DM recurrence occurred in 2 of the 81 transplanted patients, yielding a prevalence of 2.5%, with an average time of appearance of 3.3 years after transplant. Pancreatic enzymes were normal in the 2 patients, ruling out pancreatic rejection. T1DM recurrence was confirmed histologically, showing selective lymphoid infiltration of the pancreatic islets.

Conclusions: T1DM recurrence after pancreas transplantation is infrequent; however, it is one of the causes of pancreatic graft loss that should always be ruled out. Negative autoimmunity prior to transplantation does not ensure that T1DM does not recur.

MeSH Keywords: Autoantibodies • Autoimmunity • Diabetes Mellitus, Type 1 • Immunosuppression • Pancreas Transplantation

Full-text PDF: <https://www.annalsoftransplantation.com/abstract/index/idArt/920106>

2720 1 4 35

Background

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an autoimmune disorder characterized by the presence of a lymphocytic cellular infiltration of the pancreatic islets (called "insulinitis") that causes a selective destruction of beta cells and loss of insulin secretion [1]. Cellular and humoral components are involved in T1DM pathogenesis. Cellular components are represented by circulating autoreactive memory T cells (CD4+ and CD8+) [2–4]. Humoral response includes circulating autoantibodies to islet cell autoantigen, such as anti-glutamic acid decarboxylase (GAD) [5], anti-tyrosine phosphatase (anti-IA2) [6], anti-insulin antibodies (IAA) [7], islet cell antibodies (ICA), and anti-cation efflux transporter Zn78 antibodies [8]. These autoantibodies are detected at the onset of the disease and, some years after endocrine pancreatic loss, persist or progressively decrease to become undetectable [9].

On the other hand, islet and whole pancreas transplantation are the only clinically established beta cell replacement treatments in patients with T1DM, achieving long-term normoglycemia in successful pancreas transplantation. Three types of whole pancreas transplantation can be performed: simultaneous pancreas kidney transplantation (SPK), pancreas after kidney transplantation (PAK), and pancreas transplantation alone (PTA) [10].

However, T1DM, as an autoimmune disease, can recur after pancreas transplantation. T1DM recurrence after pancreas transplantation is not a common complication [11,12] but generally leads to pancreatic graft loss despite rescue treatment.

Diagnosis of T1DM recurrence after pancreas transplantation includes clinical approach, islet cell autoantibody measurement, and pancreas graft biopsy [13]. The positivity of these autoantibodies may raise the suspicion of autoimmune diabetes, and the positivity of 2 or more autoantibodies is highly predictive of the development of T1DM [14]. Pancreas graft biopsy showing insulinitis is the histological hallmark that leads to diagnostic confirmation [13].

The aim of this report is to describe the cases of T1DM recurrence in our cohort of patients undergoing pancreas transplantation and to carry out a literature review.

Material and Methods

Patients

This was a prospective study of 81 patients with T1DM who received SPK transplantation at University Hospital La Fe in Valencia (Spain) between 2002 and 2015.

Demographic, clinical, and biochemical data, including HbA1c, fasting C-peptide, fasting blood glucose, and autoantibodies, were collected. Serum amylase and lipase levels were monitored to aid in assessing pancreatic exocrine graft function and rejection.

Transplantation procedure

Surgical technique

All pancreas transplantations were performed by the same surgical team at the same hospital between 2002 and 2015. All pancreatic and kidney grafts had been procured from deceased donors. Pancreatic graft was placed into the right iliac fossa with an enteric drainage of pancreatic exocrine secretion, and the kidney graft was placed into the left iliac fossa, both of them placed extraperitoneally.

Immunosuppression

Antithymocyte globulin or basiliximab was used for induction immunosuppression therapy. As maintenance immunosuppression therapy, patients are currently treated with a combination therapy, which consists of a calcineurin inhibitor (tacrolimus, administered at a dose required to reach plasma levels between 7 and 10 ng/mL during the first 6 months and subsequently from 5 to 8 ng/mL) and an antimetabolite (mycophenolate mofetil: dose 1000 mg twice per day) or mammalian target of rapamycin inhibitor (sirolimus). Additionally, steroids were used. Prednisone was the most frequently used steroid, with an initial daily dose of 20 mg, which was discontinued and finally withdrawn at 6–12 months after pancreas transplantation.

Autoantibody testing

Autoantibody testing was performed before pancreas transplantation and during the follow-up. Well-established enzyme-immunoassays (ELISA) were used to measure autoantibodies to the autoantigens GAD65 (GADA) and IA-2 (IA-2A), and indirect immunofluorescence was used to measure islet cell antibodies (ICA). GADA and IA-2A levels are expressed in U/mL. The upper limit of normal range for GADA and IA-2A antibodies was 4.99 and 14.99 U/mL, respectively. ICA levels are expressed as positive or negative values.

Insulin autoantibodies were not measured, as exogenous insulin treatment can induce positivity of antibodies against insulin, which might be indistinguishable from autoantibodies.

The technique to measure autoantibodies to the zinc transporter 8 (anti-Zn8) was not available in our hospital.

Acute rejection diagnosis

Acute pancreatic graft rejection was suspected when there was an increase in serum amylase levels and/or serum glucose levels together with an abrupt drop in C-peptide serum levels and/or abdominal pain occurred. Nevertheless, measurements of serum amylase and lipase tend to be relatively non-specific, and are thus generally not considered as reliable indices of rejection, or validation of non-rejection. For this reason, if acute pancreas rejection was suspected, the diagnosis was confirmed with pancreas graft biopsy.

Pancreas graft biopsy was obtained with a percutaneous needle biopsy technique. The pancreatic tail was the chosen area to perform the biopsy since it generally provides better histological support for T1DM recurrence as it has the highest density of islet cells. Biopsies were performed under local anesthesia and were guided by ultrasound.

Ethics approval

This study was approved by Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) of La Fe Health Research Institute, Valencia (Spain). This article contains human studies approved by CEIC. Written informed consent was obtained from all patients in this study.

Results

This study included 81 patients with T1DM (48 males and 33 females, mean age 37.4 ± 5.7 years, BMI 23.9 ± 3.1 kg/m², mean duration of diabetes 25.5 ± 6.5 years) who received SPK transplantation. All patients had no detectable C-peptide before transplantation.

Before pancreas transplantation, 15.8% of patients were positive for GADA and 7.3% were IA-2A-positive.

After SPK transplantation, 56 patients retained the pancreatic graft (42 of them with normofunctioning pancreas and 14 with low doses of insulin therapy), 8 patients died, and 17 patients lost their pancreatic graft. The causes of pancreatic graft loss were:

- Pancreas rejection in 7 patients. Increased amylase and lipase levels were found in all of the cases. Pancreas graft biopsy was made in 5 cases, confirming graft rejection. In the other 2 cases, kidney and pancreas graft rejection coexisted and only renal graft biopsy was performed.
- Explant due to surgical complications in 8 patients: graft venous thrombosis in 3 cases, enteric fistula in 2 cases, acute pancreatitis in 2 cases, and surgical suture dehiscence in another case.
- T1DM recurrence in 2 patients.

Three of the patients with pancreas graft loss for surgical complications or pancreas rejection after SPK underwent subsequent PAK. No patients with autoimmune diabetes recurrence were retransplanted.

T1DM recurrence was found in only 2 patients after SPK transplantation, yielding a prevalence of 2.5%. T1DM recurrence was the cause of pancreatic graft loss in 11.8% of cases.

Baseline characteristics of the 2 patients who developed a T1DM recurrence are included in Table 1.

Initially, after SPK transplantation, both patients maintained well-functioning pancreatic and renal grafts: achieved normoglycemia (their glycosylated hemoglobin levels became normal and presented normal levels of fasting C-peptide and normal fasting blood glucose), and were insulin- and dialysis-free, for 24 and 54 months, respectively.

However, classical diabetes symptoms with elevated fasting blood glucose and low C-peptide serum levels appeared at 24 and 54 months after transplant, requiring insulin therapy. Both patients returned to their pretransplant insulin requirements. Serum amylase and lipase levels were normal.

Metabolic data and immunosuppression schedule are summarized in Figures 1, 2.

A transgression in immunosuppression schedule was ruled out and tacrolimus plasma levels were kept within the established limits. Since both kidney grafts maintained good function, the immunosuppressive regimen was continued. There was no explant of the pancreatic grafts.

Concerning autoantibody follow-up, the 2 patients with T1DM recurrence presented negative values of GADA and IA-2A before SPK transplant. Only 1 patient converted GADA and IA-2A levels from negative pretransplant levels to positive at T1DM recurrence. In the other patient, only GADA became positive at the moment of T1DM recurrence, while IA-2A levels became positive 1 year later (Figure 3). Islet cell antibodies (ICA) were measured only in 1 patient after diabetes recurrence, not before SPK, being positive (titer 1/40).

Pancreas graft biopsy was performed in the 2 patients, showing an inflammatory T cell infiltrate targeting beta cells, called insulinitis, sparing the exocrine tissue and confirming T1DM recurrence (Figure 4).

Table 1. Baseline characteristics of 2 patients who developed T1DM recurrence after pancreas transplantation.

	Patient n° 1	Patient n° 2
Recipient characteristics		
Gender recipient	Female	Male
Recipient age at transplantation (years)	31	33
Duration of diabetes (years)	22	20
Type of dialysis program	Hemodialysis	Hemodialysis
Duration of dialysis program before pancreas transplantation (years)	2	3
HLA haplotypes	A*01 A*02 B*08 B*18 DRB1*03 DRB1*03 DQ*0201 DQ*02	A*01 A*02 B*08 B*50 DR*3 DR*4
Donor characteristics		
Gender	Male	Female
Age (years)	26	35
Cause of death	Suffocation	Other
HLA haplotypes	A*29- B*18- DR*11 DR*52	A*02 A*32 B*27 B*41 DR*03 DR*51
Transplant characteristics		
Type of pancreas transplantation	SPK	SPK
Transplantation year	2009	2010
Insulin- and dialysis-free period after SPK transplantation	Yes	Yes
Follow-up time after the transplantation until T1DM recurrence (months)	54	24

SPK – simultaneous pancreas and kidney transplantation; HLA – human leukocyte antigen; T1DM – type 1 diabetes mellitus.

Discussion

T1DM recurrence in pancreas transplant recipients is not a common condition, probably due to the fact that a conventional immunosuppression schedule controls autoimmunity [15]. T1DM recurrence was initially described by Sutherland et al. in 1986 [16,17]. The first 2 cases were described in highly compatible HLA donors with a minimized immunosuppression schedule. Later, different studies provided additional evidence that T1DM recurrence occurred in unrelated SPK transplant recipients despite being HLA-mismatched and with standard immunosuppression schedule [18–25].

These studies have shown a variable prevalence of T1DM recurrence. In a histopathological examination of 100 pancreatic grafts, no cases of T1DM recurrence were found among recipients of pancreas graft from deceased donors with full immunosuppression. Instead, 9 cases (9%) of T1DM recurrence were reported among recipients with living-related grafts and minimal immunosuppression [18]. Most recently, Burke et al. [26] and Vendrame et al. [11] reported a T1DM recurrence in 7–8% of patients undergoing SPK, and Pugliese et al. [12] found that recurrent diabetes explained 50% of the immunological failures observed, being an underestimated situation, and probably due to the fact that there is no therapeutic regimen that so far controls islet autoimmunity progression [26–28].

Figure 1. Long-term endocrine function after SPK of patient no. 1, who presented T1DM recurrence at 54 months after transplantation. Gray line represents fasting C-peptide (ng/mL) and black line represents fasting blood glucose levels (mg/dL). Glycosylated hemoglobin (HbA1c) (%), daily insulin requirements (UI/day), daily prednisone, mycophenolate mofetil (MMF), and tacrolimus doses (mg/day) and blood level of tacrolimus (ng/mL) are indicated in the table below the graph.

We report 2 cases of recurrence of islet autoimmunity after SPK transplantation in our cohort of 81 patients, which represents a global prevalence of 2.5%. Our prevalence is lower than that described in the literature. This is probably due to the fact that our patient cohort is more recent and consequently had an improved immunosuppression regimen than the one described by Sibley [18].

The diagnosis of T1DM recurrence in our 2 patients was based on: (1) loss of insulin secretory function with sustained hyperglycemia that required exogenous insulin therapy; (2) seroconversion of autoantibodies at the moment of recurrence; (3) compatible pancreatic graft biopsy; and (4) absence of evidence of exocrine pancreas or kidney rejection (unchanged serum amylase and lipase levels). The presence of circulating autoreactive T cells (CD4 or CD8) around the time of diagnosis could not be determined because the technique required tetramer technology, which was not available in our hospital.

Figure 2. Long-term endocrine function after SPK of patient no. 2, who presented T1DM recurrence at 24 months after transplantation. Gray line represents fasting C-peptide (ng/mL) and black line represents fasting blood glucose levels (mg/dL). Glycosylated hemoglobin (HbA1c) (%), daily insulin requirements (UI/day), daily prednisone, mycophenolate mofetil (MMF), and tacrolimus doses (mg/day) and blood level of tacrolimus (ng/mL) are indicated in the table below the graph.

In our series, before pancreas transplantation, 15.8% and 7.3% of patients presented increased GADA and IA-2A values, respectively. These data are similar to those described by Martins et al. [13], who reported that 21.5% of patients were positive for GADA, 10.4% were ICA-positive, and 3% were IAA-positive before SPK transplantation, GADA being the most frequently positive autoimmune marker [13]. However, none of the patients who were positive for GADA and IA-2A before the transplant had a subsequent T1DM recurrence. Hence, pretransplant autoantibody positivity does not seem to predict future pancreas graft endocrine function or diabetes recurrence [13,22].

After SPK transplantation, pancreatic autoantibodies can persist, disappear, or reappear [9,12,22,29], and their pre-transplantation positivity does not influence pancreas graft survival [13]. The positivity of these autoantibodies is a good predictor of the appearance of autoimmune diabetes, and autoantibodies sometimes precede hyperglycemia by several

Figure 3. Follow-up of autoantibodies after SPK. GADA levels (U/mL) are represented as a dotted line and IA-2A levels (U/mL) as a continuous line. Gray and black line represent the upper limit of normal GADA (4.99 U/mL) and IA-2A (14.99 U/mL), respectively. (A) Follow-up of autoantibodies after SPK in patient no. 1. Before transplantation, GADA and IA-2A were negative, but at 54 months after transplantation both autoantibodies became positive (B) Follow-up of autoantibodies after SPK in patient no. 2. Before transplantation GADA and IA-2A were negative. After 24 months of SPK evolution, only GADA became positive, but 12 months later, IA-2A also had a positive conversion. SPK – Simultaneous Pancreas Kidney transplantation; GADA – autoantibodies to the autoantigen GAD65; IA-2A – autoantibodies to anti-tyrosine phosphatase.

months or years [27]. In the Miami study, subjects with autoimmune recurrence, increased by at least 2 autoantibodies, up to 70 times the upper limit of normal (ULN), appearing from 3 months to 3 years before diabetes recurrence [27] and after diabetes recurrence, pancreatic autoantibodies fluctuated along with T cell levels. For this reason, autoantibody values should be monitored routinely [13], especially GADA, which tends to be the most frequently positive one. When 2 or more autoantibodies become positive, the likelihood of autoimmune diabetes increases [14].

Nevertheless, in 2012, Assalino et al. [24] described 1 case of autoimmune recurrence after SPK transplantation in the absence of GADA and IA-2A. They suggested that pathogenesis of T1DM recurrence on a pancreatic graft is not a homogeneous phenomenon and that autoantibodies are not necessarily a cardinal feature of this condition.

In our sample, after SPK transplantation and coinciding with diabetes recurrence diagnosis, both patients presented a positivation of both autoantibodies – GADA and IA-2A. One patient increased GADA titers to 33 times the ULN and IA-2A titers to 182 times the ULN. The second one, increased GADA and IA-2A titers to 340 times the ULN and 17 times the ULN, respectively, at the moment of diabetes recurrence. The positivation of these 2 autoantibodies occurred despite receiving the correct immunosuppressive schedule. Levels of ZnT8 autoantibodies were not available. The inability to measure

ZnT8 autoantibodies may have led to an underestimation of the development of recurrent autoimmunity, which is not assessed by GAD65 and IA2 measurements alone.

Although the positivation of these autoantibodies may lead to suspicion of the recurrence of autoimmune diabetes, pancreatic graft biopsy leads to confirmation of the diagnosis [13]. The histological hallmark is insulitis, which is a selective destruction of beta cells in the islets of Langerhans with preservation of alpha and delta cells and without signs of acute rejection (endovasculitis, diffuse parenchymal mononuclear cell infiltration, or both) or chronic vascular rejection (fibrous intimal proliferation in the arteries) [18,19,30].

In our study population, pancreas graft biopsy was performed in both patients due to strong suspicion of autoimmune diabetes recurrence. Pancreas graft biopsy showed insulitis (Figure 4), confirmed autoimmune diabetes recurrence, and helped to rule-out pancreas rejection. The results of pancreatic graft biopsy are similar to the cases of autoimmune diabetes recurrence described by other authors [18,19,30].

On the other hand, tacrolimus was used in all patients as part of immunosuppression maintenance schedule. Tacrolimus induces hyperglycemia due to direct toxicity on β -cells, reducing insulin production. In the absence of antibody testing or biopsy, it can mimic the condition of T1DM recurrence. In our series, tacrolimus toxicity was ruled out by biopsy [31].

Figure 4. Photomicrographs of section of the pancreatic graft from Patient 1. Histopathology of the biopsy reveals early insulinitis in Langerhans islets with marked islet atrophy, fibrosis, and severe beta cell depletion. There are no signs of acute rejection such as diffuse parenchymal mononuclear cell infiltration or endovascularitis, and there are no signs of chronic rejection such as necrosis, acinar atrophy, parenchymal fibrosis, and obliterative arteriopathy. C4d deposits are not present in vessels (antibody-mediated rejection). (A) (20 $\times$). Red circles show marked islet hyperplasia of 2 of the islets on a single lobe. (B) (40 $\times$). Reveals insulinitis and islet cell hypertrophy. (C) (20 $\times$). Pseudoatrophic islet cells with glucagon staining positive for the presence of alpha cells. (D) (20 $\times$). Insulin staining, which identifies insulinitis in 3 of the islets and residual beta cells. (E) Positive staining for CD3+ in accordance with lymphocytic infiltration of the 3 islets (insulinitis). (F) (2 $\times$). Shows septal fibrosis.

At present, there is no treatment that alters the course to graft loss and T1DM recurrence. But sometimes, at the beginning of recurrence, there is a residual insulin secretion, and pancreas graft biopsy reveals the presence of insulin-positive islets. In these cases, it is justified to try immunotherapy to preserve insulin secretion. The Miami group treated autoimmune relapse with anti-lymphocyte (anti-B and/or anti T cell) therapies,

with an initial improvement of pancreatic graft function in a few cases, but autoimmune activity recurred after a short time. After the second recurrence, the same clone of autoreactive GAD-specific T cells, which had been found in the first recurrence, was identified [12,27]. This led to think that immunosuppressive agents cannot prevent the immune response. On the other hand, other strategies have been

developed targeting T cells (CD4 and CD8) to try to stop the progression of T1DM [32].

Recently, a team achieved the remission of autoimmune recurrence 6 years after SPK transplantation, using steroid boluses, plasmapheresis, and 2 infusions of rituximab, in addition to immunosuppression maintenance [33]. However, they did not test the autoreactivity of T cells, which could be a temporary remission. More follow-up time is required to confirm that autoimmune diabetes recurrence has been effectively treated.

In our sample, both patients with diabetes recurrence had no residual insulin secretion: fasting C-peptide and insulin serum levels were very low and pancreas graft biopsy showed a lack of insulin staining; therefore, we did not treat autoimmune diabetes recurrence. Both patients returned to their basal insulin therapy.

Finally, in our study population, diabetes recurrence was responsible for pancreatic graft loss in 11.8% of the cases. This percentage is higher than that described by Gruessner et al. [34,35], who analyzed the main causes of graft failure after pancreas transplantation. They concluded that, after the first-year after transplant, immunological graft loss was higher in solitary transplants, and diabetes recurrence only accounted for a small percentage (less than 2.5%) of graft losses. The difference between Gruessner's results and ours

could be due to the difference in sample size: they analyzed a sample of more than 48 000 pancreas transplantations, while we only analyzed 81 transplantations.

To sum up, we describe the prevalence of diabetes recurrence after pancreas transplantation, patients' characteristics, and the follow-up of autoantibodies and glycemic values in a sample of 81 pancreas transplantations. We found some similarities with other series described in the literature. Our results confirm the fact that autoimmune diabetes may reappear after pancreas transplantation, even when autoimmunity was negative prior to transplantation. The main weakness of our series is that autoantibody measurement was performed after the onset of hyperglycemia, and was not routinely monitored.

Conclusions

The prevalence of autoimmune diabetes recurrence after pancreas transplantation is infrequent, but it is one of the causes of pancreatic graft loss that should always be ruled out. Negative autoimmunity prior to transplantation does not ensure that autoimmune diabetes does not recur.

Conflicts of interest

None.

References:

- Eisenbarth GS: Type I diabetes mellitus: A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med*, 1986; 314: 1360-68
- Lieberman SM, Di Lorenzo TP: A comprehensive guide to antibody and T-cell responses in type 1 diabetes. *Tissue Antigens*, 2003; 62: 359-77
- Di Lorenzo TP, Peakman M, Roep BO: Translational mini-review series on type 1 diabetes: Systematic analysis of T cell epitopes in autoimmune diabetes. *Clin Exp Immunol*, 2007; 148: 1-16
- Jarchum I, Nichol L, Trucco M et al: Identification of novel IGRP epitopes targeted in type 1 diabetes patients. *Clin Immunol*, 2008; 127: 359-65
- Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S et al: Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*, 1990; 347: 151-56
- Pietro Paolo P, Hutton JC, Eisenbarth GS: Protein tyrosine phosphatase-like proteins: link with IDDM. *Diabetes Care*, 1997; 20: 208-14
- Ziegler AG, Hillebrand B, Rabl W et al: On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: A prospective study from birth. *Diabetologia*, 1993; 36: 402-8
- Wenzlau JM, Juhl K, Yu L et al: The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007; 23: 17040-45
- Martins L, Malheiro J, Henriques AC et al: Pancreas-kidney transplantation and the evolution of pancreatic autoantibodies. *Transplant Proc*, 2009; 41: 913-15
- Gremizzi C, Vergani A, Paloschi V, Secchi A: Impact of pancreas transplantation on type 1 diabetes-related complications. *Curr Opin Organ Transplant*, 2010; 15: 119-23
- Vendrame F, Hopfner YY, Diamantopoulos S et al: Risk factors for type 1 diabetes recurrence in immunosuppressed recipients of simultaneous pancreas-kidney transplants. *Am J Transplant*, 2016; 16: 235-45
- Pugliese A, Reijonen H, Nepom J, Burke GW: Recurrence of autoimmunity in pancreas transplant patients: research update. *Diabetes Manag (Lond)*, 2011; 1: 229-38
- Martins L: Autoimmune diabetes recurrence should be routinely monitored after pancreas transplantation. *World J Transplant*, 2014; 24: 183-87
- Verge CF, Gianani R, Kawasaki E et al: Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes*, 1996; 45: 926-33
- Sutherland DE, Gruessner RW, Gruessner AC: Pancreas transplantation for treatment of diabetes mellitus. *World J Surg*, 2001; 25: 487-96
- Sutherland DE, Sibley R, Xu XZ et al: Twin-to-twin pancreas transplantation: Reversal and reenactment of the pathogenesis of type I diabetes. *Trans Assoc Am Physicians*, 1984; 97: 80-87
- Sibley RK, Sutherland DE, Goetz F, Michael AF: Recurrent diabetes mellitus in the pancreas islet allograft. A light and electron microscopic and immunohistochemical analysis of four cases. *Lab Invest*, 1985; 53: 132-44
- Sibley RK, Sutherland DE: Pancreas transplantation. An immunohistologic and histopathologic examination of 100 grafts. *Am J Pathol*, 1987; 128: 151-70
- Tyden G, Reinholdt FP, Sundkvist G, Bolinder J: Recurrence of autoimmune diabetes mellitus in recipients of cadaveric pancreatic grafts. *N Engl J Med*, 1996; 335: 860-63
- Sutherland DE, Goetz FC, Sibley RK: Recurrence of disease in pancreas transplants. *Diabetes*, 1989; 38: 85-87
- Petruzzio P, Andreelli F, McGregor B et al: Evidence of recurrent type I diabetes following HLA-mismatched pancreas transplantation. *Diabetes Metab*, 2000; 26: 215-18
- Braghi S, Bonifacio E, Secchi A et al: Modulation of humoral islet autoimmunity by pancreas allotransplantation influences allograft outcome in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*, 2000; 49: 218-24

23. Ishida-Oku M, Iwase M, Sugitani A et al: A case of recurrent type 1 diabetes mellitus with insulinitis of transplanted pancreas in simultaneous pancreas-kidney transplantation from cardiac death donor. *Diabetologia*, 2010; 53: 341–45
24. Assalino M, Genevay M, Morel P et al: Recurrence of type 1 diabetes after simultaneous pancreas-kidney transplantation in the absence of GAD and IA-2 autoantibodies. *Am J Transplant*, 2012; 12: 492–95
25. Occhipinti M, Lampasona V, Vistoli F et al: Zinc transporter 8 autoantibodies increase the predictive value of islet autoantibodies for function loss of technically successful solitary pancreas transplant. *Transplantation*, 2011; 92: 674–77
26. Burke GW, Vendrame F, Virdi S et al: Lessons from pancreas transplantation in type 1 diabetes: Recurrence of islet autoimmunity. *Curr Diab Rep*, 2015; 15: 121–30
27. Vendrame F, Pileggi A, Laughlin E et al: Recurrence of type 1 diabetes after simultaneous pancreas-kidney transplantation, despite immunosuppression, is associated with autoantibodies and pathogenic autoreactive CD4 T-cells. *Diabetes*, 2010; 59: 947–57
28. Laughlin E, Burke G, Pugliese A et al: Recurrence of autoreactive antigen-specific CD4+ T cells in autoimmune diabetes after pancreas transplantation. *Clin Immunol*, 2008; 128: 23–30
29. Esmatjes E, Rodriguez-Villar C, Ricart MJ et al: Recurrence of immunological markers for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in immunosuppressed patients after pancreas transplantation. *Transplantation*, 1998; 66: 128–31
30. Foulis AK, Liddle CN, Farquharson MA et al: The histopathology of the pancreas in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: A 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom. *Diabetologia*, 1986; 29: 267–74
31. Triñanes J, Rodriguez-Rodriguez AE, Brito-Casillas Y et al: Deciphering tacrolimus-induced toxicity in pancreatic β cells. *Am J Transplant*, 2017; 17: 2829–40
32. Abreu JR, Roep BO: Targeting proinsulin-reactive CD8+ T cells: A new direction for type 1 diabetes treatment. *Expert Rev Clin Immunol*, 2013; 9: 1001–3
33. Kervella D, Scharbarg E, Mahot-Moreau P et al: Remission of type 1 diabetes mellitus recurrence 6 years after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2018; 18: 2610–11
34. Gruessner AC, Gruessner RWG: Pancreas transplantation for patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in the United States: A registry report. *Gastroenterol Clin North Am*, 2018; 47: 417–41
35. Gruessner AC, Gruessner RW: Pancreas transplantation of US and non-US cases from 2005 to 2014 as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud*, 2016; 13: 35–58

Clinical Study

Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation Improves Cardiovascular Autonomic Neuropathy with Improved Valsalva Ratio as the Most Precocious Test

**María Argente-Pla,^{1,2} Antonia Pérez-Lázaro,^{1,2} Antonio Martínez-Millana^{1,3},
María Isabel Del Olmo-García^{1,2}, Jordi Espí-Reig,⁴ Isabel Beneyto-Castello,⁴
Rafael López-Andújar,⁵ and Juan Francisco Merino-Torres^{1,2,6}**

¹Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitario i Politécnico La Fe, Valencia, Spain

²Mixed Research Unit of Endocrinology, Nutrition and Dietetics, La Fe Health Research Institute, Valencia, Spain

³ITACA, Universitat Politècnica de València, Camino de Vera s/n, 46022 Valencia, Spain

⁴Nephrology Department, Hospital Universitario i Politécnico La Fe, Valencia, Spain

⁵Hepato-pancreato-biliary (HPB) Surgery and Transplant Unit, Hospital Universitario i Politécnico La Fe, Valencia, Spain

⁶Medicine Department, Universitat de Valencia, Spain

Correspondence should be addressed to Juan Francisco Merino-Torres; merino_jfr@gva.es

Received 7 January 2020; Revised 18 February 2020; Accepted 9 March 2020; Published 8 April 2020

Academic Editor: Guanghong Jia

Copyright © 2020 María Argente-Pla et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background. Simultaneous pancreas-kidney (SPK) transplantation is a proven option of treatment for patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and related end-stage renal disease. There is discrepancy between the results of different studies about the impact of prolonged normalization of glucose metabolism achieved by SPK on the course of diabetic complications including severe forms of diabetic neuropathy. The objective of the study was to evaluate the prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) in patients undergoing SPK transplantation and its evolution 10 years after transplantation. **Methods.** Prospective study of 81 patients transplanted in a single center from year 2002 to 2015. Autonomic function was assessed using cardiovascular autonomic reflex tests (CARTs). CARTs were made before SPK transplantation and during the follow-up. Evolution of tests after SPK transplantation was evaluated by contrasting hypotheses (paired tests). Multiple testing was adjusted with the Benjamini-Hochberg procedure with a false discovery rate of 10%. **Results.** 48 males and 33 females, mean age 37.4 ± 5.7 years, mean BMI 24.0 ± 3.4 kg/m², and mean duration of diabetes 25.5 ± 6.5 years, received SPK transplantation. Ten years after SPK transplantation, 56 patients retained the pancreatic graft (42 of them with normofunctioning pancreas and 14 with low doses of insulin therapy). These 42 patients were selected for the autonomic study. Before transplant procedure, all CART results were abnormal. After SPK transplantation, paired test analysis showed an improvement of systolic blood pressure (SBP) response to orthostasis at the 5th year after SPK ($p = 0.03$), as well as improvement of the Valsalva ratio at the 3rd ($p < 0.001$) and 5th ($p = 0.001$) year after SPK. After correcting for the false discovery rate, all the variables of autonomic study reached significance at different time points. **Conclusions.** Prevalence of CAN in patients who are candidates for SPK transplantation is high and is generally advanced. SPK transplantation improves CAN with improved Valsalva ratio as the most precocious test.

1. Introduction

Diabetic neuropathy is a common microvascular complication of long-term diabetes mellitus (DM). Its etiopathogen-

esis is multifactorial, but hyperglycemia seems to be the primary cause: increased accumulation of sorbitol and fructose in the nerves and decreased myoinositol and Na/K ATPase activity. Other mechanisms such as hypoglycemia

[1], immunological mechanisms (antiganglioside antibodies), antiphospholipid antibodies, or microvascular insufficiency/ischemia are also involved in its etiopathogenesis [2].

Diabetic autonomic neuropathy (DAN) is a poorly studied complication of DM, despite its frequency and the significant negative impact it has on the survival and quality of life of diabetic patients [3]. DAN usually appears in long-standing diabetic patients, with poor metabolic control and is associated with the presence of other complications [4].

Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is the most frequent autonomic complication in DM. CAN is defined as an alteration of the cardiovascular response to various visceral reflexes and is associated with a significant amount of the morbidity and mortality of diabetes. The literature shows a varying CAN prevalence depending on the criteria used for diagnosis, the population studied, and the time of DM evolution [5–8]: autonomic involvement varies in a range from 2 to 95% in type 1 DM (T1DM) and 25 to 75% in type 2 DM [5, 6] and up to around 90% in patients with a long-standing type 1 DM who are candidates for a pancreas transplantation [7].

CAN usually manifests itself subclinically, characterized by the alteration of cardiovascular reflexes such as resting tachycardia, or clinically, less frequently, and generally manifested as exercise intolerance, orthostatic hypotension, silent myocardial infarction, and intraoperative cardiovascular liability [5, 9–12]. Orthostatic hypotension is the most incapacitating manifestation of autonomic failure and is a consequence of reduced vasoconstriction of the splanchnic and other peripheral vascular beds due to efferent sympathetic vasomotor denervation [1]. As the symptoms and signs for CAN are nonspecific, early diagnosis and follow-up require special techniques based on heart rate (HR) variability. Cardiovascular autonomic reflex tests (CARTs) or “Ewing test” are considered the “Gold standard” [10–13]. All T1DM patients should be assessed for diabetic peripheral neuropathy starting 5 years after diagnosis and at least annually thereafter [14].

On the other hand, pancreas transplantation is a proven option of treatment for patients with T1DM and related end-stage renal disease, who are candidates for kidney transplantation. Three types of whole pancreas transplantation are described: simultaneous pancreas kidney transplantation (SPK), pancreas after kidney transplantation (PAK), and pancreas transplantation alone (PTA) [15]. Before pancreas transplantation, these patients usually present other microvascular complications derived from their DM, generally in an advanced stage such as CAN [7]. Successful pancreas transplantation achieves long-term normoglycemia and allows the assessment of the effect of prolonged normalization of the glucose metabolism on the course of diabetic complications including severe forms of diabetic neuropathy [16].

However, the data currently available on the improvement of neuropathy of pancreas-kidney transplant patients is limited, and there are doubts about the chronological evolution after transplantation [16–19]. To the best of our knowledge, no study has so far indicated which CART is first modified after pancreas transplantation.

This report describes the results of clinical examination and autonomic function tests in patients with T1DM before and up to 10 years after successful SPK transplantation.

2. Methods

2.1. Patients. This is a prospective study of 81 patients with T1DM (48 males and 33 females, mean age 37.4 ± 5.7 years, mean BMI $24.0 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$, and mean duration of diabetes 25.5 ± 6.5 years) who received SPK transplantation, at La Fe University Hospital in Valencia (Spain), between 2002 and 2015.

The inclusion criteria for SPK transplantation were T1DM patients (C-peptide $< 0.5 \text{ ng/mL}$), end-stage renal disease (glomerular filtration rate $< 20 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), below 50 years of age, with absence of severe psychiatric or psychological disorders and ability to understand what a pancreas transplantation entails in relation to postoperative collaboration, and complications that may arise in the follow-up of treatment.

After SPK transplantation, the maintenance of the function of the pancreatic graft and renal graft was defined as the achievement of complete independence from insulin and dialysis, respectively. Renal graft loss was considered as the need for dialysis after transplantation. Pancreas graft loss was considered; when after the transplantation, the graft had a partial function that required the use of exogenous insulin; when it presented a rejection, T1DM recurrence or a pancreatectomy was performed due to surgical complications (Figure 1). After SPK transplantation, 4 patients required nephrectomy due to surgical complications; these patients also suffered pancreatic function loss requiring exogenous insulin and, therefore, were not selected for the study.

After SPK transplantation, 56 patients retained pancreatic graft: 14 of them required low doses of insulin therapy, 0.25 U/kg/day , and 42 presented normofunctioning pancreas without exogenous insulin (Figure 1).

Demographical, clinical, and biochemical data were collected in these 42 patients.

2.2. Transplantation Procedure. Our transplantation procedure has been previously described [20].

2.2.1. Surgical Technique. All pancreas transplantations were performed by the same surgical team. All pancreatic and kidney grafts were procured from deceased donors, and both were placed extraperitoneally.

2.2.2. Immunosuppression. Antithymocyte globulin or basiliximab were used for induction immunosuppression therapy. As maintenance immunosuppression therapy, patients are currently treated with a combination therapy consisting of tacrolimus, mycophenolate mofetil or sirolimus, and prednisone.

2.3. Laboratory Methods. Biochemical parameters were evaluated with different laboratory techniques. Serum glucose, urea, creatinine, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), and triglycerides levels were measured by enzymatic and colorimetric techniques (Cobas c701; ROCHE/HITACHI).

FIGURE 1: SPK transplant evolution.

C-peptide serum levels were measured using an electrochemiluminescence immunoassay (Cobas c602).

Glycated hemoglobin (HbA1c) was measured using high-performance liquid chromatography (HPLC) (Horiba Tosoh G11).

The glomerular filtration rate (GFR) was calculated from serum creatinine levels using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation.

Finally, estimated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) was calculated using Friedewald's equation.

2.4. Neurological Evaluation. Neurological evaluation was made before SPK transplantation and during follow-up: after 3, 5, 7, and 10 years. Autonomic function was assessed using CARTs that measure systolic blood pressure (SBP) responses to standing up and HR responses to the Valsalva maneuver and to deep breathing [21–23]. All CARTs were performed after an appropriate wash out (24 hours) of the antihypertensive treatment.

Expiration/inspiration (E/I) or deep breathing ratio assesses HR variability induced by a series of deep breathing cycles. This test is based on the fact that the HR decreases during expiration and increases during inspiration. With the patient at rest and supine for at least 10 minutes, HR is monitored by electrocardiogram (ECG) while the patient performs 6 deep breathing cycles, one breath every 10 seconds. The quotient between the longest R-R during expiration and the shortest R-R during the inspiration phase is performed in 3 of the 6 cycles, with the final result being the average of the 3 determinations. A difference of >15 beats per minute (bpm) are considered normal and <10bpm is abnormal. The lowest normal value for E/I ratio is variable, and it decreases with age: age 20–24 years, 1.17; 25–29, 1.15; 30–34, 1.13; 35–39,

1.12; 40–44, 1.10; 45–49, 1.08; 50–54, 1.07; 55–59, 1.06; 60–64, 1.04; 65–69, 1.03; and 70–75, 1.02 [24].

30:15 ratio assesses HR response to standing up and consists of an initial increase in HR followed by a decrease in HR. The patient, after remaining for 3 minutes in a relaxed supine position, should quickly adopt the standing position in less than 3 seconds. The ratio of the R-R interval recorded at beat 30 and the R-R interval recorded at beat 15 after taking the standing position is calculated. The 30:15 ratio is variable and depends on the patient's age: age 20–29 years, 1.12; 30–39, 1.10; 40–49, 1.08; 50–60, 1.07; and 61–65, 1.06 [24].

Valsalva ratio assesses HR variability during an increase in intrathoracic pressure using the Valsalva maneuver. The Valsalva maneuver is influenced by both, the sympathetic system and the parasympathetic system [10]. When the patient is seated, he/she has to blow through a mouthpiece for 15 seconds, keeping the glottis closed constantly and continuously, maintaining a resistance of approximately 40 mmHg. The ratio between the longest R-R interval after the maneuver and the shortest R-R interval recorded during the 15 seconds of forced expiration is calculated. The normal ratio of the longest to the shortest R-R [24, 25] is also variable and decreases with age: age 20–29 years, 1.21; 30–39, 1.19; 40–49, 1.18; 50–60, 1.17; and 61–65, 1.16.

2.4.1. Variation of SBP during Postural Changes. This test assesses sympathetic function and is performed in the same maneuver (positional change of supine position to standing) as the 30/15 ratio, and they are calculated jointly. The patient has to remain in the supine position for 3 minutes, during which blood pressure is measured 3 times. Afterwards, the patient has to adopt the standing position quickly (in less than 3 seconds). After that, 2 blood pressure measurements are taken. The difference between the mean of the SBP in

TABLE 1: Paired tests for the baseline and post-SPK follow-up characteristics in SPK recipients.

Parameter	Baseline	3 years	5 years	7 years	10 years
N	42	31	16	7	4
BMI (kg/m ²)	23.2 (21.9-25.5)	23.2 (20.9-25.7)	23.5 (22.5-26.5)	24.5 (22.2-26.1)	22.15 (21.7-23.1)
Hemoglobin A1c (%)	7.8 (7.0-9.1)	5.5 (5.3-5.9) [†]	5.4 (5.1-5.5) [†]	5.7 (5.1-5.9) [‡]	5.7 (5.1-5.9)
Basal glycemia (mg/dL)	168.5 (125.7-237.7)	86.0 (80.0-96.0) [†]	85.5 (80.0-94.7) [‡]	86.0 (75.0-98.0) [†]	83.0 (76.2-109.2)
C-peptide (ng/mL)	0.1 (0.1-0.4)	2.4 (1.8-3.2) [†]	2.2 (1.6-2.6) [†]	1.7 (1.0-2.1) [#]	1.6 (0.6-2.9)
S-creatinine (mg/dL)	7.1 (5.6-8.1)	1.1 (1.0-1.4) [†]	1.1 (1.0-1.3) [†]	0.9 (0.8-1.2) [#]	0.9 (0.9-1.0) [#]
Urea (mg/dL)	103.0 (84.0-138.0)	55.5 (46.5-63.2) [†]	49.0 (44.0-61.0) [†]	45.0 (39.0-68.0) [†]	39.0 (38.0-45.2) [#]
eGFR (mL/min/1.73m ²)	11.5 (9.0-60.0)	72.0 (57.2-84.2) [†]	70.0 (53.5-85.5) [†]	85.0 (57.0-108.0) [†]	89.0 (75.2-99.0) [†]
Cholesterol (mg/dL)	156.5 (124.2-181.7)	164.0 (151.0-175.0)	178.0 (161.2-189.0)	158.0 (146.0-174.0)	169.5 (145.0-178.2)
HDL-C (mg/dL)	43.0 (34.5-59.5)	56.5 (45.2-70.0)	68.0 (58.5-75.7)	64.0 (56.0-69.0)	61.0 (61.0-63.0)
LDL-C (mg/dL)	80.0 (51.0-97.5)	93.0 (84.0-104.0)	93.5 (79.5-103.7)	84.0 (76.0-92.0)	105.0 (78.0-106.0)
Triglycerides (mg/dL)	113.5 (86.2-167.0)	74.5 (55.0-87.7) [†]	67.0 (55.0-81.0) [†]	57.0 (46.0-71.0)	68.5 (55.5-76.2)
Systolic blood pressure (mmHg)	141.0 (130.0-156.0)	120.0 (113.7-130.0) [†]	128.0 (115.0-131.0) [#]	128.0 (105.2-130.0)	127.5 (113.7-139.7)
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.0 (70.0-81.0)	70.0 (65.0-75.0) [‡]	70.0 (70.0-77.0)	71.0 (52.7-80.2)	75.5 (65.2-79.0)
Patients with hypolipemiant treatment	26 (61.9%)	8 (19.0%) [#]	5 (11.9%) [#]	1 (2.4%) nd	1 (2.4%) nd
Patients with antihypertensive treatment	40 (95.2%)	16 (38.1%) [#]	10 (23.8%) [#]	4 (9.5%) [†]	3 (7.1%) [†]
Patients with beta-blockers treatment	13 (30.9%)	3 (9.7%) [†]	1 (6.25%) [†]	0 (0%) [†]	0 (0%) [†]
Patients with diagnosis of CAN/patient with CARTs performed	30/31 (96.8%)	16/16 (100%)	11/13 (84.6%)	5/6 (83.3%)	2/3 (66.7%)

SPK: simultaneous pancreas and kidney transplantation; BMI: body mass index; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; CAN: cardiovascular autonomic neuropathy. [†] $p < 0.001$, patients at 3, 5, 7, or 10 years after SPK vs baseline. [#] $p < 0.01$, patients at 3, 5, 7, or 10 years after SPK vs baseline. [‡] $p < 0.05$, patients at 3, 5, 7, or 10 years after SPK vs baseline. nd: test not done.

decubitus and the average of the SBP in standing position is calculated. Normal response is a fall of SBP of <10 mmHg, borderline is a fall of 10-29 mmHg, and abnormal is a fall of >30 mmHg with symptoms [24].

CARTs were performed with *Neurotester*[®] (Italy, 2009). All the previous test values were transferred and processed by a computer program synchronized with *Neurotester*[®]. The normality values were adjusted according to the patient's age. The result of each test will be as follows: normal, borderline (or prephatological), or pathological. According to the *American Diabetes Association* (ADA) and the *American Academy of Neurology* recommendations, at least 2 abnormal HR tests are required for a confirmed diagnosis of CAN [3, 14, 26, 27].

2.5. Data Analysis. Continuous variables were described using mean and interquartile range for baseline and follow-up patient characteristics, and the mean and standard deviation for CARTs. Categorical values were summarized as proportions.

With respect to the statistical analysis, a paired two-tailed *t*-test was used for comparing results over time within each group for continuous variables. The Pearson test was used for categorical variables. When the available observations were limited, the Fischer exact test was used.

The level of significance was $p < 0.05$ for all the tests. Statistical analyses were performed using SPSS Statistics[®] (version 20). The Benjamini-Hochberg Procedure [28] correction was applied to minimize the likelihood of type 1

FIGURE 2: Results of cardiovascular function tests in SPK recipients, before and during the follow-up (textbox include paired t -tests). (a) Systolic blood pressure response to orthostasis. (b) Heart rate response to the Valsalva maneuver. (c) Heart rate response to orthostasis (30:15 ratio). (d) Heart rate variability with deep breathing (E/I). Data shown as median [interquartile range]. Interrupted line indicates lower limit of normal and borderline values from Sundkvist and Lilja (1985) [21] and Ewing et al. (1985) [23]. SPK: simultaneous pancreas and kidney transplantation.

errors in multiple testing (results were described before and after the adjustment) with a false discovery rate of 10%.

2.6. Ethical Approval. This study was approved by *Comité Ético de Investigación Clínica* (CEIC) of La Fe Health Research Institute, Valencia (Spain). This article contains human studies approved by CEIC. Written informed consent was obtained from all patients prior to their inclusion in the study.

3. Results

This study included 42 patients with T1DM (25 males and 17 females, with a mean age of 37.6 ± 5.6 years, mean BMI 23.9 ± 3.1 kg/m², and a mean duration of diabetes 25.2 ± 6.2 years) who had undergone SPK transplantation and maintained functioning pancreatic and renal grafts during

the follow-up. All patients were dialysis- and insulin-free and normoglycemic (their glycosylated hemoglobin levels were normal) at the moment of this study. Baseline and post-SPK follow-up characteristics are included in Table 1. Paired tests confirmed a significant improvement, especially in metabolic endpoints.

All patients achieved good control of arterial pressure, both at the time of SPK and during the follow-up, with or without antihypertensive treatment. Other known causes that could contribute to neuropathy were discarded in patients both at the time of SPK transplantation and during the follow-up.

Standard CARTs were used for the evaluation of autonomic neuropathy, on 31 patients before SPK transplantation, 16 of them again after 3 years, 13 after 5 years, 6 after 7 years, and 3 after 10 years.

Before the transplant procedure, all tests of autonomic function revealed abnormal results (Figure 2), obtaining a high prevalence of CAN: 96.8% (Table 1). After SPK transplantation, prevalence of CAN was progressively reduced over time (Table 1). Also, after SPK transplantation, paired patient sample analysis showed an improvement of SBP-response to orthostasis at the 5th year after SPK ($p = 0.03$), as well as improvement of the Valsalva ratio at the 3rd year ($p < 0.001$) and the 5th year ($p = 0.001$) (Table 2).

After applying the Benjamini-Hochberg correction to multiple testing, the SBP response maintained significance after the 7th year, and the Valsalva ratio also maintained a significant improvement after the 7th year and after SPK. In addition, the 30:15 and *E/I* ratios showed significant improvement after the 3rd year of the SPK transplantation (Table 3).

4. Discussion

CAN is a common complication of long-standing diabetes mellitus. Its etiopathogenesis is multifactorial, but hyperglycemia seems to be the primary cause, just as diabetic nephropathy. Several studies have shown that the longer the time of evolution of poorly controlled DM, the greater the complications. Long-term treatment of patients with short-duration of T1DM with intensive insulin therapy achieving normoglycemia leads to a reduced CAN prevalence as well and incidence. In fact, the *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) compared an intensive therapy group versus conventional therapy, and showed that, although CAN prevalence increased in both groups, the incidence was significantly lower in the intensively treated group (28.9% vs 35.2%, $p < 0.018$) [10]. Also, it should be noted that intensive insulin therapy increases the risk of hypoglycemia, which, in turn, worsens CAN [29]. Furthermore, long periods of normoglycemia are required to retard CAN progression, and besides, this control is complicated using exogenous insulin. For these reasons, pancreas replacement seems to be the most logical treatment to restore the normoglycemic state in patients with T1DM and related end-stage kidney disease, who are candidates for kidney transplantation.

According to the inclusion criteria, patients undergoing SPK transplantation present terminal diabetic nephropathy that requires dialysis programs prior to transplantation. The pathogenic mechanisms that lead to diabetic nephropathy are the same that may produce diabetic retinopathy and neuropathy. Therefore, these patients would be expected to present retinopathy and diabetic neuropathy. In fact, diabetic neuropathy is very common and severe among candidates for SPK transplantation [7].

In our study, at baseline, all patients presented abnormal results in all CARTs. Mean time of evolution of T1DM was 25 years, and glycemic control was not optimal, according to ADA recommendations, with an HbA1C mean: 8.1% [14]. Therefore, it would be expected to find microvascular complications derived from DM such as CAN in this group of patients.

After pancreas transplantation, a slight improvement in cardiovascular autonomic function has been demonstrated

in previous studies [18, 19]. Some of them reported that improvement of CAN seems to be slower and more progressive than the improvement of the peripheral neuropathy. However, Hathaway et al. [30] reported data from 23 recipients undergoing SPK and compared them with 16 patients undergoing kidney transplantation alone (KTA) followed for 12 months, and showed an improvement in autonomic nervous function already 1 year after transplantation for both groups of transplant recipients.

Our prospective 10-year study shows that cardiovascular autonomic function improves significantly after SPK transplantation. CARTs were analyzed individually using age-stratified levels, as reflected in the Methods section. However, in Figure 2, normal values were considered according to Sundkvist and Lilja [21] and Ewing et al. (1985) [23], and reflected as an interrupted line, in order to facilitate the reading of the figure.

The patient population was analyzed using descriptive statistics and paired tests. Mean values of the observed variables (analytical and functional tests) for each time period were compared with the preoperative values (baseline).

Paired patient sample analysis showed that the Valsalva ratio and SBP response to orthostasis improved statistically at the 3th and 5th year after SPK, respectively. The *E/I* ratio and the 30:15 ratio did not reach significance for paired patient samples.

To reduce the chances of false discoveries in this multiple testing, the Benjamini-Hochberg correction [28] was applied to the results of the paired tests. After SPK transplantation and assuming a 10% of false discovery rate, the corrected tests showed an improvement of all cardiovascular function tests, but at different time points. The tests which showed an earlier improvement were Valsalva and 30:15 ratios and *E/I* ratio, as statistically significant differences were already found 3 years after SPK. However, these differences were maintained until 10 years after SPK only in the Valsalva ratio, and the SBP-response to orthostasis only reached statistical significance 5 years and 7 years post-SPK.

In the early stages, CAN may be completely asymptomatic and is detected only by a decrease in HR variability, subsequently leading to a clinical form characterized by resting tachycardia and exercise intolerance. In the most severe cases, it is accompanied by orthostatic hypotension [24, 26]. SPB response to orthostasis is, therefore, likely to be the last test to improve after SPK transplantation.

Regarding the sample size, in the basal period the interquartile range is lower than in the later periods, probably due to a larger sample size. However, attending SPS response to orthostasis, the interquartile range is higher in the basal period than in the 3rd-4th and 5th-6th year after SPK. This could be the reason why SBP-response to orthostasis does not reach statistical significance 3 years after transplantation.

In all tests evaluated, the number of observations made in the 7th-8th and 9th-10th periods are not enough to draw a conclusion; hence, the great dispersion of the data is obtained.

Additionally, the authors have previously considered the development models for the assessment of the risk of SPK transplantation [31], in which predictors were selected on the basis of their contribution to the outcome, and subjects

TABLE 2: Results of cardiovascular autonomic tests, comparing evolution before and after SPK transplantation in paired patient samples. Statistically results ($p < 0.05$) are marked in bold.

Test	Comparison periods	N	Statistics			Correlations		t	Test Sig. (bilateral)
			Mean	Standard Deviat.	Mean typical error	Correlation	Sig.		
SBP	Before SPK	17	-23.76	17.44	4.23	0.11	0.68	-1.13	0.28
	3 rd year		-18.00	13.83	3.35				
	Before SPK	16	-24.62	17.32	4.33	0.52	0.04	-2.36	0.03
	5 th -6 th year		-15.66	12.81	3.20				
	Before SPK	4	-13.50	8.85	4.42	-0.89	0.11	0.45	0.69
	7 th -8 th year		-20.50	23.27	11.64				
Valsalva ratio	Before SPK	17	-31.33	34.43	19.89	-0.89	0.30	-0.71	0.55
	9 th -10 th year		0.33	45.28	26.14				
	Before SPK	17	1.11	0.12	0.03	0.49	0.05	-3.46	0.00
	3 rd year		1.21	0.13	0.03				
	Before SPK	17	1.09	0.07	0.02	0.52	0.03	-5.39	0.00
	5 th -6 th year		1.23	0.13	0.03				
30:15 ratio	Before SPK	5	1.12	0.08	0.04	0.92	0.03	-2.41	0.07
	7 th -8 th year		1.29	0.23	0.10				
	Before SPK	3	1.13	0.11	0.06	0.87	0.33	-2.79	0.11
	9 th -10 th year		1.36	0.22	0.13				
	Before SPK	16	1.02	0.03	0.01	0.35	0.18	-1.83	0.09
	3 rd year		1.05	0.06	0.02				
E/I ratio	Before SPK	16	1.03	0.05	0.01	0.05	0.85	-1.72	0.11
	5 th -6 th year		1.10	0.15	0.04				
	Before SPK	5	1.01	0.02	0.01	-0.72	0.17	-0.78	0.48
	7 th -8 th year		1.05	0.08	0.03				
	Before SPK	3	0.99	0.01	0.00	-0.84	0.36	-1.34	0.31
	9 th -10 th year		1.11	0.15	0.09				
E/I ratio	Before SPK	11	1.10	0.08	0.02	0.77	0.00	-1.98	0.08
	3 rd year		1.05	0.06	0.02				
	Before SPK	12	1.08	0.07	0.02	0.70	0.01	-1.20	0.26
	5 th -6 th year		1.11	0.11	0.03				
	Before SPK	2	1.06	0.03	0.02	1.00	0.00	0.52	0.69
	7 th -8 th year		1.06	0.02	0.01				

SBP: systolic blood pressure response to orthostasis; 30:15 ratio: heart rate response to orthostasis; E/I ratio: expiration/inspiration or deep breathing ratio; SPK: simultaneous pancreas kidney transplantation.

were grouped using supervised and unsupervised classification. Nevertheless, due to the hierarchical nature of the data collected in this study, future work will focus on the development of generalized linear mixed models (aggregating data point for each time interval and considering random effects).

Also, uremia and calcineurin inhibitors (CNI) as causes of neuropathy should be considered. Both diabetes and uremia contribute to the nerve dysfunction seen in uremic diabetic patients. After SPK transplantation, an initial improvement of neuropathy was probably due to the elimination of uremia. Subsequently, an additional improvement of the neuropathy was observed, which could be due to the repair and regeneration of the nerves. This late improvement was not seen in diabetic patients who had only undergone KTA. In our study, all patients underwent SPK transplanta-

tion. Uremia levels were high at the moment of SPK but decreased after SPK (Table 1).

CNI produce an abnormal nerve function, specifically reflecting nerve membrane depolarization [32]. For this reason, neuropathy is a highly prevalent complication in patients receiving CNI treatment. However, all our patients were treated with the same maintenance immunosuppression schedule, with no differences between them with regard to immunosuppression.

On the other hand, a meta-analysis of 15 longitudinal studies showed an association between CAN and increased mortality [3]. This risk has also been demonstrated by several studies. Silent myocardial ischemia is present in 20% of patients with CAN, compared to 10% in patients without CAN [33]. Furthermore, CAN is associated with a

TABLE 3: Benjamini-Hochberg correction for multiple testing in autonomic tests.

Variable	Baseline compared to	<i>p</i> value of paired test	Rank	$\alpha (k/m)^1$
Valsalva ratio	5 th -6 th year	0.00001	1	0.0067
Valsalva ratio	3 th -4 th year	0.001	2	0.0133
Systolic blood pressure response to orthostasis	5 th -6 th year	0.03	3	0.0200
Systolic blood pressure response to orthostasis	7 th -8 th year	0.069	4	0.0267
Valsalva ratio	7 th -8 th year	0.07	5	0.0333
E/I ratio	3 th -4 th year	0.08	6	0.0400
30 : 15 ratio	3th-4th year	0.09	7	0.0467
30 : 15 ratio	5 th -6 th year	0.11	8	0.0533
Valsalva ratio	9 th -10 th year	0.11	9	0.0600
E/I ratio	5 th -6 th year	0.26	10	0.0667
Systolic blood pressure response to orthostasis	3 th -4 th year	0.28	11	0.0733
30 : 15 ratio	9 th -10 th year	0.31	12	0.0800
30 : 15 ratio	7 th -8 th year	0.48	13	0.0867
Systolic blood pressure response to orthostasis	9 th -10 th year	0.55	14	0.0933
E/I ratio	7 th -8 th year	0.69	15	0.1000

¹ α : false discovery rate. Estimated at 10%. *k*: rank. *m*: total number of tests (15).

higher risk of peri- and intraoperative cardiovascular complications [5, 6, 12]. This could be due to the fact that CAN predisposes to life-threatening arrhythmias and sudden death [34] and is also associated with ventricular dysfunction [6, 35]. In this sense, the *Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects* (DIAD) study showed that a decrease of the Valsalva ratio was associated with silent myocardial ischemia [36]. Also, CAN predicts the progression of diabetic nephropathy [37].

Consequently, CAN is considered an independent risk factor for mortality [37] and the strongest risk factor for all causes of mortality [3, 38–40].

CAN treatment is generally focused on alleviating symptoms [14]. But nevertheless, if the long-term normoglycemia induced by SPK transplantation can improve the CART results, SPK transplantation would reduce mortality and improve the prognosis of diabetic patients with CAN. Prospective studies would be needed to confirm this assumption.

This study has two main limitations. The first one is the limited sample size. If the sample size was larger, statistically significant results would probably be achieved in all evaluated periods. Despite this, the differences in CART results were enough to achieve statistical significance with nonparametric tests in some time periods. The second one is that, in our study, we did not follow a control group of diabetic patients not treated with SPK transplantation such as diabetic patients treated only with insulin therapy or diabetic patients undergoing KTA. With a control group of diabetic patients treated only with KTA, the effect of uremia on neuropathy could have been evaluated.

In conclusion, the prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy in candidates for SPK transplantation is high and is generally advanced. Successful SPK transplantation normalizes blood glucose, glycosylated hemoglobin, and uremic levels, and improves CAN. Valsalva ratio is the most precocious test. Studies with a larger sample size would be required to confirm our data.

Data Availability

Maria Argente-Pla and Juan Francisco Merino-Torres are the guarantors of this work and, as such, had full access to all the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. The data used to support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Conflicts of Interest

The authors of this manuscript declare that they have no conflicts of interest regarding the publication of this article.

References

- [1] R. Freeman, "Diabetic autonomic neuropathy," in *Handbook of Clinical Neurology*, pp. 63–79, Elsevier, 2014.
- [2] I. Goicolea, "Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la neuropatía diabética," *Endocrinology and Nutrition*, vol. 53, no. 2, pp. 31–33, 2006.
- [3] R. E. Maser, B. D. Mitchell, A. I. Vinik, and R. Freeman, "The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis," *Diabetes Care*, vol. 26, no. 6, pp. 1895–1901, 2003.
- [4] J. Cabezas-Cerrato, "Metodología para el diagnóstico y seguimiento de la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes," *Avances en Diabetología*, vol. 21, pp. 266–272, 2005.
- [5] G. Dimitropoulos, A. A. Tahrani, and M. J. Stevens, "Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus," *World Journal of Diabetes*, vol. 5, no. 1, pp. 17–39, 2014.
- [6] A. I. Vinik and D. Ziegler, "Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy," *Circulation*, vol. 115, no. 3, pp. 387–397, 2007.
- [7] W. R. Kennedy, X. Navarro, and D. E. R. Sutherland, "Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program," *Neurology*, vol. 45, no. 4, pp. 773–780, 1995.

- [8] R. Pop-Busui, A. J. Boulton, E. L. Feldman et al., "Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association," *Diabetes Care*, vol. 40, no. 1, pp. 136–154, 2017.
- [9] A. S. Balcioğlu and H. Müderrisoğlu, "Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment," *World Journal of Diabetes*, vol. 6, no. 1, pp. 80–91, 2015.
- [10] R. Pop-Busui, P. A. Low, B. H. Waberski et al., "Effects of Prior Intensive Insulin Therapy on Cardiac Autonomic Nervous System Function in Type 1 Diabetes Mellitus," *Circulation*, vol. 119, no. 22, pp. 2886–2893, 2009.
- [11] R. E. Maser, J. M. Lenhard, and S. G. DeCherney, "Cardiovascular autonomic Neuropathy," *Endocrinologist*, vol. 10, no. 1, pp. 27–33, 2000.
- [12] A. I. Vinik, T. Erbas, and C. M. Casellini, "Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease," *Journal of Diabetes Investigation*, vol. 4, no. 1, pp. 4–18, 2013.
- [13] D. J. Ewing, I. W. Campbell, A. Murray, J. M. Neilson, and B. F. Clarke, "Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes," *British Medical Journal*, vol. 1, no. 6106, pp. 145–147, 1978.
- [14] American Diabetes Association, "Standards of medical care in diabetes – 2019," *Diabetes Care*, vol. 43, pp. 1–206, 2020.
- [15] C. Gremizzi, A. Vergani, V. Paloschi, and A. Secchi, "Impact of pancreas transplantation on type 1 diabetes-related complications," *Current Opinion in Organ Transplantation*, vol. 15, no. 1, pp. 119–123, 2010.
- [16] W. R. Kennedy, X. Navarro, F. C. Goetz, D. E. Sutherland, and J. S. Najarian, "Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy," *The New England Journal of Medicine*, vol. 322, no. 15, pp. 1031–1037, 1990.
- [17] P. Bouček, V. Bartoš, I. Vaněk, Z. Hýža, and J. Skibova, "Diabetic autonomic neuropathy after pancreas and kidney transplantation," *Diabetologia*, vol. 34, Suppl. 1, pp. 121–124, 1991.
- [18] X. Navarro, D. E. Sutherland, and W. R. Kennedy, "Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy," *Annals of Neurology*, vol. 42, no. 5, pp. 727–736, 1997.
- [19] G. Solders, G. Tyden, A. Persson, and C. G. Groth, "Improvement of nerve conduction in diabetic neuropathy. A follow-up study 4 yr after combined pancreatic and renal transplantation," *Diabetes*, vol. 41, no. 8, pp. 946–951, 1992.
- [20] M. Argente-Pla, A. Martínez-Millana, M. I. Del Olmo-García et al., "Autoimmune diabetes recurrence after pancreas transplantation: diagnosis, management and literature review," *Annals of Transplantation*, vol. 24, no. 24, pp. 608–616, 2019.
- [21] G. Sundkvist and B. Lilja, "Autonomic neuropathy in diabetes mellitus: a follow-up study," *Diabetes Care*, vol. 8, no. 2, pp. 129–133, 1985.
- [22] A. J. Boulton, A. I. Vinik, J. C. Arezzo et al., "Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association," *Diabetes Care*, vol. 28, no. 4, pp. 956–962, 2005.
- [23] D. J. Ewing, C. N. Martyn, R. J. Young, and B. F. Clarke, "The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes," *Diabetes Care*, vol. 8, no. 5, pp. 491–498, 1985.
- [24] V. Spallone, F. Bellavere, L. Scionti et al., "Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy," *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, vol. 21, no. 1, pp. 69–78, 2011.
- [25] S. Agashe and S. Petak, "Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus," *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, vol. 14, no. 4, pp. 251–256, 2018.
- [26] P. Valensi, J. Parès, J. R. Attali, and French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy, "Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications—the french multicenter study," *Metabolism*, vol. 52, no. 7, pp. 815–820, 2003.
- [27] S. Tesfaye, A. J. Boulton, P. J. Dyck et al., "Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments," *Diabetes Care*, vol. 33, no. 10, pp. 2285–2293, 2010.
- [28] Y. Benjamini and Y. Hochberg, "Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing," *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, vol. 57, no. 1, pp. 289–300, 1995.
- [29] G. K. Adler, I. Bonyhay, H. Failing, E. Waring, S. Dotson, and R. Freeman, "Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function – implications for rigorous glycemic control," *Diabetes*, vol. 58, no. 2, pp. 360–366, 2009.
- [30] D. K. Hathaway, T. Abell, S. Cardoso, M. S. Hartwig, S. E. Gebely, and A. O. Gaber, "Improvement in autonomic and gastric function following pancreas-kidney versus kidney-alone transplantation and the correlation with quality of life," *Transplantation*, vol. 57, no. 6, pp. 816–822, 1994.
- [31] P. Moreno-Alfaro, A. Martínez-Millana, M. Argente-Pla, J. F. Merino-Torres, and V. Traver, "Interactive Data Modeling for pancreas transplantation decision support in type 1 diabetes patients," *Workshop on innovation on information and communication technologies (ITACA-WIICT)*, C. Fernandez-Llatas and M. Guillen, Eds., 2018.
- [32] R. Arnold, B. A. Pussell, T. J. Pianta, C. S. Y. Lin, M. C. Kieran, and A. V. Krishnan, "Association between calcineurin inhibitor treatment and peripheral nerve dysfunction in renal transplant recipients," *American Journal of Transplantation*, vol. 13, no. 9, pp. 2426–2432, 2013.
- [33] A. I. Vinik, R. E. Maser, B. D. Mitchell, and R. Freeman, "Diabetic autonomic neuropathy," *Diabetes Care*, vol. 26, no. 5, pp. 1553–1579, 2003.
- [34] G. A. Suarez, V. M. Clark, J. E. Norell et al., "Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study," *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 76, no. 2, pp. 240–245, 2005.
- [35] W. Dinh, R. Füh, M. Lankisch et al., "Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to left ventricular diastolic dysfunction in subjects with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance undergoing coronary angiography," *Diabetic Medicine*, vol. 28, no. 3, pp. 311–318, 2011.
- [36] F. J. Wackers, L. H. Young, S. E. Inzucchi et al., "Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study," *Diabetes Care*, vol. 27, no. 8, pp. 1954–1961, 2004.
- [37] A. S. Astrup, L. Tarnow, P. Rossing, B. V. Hansen, J. Hilsted, and H. H. Parving, "Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy," *Diabetes Care*, vol. 29, no. 2, pp. 334–339, 2006.
- [38] R. Pop-Busui, G. W. Evans, H. C. Gerstein et al., "Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial," *Diabetes Care*, vol. 33, no. 7, pp. 1578–1584, 2010.

- [39] P. Kempler, S. Tesfaye, N. Chaturvedi et al., "Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study," *Diabetic Medicine*, vol. 19, no. 11, pp. 900–909, 2002.
- [40] R. Pop-Busui, P. A. Cleary, B. H. Braffett et al., "Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 61, no. 4, pp. 447–454, 2013.

2. OTRAS PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES

1. Colaboración en la publicación titulada: "Importance of technical aspects in the beginnings of a pancreas transplantation program".
Autores: Moya-Herraiz A, Merino-Torres JF, Sánchez-Plumed J, Montalvá-Orón E, Pareja-Ibars E, López-Andújar R, San Juan-Rodríguez F, De Juan-Burgueño M, Torres-Quevedo R, Argente-Pla M, Sosa-Quesada Y, Mir-Pallardó J.
Revista y referencia: Transplant Proc. 2010;42(1):317-318.
Doi: 10.1016/j.transproceed.2009.12.001
2. Co-autora de la publicación titulada: "Interactive Data Modeling for Pancreas Transplantation Decision Support in Type 1 Diabetes Patients", presentada en el *Workshop on Innovation on Information and Communication Technologies (ITACA-WIICT 2018)* y posteriormente publicada en "C.Fernandez-Llatas and M.Guillen (Ed.): Workshop on Innovation on Information and Communication Technologies (ITACA-WIICT 2018)".
Autores: Moreno-Alfaro P, Martínez-Millana A, Argente-Pla M, Merino-Torres JF, Traver-Salcedo V.
ISBN 978-84-09-07373-3.
3. Autora de la comunicación oral en el XXXI Congreso de la Sociedad Española de Diabetes, celebrado de forma on-line los días 21, 22 y 23 de junio de 2020.
Título: "Trasplante simultáneo de páncreas-riñón: factores determinantes en sus resultados".
Autores: Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Garrido-Bautista M, Casamayor-Escrivá L, Espí-Reig J, López-Andújar R, Merino-Torres JF.
4. Autora de la comunicación tipo póster en el XXXI Congreso de la Sociedad Española de Diabetes, celebrado de forma on-line los días 21, 22 y 23 de junio de 2020.
Título: "La edad del receptor como indicador del mantenimiento de la funcionalidad del injerto pancreático tras el trasplante simultáneo de páncreas-riñón".
Autores: Campos-Alborg V, Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Girón-Cerrato G, Vera-Tuñón E, Pérez-Lázaro A, Merino-Torres JF.
5. Autora de la comunicación oral en el XXX Congreso de la Sociedad Española de Diabetes, celebrado en Sevilla del 24 al 26 de abril de 2019.
Título: "Evolución de la neuropatía autonómica cardiovascular tras el trasplante simultáneo de páncreas-riñón".

Autores: Pérez-Lázaro A, Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Espí-Reig J, López-Andújar R, Traver-Salcedo V, Merino-Torres JF.

6. Autora de la comunicación tipo póster en el XXX Congreso de la Sociedad Española de Diabetes, celebrado en Sevilla del 24 al 26 de abril de 2019.

Título: “Recidiva de la diabetes sobre el injerto tras el trasplante simultáneo de páncreas-riñón”.

Autores: Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Pérez-Rojas J, Del Olmo-García MI, Cámara-Gómez R, Traver-Salcedo V, Merino-Torres JF.

7. Autora de la comunicación oral en el XXX Congreso de la Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, celebrado en Valencia el 23 y 24 de noviembre de 2018.

Título: “Recidiva de la diabetes sobre el injerto tras el trasplante simultáneo de páncreas-riñón”.

Autores: Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Campos-Alborg V, Navas-De Solís MS, Traver-Salcedo V, Merino-Torres JF.

8. Autora de la comunicación tipo póster en el XXX Congreso de la Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, celebrado en Valencia el 23 y 24 de noviembre de 2018.

Título: “Evolución de la neuropatía autonómica cardiovascular tras el trasplante simultáneo de páncreas-riñón”.

Autores: Argente-Pla M, Pérez-Lázaro A, Martínez-Millana A, Traver-Salcedo V, Cámara-Gómez R, García-Malpartida K, Merino-Torres JF.

9. Autora de la comunicación oral en el XXVI Congreso de la Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, celebrado en Elche el 21 y 22 de noviembre de 2014.

Título: “Resultados del trasplante simultáneo de páncreas-riñón en la Comunidad Valenciana”.

Autores: Argente-Pla M, García-Malpartida K, León-De Zayas B, Rubio-Almanza M, Ramos-Prol A, Campos-Alborg V, Cámara-Gómez R, Merino-Torres JF.

10. Autora de la comunicación tipo póster en el XXII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes, celebrado en Málaga, del 14 al 16 de abril de 2011.

Título: “Evolución de la neuropatía autonómica cardiovascular tras el trasplante simultáneo de páncreas-riñón”.

Autores: Argente-Pla M, Pérez-Lázaro A, León-De Zayas B, Goday-Arno A, Navas-De Solís MS, Segovia-Portolés R, Penalba-Martínez MT, Merino-Torres JF.

11. Autora de la comunicación oral en el XX Congreso de la Sociedad Española de Diabetes, celebrado en Tenerife del 2 al 5 de abril de 2009.
Título: "Resultados del trasplante simultáneo de páncreas-riñón en la Comunidad Valenciana".
Autores: Merino-Torres JF, Argente-Pla M, Abellán-Galiana P, Ramos-Prol A, Campos-Alborg V, Piñón-Sellés F.
12. Autora de la comunicación tipo póster en el XX Congreso de la Sociedad Española de Diabetes 2009, celebrado en Tenerife del 2 al 5 de abril de 2009.
Título: "Neuropatía diabética previa al trasplante simultáneo de páncreas-riñón".
Autores: Argente-Pla M, Merino-Torres JF, Pérez-Lázaro A, Del Olmo-García MI, Segovia-Portolés R, Piñón-Sellés F.
13. Autora de la comunicación oral en el XX Congreso de la Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, celebrado en Benidorm el 21 y 22 de noviembre de 2008.
Título: "Resultados del trasplante simultáneo de páncreas-riñón".
Autores: Argente-Pla M, Merino-Torres JF, Abellán-Galiana P, Ramos-Prol A, Campos-Alborg V, Piñón-Sellés F.
Dicha comunicación obtuvo el tercer premio de comunicaciones orales.
14. Autora de la comunicación tipo póster en el XX Congreso de la Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, celebrado en Benidorm el 21 y 22 de noviembre de 2008.
Título: "Neuropatía diabética previa al trasplante simultáneo de páncreas-riñón". Autores: Argente-Pla M, Merino-Torres JF, Pérez-Lázaro A, Del Olmo-García MI, Segovia-Portolés R, Piñón-Sellés F.

3. ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES

Antonio Martínez Millana, como coautor/ coautora doy mi **autorización** a María Argente Pla para la presentación de las siguientes publicaciones como parte de su tesis doctoral.

Relación de publicaciones:

- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Espí-Reig J, Maupoey-Ibáñez J, Moya-Herráiz A, Beneyto-Castelló I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Resultados tras 13 años de inicio del trasplante simultáneo de páncreas riñón en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en la Comunidad Valenciana. *Cir Esp. (en prensa)*.
- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Pérez-Rojas J, Traver-Salcedo V, Merino-Torres JF. Autoimmune Diabetes Recurrence After Pancreas Transplantation: Diagnosis, Management, and Literature Review. *Ann Transplant*. 2019 Nov 26;24:608-616. doi: 10.12659/AOT.920106. PMID: 31767825; PMCID: PMC6896746.
- Argente-Pla M, Pérez-Lázaro A, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Beneyto-Castello I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation Improves Cardiovascular Autonomic Neuropathy with Improved Valsalva Ratio as the Most Precocious Test. *J Diabetes Res*. 2020 Apr 6;2020:7574628. doi: 10.1155/2020/7574628. PMID: 32337297; PMCID: PMC7168717.

Asimismo, **renuncio** a poder utilizar estas publicaciones como parte de otra tesis doctoral.

Y para que conste firmo el presente documento,

ANTONIO|
MARTINEZ|
MILLANA

Firmado digitalmente por
ANTONIO|MARTINEZ|
MILLANA
Fecha: 2020.10.14 10:03:11
+02'00'

Lugar, fecha y firma: Valencia, 14 de octubre de 2020.

Todo ello, atendiendo al artículo 23 de la Normativa de los Estudios de Doctorado, regulados por el RD 99/2011, en la Universitat Jaume I (Aprobada por el Consejo de Gobierno núm. 19 de 26 de Enero de 2012, modificada por el Consejo de Gobierno núm. 29 de 27 de Noviembre de 2012 y con posterior modificación por el Consejo de Gobierno núm. 37 de 25 de Julio de 2013):

"(...)

"*Aquellas tesis doctorales que opten por la incorporación de artículos (compendio de publicaciones) deben de ajustarse, en la medida de lo posible, a la siguiente estructura: - Introducción/objetivos - Un capítulo por artículo incorporado - Discusión general de los resultados - Conclusiones. -Aceptación de los coautores de que el doctorando presente el trabajo como tesis y renuncia expresa de estos a presentarlo como parte de otra tesis doctoral.*"

JUAN FRANCISCO MERINO TORRES, como coautor/ coautora doy mi **autorización** a MARIA ARGENTE PLA para la presentación de las siguientes publicaciones como parte de su tesis doctoral.

Relación de publicaciones:

- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Espí-Reig J, Maupoey-Ibáñez J, Moya-Herráiz A, Beneyto-Castelló I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Resultados tras 13 años de inicio del trasplante simultáneo de páncreas riñón en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en la Comunidad Valenciana. Cir Esp. (en prensa).
- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Pérez-Rojas J, Traver-Salcedo V, Merino-Torres JF. Autoimmune Diabetes Recurrence After Pancreas Transplantation: Diagnosis, Management, and Literature Review. Ann Transplant. 2019 Nov 26;24:608-616. doi: 10.12659/AOT.920106. PMID: 31767825; PMCID: PMC6896746.
- Argente-Pla M, Pérez-Lázaro A, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Beneyto-Castelló I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation Improves Cardiovascular Autonomic Neuropathy with Improved Valsalva Ratio as the Most Precocious Test. J Diabetes Res. 2020 Apr 6;2020:7574628. doi: 10.1155/2020/7574628. PMID: 32337297; PMCID: PMC7168717.

Asimismo, **renuncio** a poder utilizar estas publicaciones como parte de otra tesis doctoral.

Y para que conste firmo el presente documento,

Lugar, fecha y firma: Valencia, 14 de octubre de 2020.

Todo ello, atendiendo al artículo 23 de la Normativa de los Estudios de Doctorado, regulados por el RD 99/2011, en la Universitat Jaume I (Aprobada por el Consejo de Gobierno núm. 19 de 26 de Enero de 2012, modificada por el Consejo de Gobierno núm. 29 de 27 de Noviembre de 2012 y con posterior modificación por el Consejo de Gobierno núm. 37 de 25 de Julio de 2013):

"(...)

"Aquellas tesis doctorales que opten por la incorporación de artículos (compendio de publicaciones) deben de ajustarse, en la medida de lo posible, a la siguiente estructura: - Introducción/objetivos - Un capítulo por artículo incorporado - Discusión general de los resultados - Conclusiones. -Aceptación de los coautores de que el doctorando presente el trabajo como tesis y renuncia expresa de estos a presentarlo como parte de otra tesis doctoral."

(Nombre) MARIA ISABEL DEL OLMO, como coautor/ coautora doy mi **autorización** a (Nombre del doctorando/doctoranda) María Argente Pla para la presentación de las siguientes publicaciones como parte de su tesis doctoral.

Relación de publicaciones:

- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Espí-Reig J, Maupoey-Ibáñez J, Moya-Herráiz A, Beneyto-Castelló I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Resultados tras 13 años de inicio del trasplante simultáneo de páncreas riñón en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en la Comunidad Valenciana. Cir Esp. (en prensa).
- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Pérez-Rojas J, Traver-Salcedo V, Merino-Torres JF. Autoimmune Diabetes Recurrence After Pancreas Transplantation: Diagnosis, Management, and Literature Review. Ann Transplant. 2019 Nov 26;24:608-616. doi: 10.12659/AOT.920106. PMID: 31767825; PMCID: PMC6896746.
- Argente-Pla M, Pérez-Lázaro A, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Beneyto-Castello I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation Improves Cardiovascular Autonomic Neuropathy with Improved Valsalva Ratio as the Most Precocious Test. J Diabetes Res. 2020 Apr 6;2020:7574628. doi: 10.1155/2020/7574628. PMID: 32337297; PMCID: PMC7168717.

Asimismo, **renuncio** a poder utilizar estas publicaciones como parte de otra tesis doctoral.

Y para que conste firmo el presente documento.

Lugar, fecha y firma: Valencia, 14 de octubre de 2020.

Todo ello, atendiendo al artículo 23 de la Normativa de los Estudios de Doctorado, regulados por el RD 99/2011, en la Universitat Jaume I (Aprobada por el Consejo de Gobierno núm. 19 de 26 de Enero de 2012, modificada por el Consejo de Gobierno núm. 29 de 27 de Noviembre de 2012 y con posterior modificación por el Consejo de Gobierno núm. 37 de 25 de Julio de 2013):

"(...) *"Aquellas tesis doctorales que opten por la incorporación de artículos (compendio de publicaciones) deben de ajustarse, en la medida de lo posible, a la siguiente estructura: - Introducción/objetivos - Un capítulo por artículo incorporado - Discusión general de los resultados - Conclusiones. -Aceptación de los coautores de que el doctorando presente el trabajo como tesis y renuncia expresa de estos a presentarlo como parte de otra tesis doctoral."*

Javier Maupoey Ibáñez, como coautor doy mi **autorización** a María Argente Pla para la presentación de las siguientes publicaciones como parte de su tesis doctoral.

Relación de publicaciones:

- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Espí-Reig J, Maupoey-Ibáñez J, Moya-Herráiz A, Beneyto-Castelló I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Resultados tras 13 años de inicio del trasplante simultáneo de páncreas riñón en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en la Comunidad Valenciana. Cir Esp. (*en prensa*).
- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Pérez-Rojas J, Traver-Salcedo V, Merino-Torres JF. Autoimmune Diabetes Recurrence After Pancreas Transplantation: Diagnosis, Management, and Literature Review. Ann Transplant. 2019 Nov 26;24:608-616. doi: 10.12659/AOT.920106. PMID: 31767825; PMCID: PMC6896746.
- Argente-Pla M, Pérez-Lázaro A, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Beneyto-Castelló I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation Improves Cardiovascular Autonomic Neuropathy with Improved Valsalva Ratio as the Most Precocious Test. J Diabetes Res. 2020 Apr 6;2020:7574628. doi: 10.1155/2020/7574628. PMID: 32337297; PMCID: PMC7168717.

Asimismo, **renuncio** a poder utilizar estas publicaciones como parte de otra tesis doctoral.

Y para que conste firmo el presente documento,

Lugar, fecha y firma: Valencia, 14 de octubre de 2020.

Todo ello, atendiendo al artículo 23 de la Normativa de los Estudios de Doctorado, regulados por el RD 99/2011, en la Universitat Jaume I (Aprobada por el Consejo de Gobierno núm. 19 de 26 de Enero de 2012, modificada por el Consejo de Gobierno núm. 29 de 27 de Noviembre de 2012 y con posterior modificación por el Consejo de Gobierno núm. 37 de 25 de Julio de 2013):

"(...) Aquellas tesis doctorales que opten por la incorporación de artículos (compendio de publicaciones) deben de ajustarse, en la medida de lo posible, a la siguiente estructura: - Introducción/objetivos - Un capítulo por artículo incorporado - Discusión general de los resultados - Conclusiones. -Aceptación de los coautores de que el doctorando presente el trabajo como tesis y renuncia expresa de estos a presentarlo como parte de otra tesis doctoral."

Rafael López Andújar....., como coautor/ coautora doy mi **autorización** a (Nombre del doctorando/doctoranda) María Argente Pla para la presentación de las siguientes publicaciones como parte de su tesis doctoral.

Relación de publicaciones:

- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Espí-Reig J, Maupoey-Ibáñez J, Moya-Herráiz A, Beneyto-Castelló I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Resultados tras 13 años de inicio del trasplante simultáneo de páncreas riñón en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en la Comunidad Valenciana. Cir Esp. (en prensa).
- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Pérez-Rojas J, Traver-Salcedo V, Merino-Torres JF. Autoimmune Diabetes Recurrence After Pancreas Transplantation: Diagnosis, Management, and Literature Review. Ann Transplant. 2019 Nov 26;24:608-616. doi: 10.12659/AOT.920106. PMID: 31767825; PMCID: PMC6896746.
- Argente-Pla M, Pérez-Lázaro A, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Beneyto-Castello I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation Improves Cardiovascular Autonomic Neuropathy with Improved Valsalva Ratio as the Most Precocious Test. J Diabetes Res. 2020 Apr 6;2020:7574628. doi: 10.1155/2020/7574628. PMID: 32337297; PMCID: PMC7168717.

Asimismo, **renuncio** a poder utilizar estas publicaciones como parte de otra tesis doctoral.

Y para que conste firmo el presente documento,

RAFAEL
LOPEZ
ANDUJAR

Firmado digitalmente por RAFAEL[LOPEZ]
ANDUJAR
Nombre de reconocimiento (DN):
cn=RAFAEL[LOPEZ]ANDUJAR,
serialNumber=19883215Z,
givenName=RAFAEL, sn=LOPEZ ANDUJAR,
ou=CIUDADANOS, o=ACCV, c=ES
Fecha: 2020.10.13 18:40:32 +02'00'

Valencia, 14 de octubre de 2020.

Todo ello, atendiendo al artículo 23 de la Normativa de los Estudios de Doctorado, regulados por el RD 99/2011, en la Universitat Jaume I (Aprobada por el Consejo de Gobierno núm. 19 de 26 de Enero de 2012, modificada por el Consejo de Gobierno núm. 29 de 27 de Noviembre de 2012 y con posterior modificación por el Consejo de Gobierno núm. 37 de 25 de Julio de 2013):

"(...)
"Aquellas tesis doctorales que opten por la incorporación de artículos (compendio de publicaciones) deben de ajustarse, en la medida de lo posible, a la siguiente estructura: - Introducción/objetivos - Un capítulo por artículo incorporado - Discusión general de los resultados - Conclusiones. -Aceptación de los coautores de que el doctorando presente el trabajo como tesis y renuncia expresa de estos a presentarlo como parte de otra tesis doctoral."

(Nombre)...Angel Antonio Moya Herraiz., como coautor/ coautora doy mi **autorización** a (Nombre del doctorando/doctoranda) María Argente Pla para la presentación de las siguientes publicaciones como parte de su tesis doctoral.

Relación de publicaciones:

- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Espí-Reig J, Maupoey-Ibáñez J, Moya-Herráiz A, Beneyto-Castelló I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Resultados tras 13 años de inicio del trasplante simultáneo de páncreas riñón en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en la Comunidad Valenciana. *Cir Esp. (en prensa)*.
- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Pérez-Rojas J, Traver-Salcedo V, Merino-Torres JF. Autoimmune Diabetes Recurrence After Pancreas Transplantation: Diagnosis, Management, and Literature Review. *Ann Transplant*. 2019 Nov 26;24:608-616. doi: 10.12659/AOT.920106. PMID: 31767825; PMCID: PMC6896746.
- Argente-Pla M, Pérez-Lázaro A, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Beneyto-Castelló I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation Improves Cardiovascular Autonomic Neuropathy with Improved Valsalva Ratio as the Most Precocious Test. *J Diabetes Res*. 2020 Apr 6;2020:7574628. doi: 10.1155/2020/7574628. PMID: 32337297; PMCID: PMC7168717.

Asimismo, **renuncio** a poder utilizar estas publicaciones como parte de otra tesis doctoral.

Y para que conste firmo el presente documento,

Lugar, fecha y firma: Valencia, 14 de octubre de 2020.

Todo ello, atendiendo al artículo 23 de la Normativa de los Estudios de Doctorado, regulados por el RD 99/2011, en la Universitat Jaume I (Aprobada por el Consejo de Gobierno núm. 19 de 26 de Enero de 2012, modificada por el Consejo de Gobierno núm. 29 de 27 de Noviembre de 2012 y con posterior modificación por el Consejo de Gobierno núm. 37 de 25 de Julio de 2013):

"(...)

"Aquellas tesis doctorales que opten por la incorporación de artículos (compendio de publicaciones) deben de ajustarse, en la medida de lo posible, a la siguiente estructura: - Introducción/objetivos - Un capítulo por artículo incorporado - Discusión general de los resultados - Conclusiones. -Aceptación de los coautores de que el doctorando presente el trabajo como tesis y renuncia expresa de estos a presentarlo como parte de otra tesis doctoral."

Jordi Espí Reig, como coautor doy mi **autorización** a María Argente Pla para la presentación de las siguientes publicaciones como parte de su tesis doctoral.

Relación de publicaciones:

- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Espí-Reig J, Maupoey-Ibáñez J, Moya-Herráiz A, Beneyto-Castelló I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Resultados tras 13 años de inicio del trasplante simultáneo de páncreas riñón en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en la Comunidad Valenciana. *Cir Esp. (en prensa)*.
- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Pérez-Rojas J, Traver-Salcedo V, Merino-Torres JF. Autoimmune Diabetes Recurrence After Pancreas Transplantation: Diagnosis, Management, and Literature Review. *Ann Transplant.* 2019 Nov 26;24:608-616. doi: 10.12659/AOT.920106. PMID: 31767825; PMCID: PMC6896746.
- Argente-Pla M, Pérez-Lázaro A, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Beneyto-Castelló I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation Improves Cardiovascular Autonomic Neuropathy with Improved Valsalva Ratio as the Most Precocious Test. *J Diabetes Res.* 2020 Apr 6;2020:7574628. doi: 10.1155/2020/7574628. PMID: 32337297; PMCID: PMC7168717.

Asimismo, **renuncio** a poder utilizar estas publicaciones como parte de otra tesis doctoral.

Y para que conste firmo el presente documento,

Lugar, fecha y firma: Valencia, 14 de octubre de 2020.

Todo ello, atendiendo al artículo 23 de la Normativa de los Estudios de Doctorado, regulados por el RD 99/2011, en la Universitat Jaume I (Aprobada por el Consejo de Gobierno núm. 19 de 26 de Enero de 2012, modificada por el Consejo de Gobierno núm. 29 de 27 de Noviembre de 2012 y con posterior modificación por el Consejo de Gobierno núm. 37 de 25 de Julio de 2013):

"(...)

"*Aquellas tesis doctorales que opten por la incorporación de artículos (compendio de publicaciones) deben de ajustarse, en la medida de lo posible, a la siguiente estructura: - Introducción/objetivos - Un capítulo por artículo incorporado - Discusión general de los resultados - Conclusiones. -Aceptación de los coautores de que el doctorando presente el trabajo como tesis y renuncia expresa de estos a presentarlo como parte de otra tesis doctoral.*"

(Nombre)...Isabel Beneyto Castelló....., como coautor/ coautora doy mi **autorización** a (Nombre del doctorando/doctoranda) María Argente Pla para la presentación de las siguientes publicaciones como parte de su tesis doctoral.

Relación de publicaciones:

- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Espí-Reig J, Maupoey-Ibáñez J, Moya-Herráiz A, Beneyto-Castelló I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Resultados tras 13 años de inicio del trasplante simultáneo de páncreas riñón en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en la Comunidad Valenciana. *Cir Esp. (en prensa)*.
- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Pérez-Rojas J, Traver-Salcedo V, Merino-Torres JF. Autoimmune Diabetes Recurrence After Pancreas Transplantation: Diagnosis, Management, and Literature Review. *Ann Transplant*. 2019 Nov 26;24:608-616. doi: 10.12659/AOT.920106. PMID: 31767825; PMCID: PMC6896746.
- Argente-Pla M, Pérez-Lázaro A, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Beneyto-Castelló I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation Improves Cardiovascular Autonomic Neuropathy with Improved Valsalva Ratio as the Most Precocious Test. *J Diabetes Res*. 2020 Apr 6;2020:7574628. doi: 10.1155/2020/7574628. PMID: 32337297; PMCID: PMC7168717.

Asimismo, **renuncio** a poder utilizar estas publicaciones como parte de otra tesis doctoral.

Y para que conste firmo el presente documento,

Lugar, fecha y firma: Valencia, 14 de octubre de 2020.

Todo ello, atendiendo al artículo 23 de la Normativa de los Estudios de Doctorado, regulados por el RD 99/2011, en la Universitat Jaume I (Aprobada por el Consejo de Gobierno núm. 19 de 26 de Enero de 2012, modificada por el Consejo de Gobierno núm. 29 de 27 de Noviembre de 2012 y con posterior modificación por el Consejo de Gobierno núm. 37 de 25 de Julio de 2013):

"(...)

"Aquellas tesis doctorales que opten por la incorporación de artículos (compendio de publicaciones) deben de ajustarse, en la medida de lo posible, a la siguiente estructura: - Introducción/objetivos - Un capítulo por artículo incorporado - Discusión general de los resultados - Conclusiones. -Aceptación de los coautores de que el doctorando presente el trabajo como tesis y renuncia expresa de estos a presentarlo como parte de otra tesis doctoral."

(Nombre).....**Judith Pérez Rojas**, como coautor/ coautora doy mi **autorización** a (Nombre del doctorando/doctoranda) María Argente Pla para la presentación de las siguientes publicaciones como parte de su tesis doctoral.

Relación de publicaciones:

- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Espí-Reig J, Maupoey-Ibáñez J, Moya-Herráiz A, Beneyto-Castelló I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Resultados tras 13 años de inicio del trasplante simultáneo de páncreas riñón en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en la Comunidad Valenciana. Cir Esp. (*en prensa*).
- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Pérez-Rojas J, Traver-Salcedo V, Merino-Torres JF. Autoimmune Diabetes Recurrence After Pancreas Transplantation: Diagnosis, Management, and Literature Review. Ann Transplant. 2019 Nov 26;24:608-616. doi: 10.12659/AOT.920106. PMID: 31767825; PMCID: PMC6896746.
- Argente-Pla M, Pérez-Lázaro A, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Beneyto-Castelló I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation Improves Cardiovascular Autonomic Neuropathy with Improved Valsalva Ratio as the Most Precocious Test. J Diabetes Res. 2020 Apr 6;2020:7574628. doi: 10.1155/2020/7574628. PMID: 32337297; PMCID: PMC7168717.

Asimismo, **renuncio** a poder utilizar estas publicaciones como parte de otra tesis doctoral.

Y para que conste firmo el presente documento,

judith Pérez Rojas

Firmado digitalmente por judith
Pérez Rojas
Fecha: 2020.10.14 17:52:17 +02'00'

Lugar, fecha y firma: Valencia, 14 de octubre de 2020.

Todo ello, atendiendo al artículo 23 de la Normativa de los Estudios de Doctorado, regulados por el RD 99/2011, en la Universitat Jaume I (Aprobada por el Consejo de Gobierno núm. 19 de 26 de Enero de 2012, modificada por el Consejo de Gobierno núm. 29 de 27 de Noviembre de 2012 y con posterior modificación por el Consejo de Gobierno núm. 37 de 25 de Julio de 2013):

"(...)
"Aquellas tesis doctorales que opten por la incorporación de artículos (compendio de publicaciones) deben de ajustarse, en la medida de lo posible, a la siguiente estructura: - Introducción/objetivos - Un capítulo por artículo incorporado - Discusión general de los resultados - Conclusiones. -Aceptación de los coautores de que el doctorando presente el trabajo como tesis y renuncia expresa de estos a presentarlo como parte de otra tesis doctoral."

(Nombre) M. ANTONIA PEREZ LAZARO, como coautor/ coautora doy mi autorización a (Nombre del doctorando/doctoranda) María Argente Pla para la presentación de las siguientes publicaciones como parte de su tesis doctoral.

Relación de publicaciones:

- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Espí-Reig J, Maupoey-Ibáñez J, Moya-Herráiz A, Beneyto-Castelló I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Resultados tras 13 años de inicio del trasplante simultáneo de páncreas riñón en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en la Comunidad Valenciana. Cir Esp. (en prensa).
- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Pérez-Rojas J, Traver-Salcedo V, Merino-Torres JF. Autoimmune Diabetes Recurrence After Pancreas Transplantation: Diagnosis, Management, and Literature Review. Ann Transplant. 2019 Nov 26;24:608-616. doi: 10.12659/AOT.920106. PMID: 31767825; PMCID: PMC6896746.
- Argente-Pla M, Pérez-Lázaro A, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Beneyto-Castelló I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation Improves Cardiovascular Autonomic Neuropathy with Improved Valsalva Ratio as the Most Precocious Test. J Diabetes Res. 2020 Apr 6;2020:7574628. doi: 10.1155/2020/7574628. PMID: 32337297; PMCID: PMC7168717.

Asimismo, renuncio a poder utilizar estas publicaciones como parte de otra tesis doctoral.

Y para que conste firmo el presente documento,

Lugar, fecha y firma: Valencia, 14 de octubre de 2020.

Todo ello, atendiendo al artículo 23 de la Normativa de los Estudios de Doctorado, regulados por el RD 99/2011, en la Universitat Jaume I (Aprobada por el Consejo de Gobierno núm. 19 de 26 de Enero de 2012, modificada por el Consejo de Gobierno núm. 29 de 27 de Noviembre de 2012 y con posterior modificación por el Consejo de Gobierno núm. 37 de 25 de Julio de 2013):

(...)
"Aquellas tesis doctorales que opten por la incorporación de artículos (compendio de publicaciones) deben de ajustarse, en la medida de lo posible, a la siguiente estructura: - Introducción/objetivos - Un capítulo por artículo incorporado - Discusión general de los resultados - Conclusiones. -Aceptación de los coautores de que el doctorando presente el trabajo como tesis y renuncia expresa de estos a presentarlo como parte de otra tesis doctoral."

Vicente Traver Salcedo como coautor/ coautora doy mi **autorización** a María Argente Pla para la presentación de las siguientes publicaciones como parte de su tesis doctoral.

Relación de publicaciones:

- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Espí-Reig J, Maupoey-Ibáñez J, Moya-Herráiz A, Beneyto-Castelló I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Resultados tras 13 años de inicio del trasplante simultáneo de páncreas riñón en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en la Comunidad Valenciana. Cir Esp. (en prensa).
- Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Pérez-Rojas J, Traver-Salcedo V, Merino-Torres JF. Autoimmune Diabetes Recurrence After Pancreas Transplantation: Diagnosis, Management, and Literature Review. Ann Transplant. 2019 Nov 26;24:608-616. doi: 10.12659/AOT.920106. PMID: 31767825; PMCID: PMC6896746.
- Argente-Pla M, Pérez-Lázaro A, Martínez-Millana A, Del Olmo-García MI, Espí-Reig J, Beneyto-Castello I, López-Andújar R, Merino-Torres JF. Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation Improves Cardiovascular Autonomic Neuropathy with Improved Valsalva Ratio as the Most Precocious Test. J Diabetes Res. 2020 Apr 6;2020:7574628. doi: 10.1155/2020/7574628. PMID: 32337297; PMCID: PMC7168717.

Asimismo, **renuncio** a poder utilizar estas publicaciones como parte de otra tesis doctoral.

Y para que conste firmo el presente documento,

Firmado digitalmente por
TRAVER SALCEDO
VICENTE - 22569529C

Lugar, fecha y firma: Valencia, 14 de octubre de 2020.

Todo ello, atendiendo al artículo 23 de la Normativa de los Estudios de Doctorado, regulados por el RD 99/2011, en la Universitat Jaume I (Aprobada por el Consejo de Gobierno núm. 19 de 26 de Enero de 2012, modificada por el Consejo de Gobierno núm. 29 de 27 de Noviembre de 2012 y con posterior modificación por el Consejo de Gobierno núm. 37 de 25 de Julio de 2013):

(...)
"Aquellas tesis doctorales que opten por la incorporación de artículos (compendio de publicaciones) deben de ajustarse, en la medida de lo posible, a la siguiente estructura: - Introducción/objetivos - Un capítulo por artículo incorporado - Discusión general de los resultados - Conclusiones. -Aceptación de los coautores de que el doctorando presente el trabajo como tesis y renuncia expresa de estos a presentarlo como parte de otra tesis doctoral."