



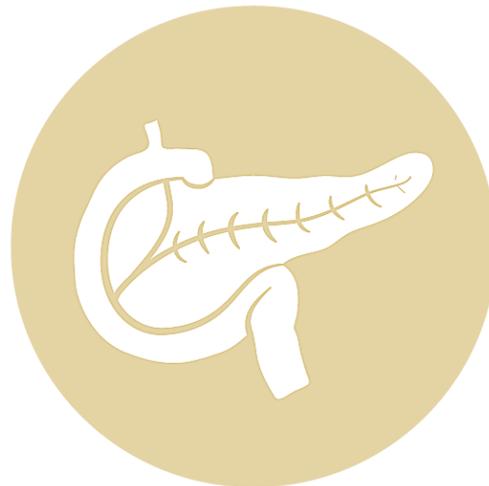
Facultad de Medicina  
Universidad de Cantabria

## GRADO EN MEDICINA

### TRABAJO FIN DE GRADO

# Validación del Índice de Riesgo del Donante de Páncreas como Predictor del Riesgo de Complicaciones y Supervivencia del Injerto en el Trasplante Pancreático

*Validation of the Pancreas Donor Risk Index as a  
Predictor of Complications and Graft Survival in  
Pancreas Transplantation*



**Autor:** Dña. Marina de Cos Gómez

**Director:** D. Juan Carlos Ruiz San Millán

Santander, Junio 2016

## ÍNDICE

<b>Abstract.....</b>	<b>3</b>
<b>Palabras clave.....</b>	<b>4</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>5</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>6</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>6</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>9</b>
<b>Revisión del tema.....</b>	<b>9</b>
<b>Análisis de la serie HUMV.....</b>	<b>25</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>37</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>40</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>41</b>

## **ABSTRACT:**

El trasplante de páncreas es un tratamiento poco común, en parte debido a los malos resultados iniciales. Por este motivo, la selección de los donantes suele ser rigurosa. Para evaluar el impacto de la calidad del donante en la supervivencia del injerto se han elaborado índices pronósticos, a destacar el *Pancreas Donor Risk Index (PDRI)*. El objetivo principal de este trabajo es analizar la validez del mismo sobre los pacientes trasplantados de páncreas en el HUMV.

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el estado actual del trasplante de páncreas y sus factores pronósticos. Se recogió de manera retrospectiva información acerca de los donantes de los 59 trasplantes pancreáticos realizados en nuestro centro hasta la fecha, así como datos sobre la supervivencia del injerto y complicaciones. Se realizó un análisis estadístico para comparar los casos con PDRI de alto y bajo riesgo. Se utilizaron variables para comparar la supervivencia del injerto, las complicaciones y la función del mismo.

Como resultados del estudio no pudo demostrarse la utilidad del PDRI como predictor de complicaciones o supervivencia del injerto pancreático en nuestra serie, si bien la falta de significación estadística podría deberse a un insuficiente tamaño muestral. Es lógico pensar que la calidad del donante influye en el pronóstico del trasplante pancreático, aunque según nuestros resultados otros factores podrían ser más importantes a la hora de predecir el fracaso del trasplante pancreático a corto y medio plazo.

## **ABSTRACT:**

In today's clinical practice, pancreas transplantation is not a widespread treatment, due to the fact that results with this technique were not so encouraging at the beginning. This is the reason why donor selection is so strict. In order to assess the impact of the pancreas donors' quality in graft survival, many prognosis indicators have been developed, being the most relevant the Pancreas Donor Risk Index (PDRI). The aim of this work is to analyze the validity of PDRI in pancreas transplant receptors in our hospital: Marques de Valdecilla University Hospital (HUMV).

Through these lines we review the data available related with pancreas transplantation and its prognostic factors. We did a retrospective data collection of the 59 pancreas transplants performed in our center so far, and the graft survival and complications emerged. We statistically analyzed the graft survival, complications and its functions.

As results, we could not demonstrate PDRI utility as a complications predictor or as a graft survival predictor in our case series, however, this could be caused by the limited sample size. It is reasonable to think that the donors' quality plays a role in the pancreas transplantation prognosis although according to our results some other factors could be more relevant in order to predict the short-term and long-term pancreas transplantation failure and its complications.

## **PALABRAS CLAVE**

Trasplante de Páncreas

Diabetes Mellitus

Donante

Supervivencia del Injerto

Complicaciones post-trasplante

Inmunosupresión

## INTRODUCCIÓN

El trasplante de páncreas es una opción terapéutica para el manejo de la diabetes resistente a tratamiento médico convencional. Existen diferentes modalidades en función de las necesidades del paciente, pero la más extendida es aquella que combina el **trasplante simultáneo de páncreas y riñón**, óptima para aquellos pacientes cuya diabetes ha condicionado un deterioro de la función renal o que presentan una enfermedad renal concomitante.

A pesar de que sus **indicaciones** son **relativamente amplias** en la actualidad, el trasplante de páncreas es **poco común** respecto a otros trasplantes de órgano sólido. En España, durante el año 2015 se realizaron 97 trasplantes de páncreas, cifra reducida en comparación a otros órganos como riñón (se realizaron 2.905 trasplantes), hígado (1.162) o corazón (299).

Los motivos de esta limitada actividad son múltiples. Una mayor **dificultad técnica** asociada a la elevada tasa de **complicaciones** inicial hicieron que el trasplante de páncreas no evolucionase a la misma velocidad que otros trasplantes, y en general el manejo del paciente diabético tiende a ser conservador.

Sin embargo, los resultados del trasplante de páncreas y su pronóstico son cada vez mejores, por lo que es importante que los profesionales lo consideren como parte del tratamiento y sea ofrecido a los pacientes subsidiarios del mismo, ya que puede plantear una mejora en su calidad de vida y supervivencia global, además de retrasar, reducir e incluso revertir parte de los daños producidos por la diabetes.

La **mejoría** experimentada en los resultados del trasplante pancreático a lo largo de la historia es **multifactorial**. La mayor experiencia en la técnica quirúrgica, el desarrollo de nuevos y más eficaces fármacos inmunosupresores y el mayor conocimiento acerca de las complicaciones (y manejo de las mismas) han contribuido a este proceso. También ha sido especialmente importante una correcta selección de los pacientes subsidiarios de trasplante pancreático y la modalidad adecuada para ellos, así como la **selección de los donantes** aptos para este procedimiento.

Los criterios generales de selección del donante de páncreas, las contraindicaciones y los factores de riesgo son por lo general más **estrictos** que en el resto de trasplantes de órgano sólido. En el año 2011 se publicó el último informe del IPTR *International Pancreas Transplant Registry*. Hasta esa fecha, se habían realizado más de 35.000 trasplantes de páncreas (24.000 en EE.UU.) aunque en la actualidad se estima que la cifra supera los 42.000. En dicho informe se observaba que la mayor parte de los donantes eran varones jóvenes muertos a causa de traumatismo craneoencefálico. Sólo un 6% de los donantes superaba los 45 años de edad y el 50% de los órganos presentaba tiempos de isquemia inferiores a las 12 horas, lo que demuestra la rigurosa selección de los órganos trasplantados.

Si la selección del donante de páncreas no es la adecuada, se corren dos riesgos. Por un lado, **empeora el pronóstico** del trasplante, disminuyendo la

supervivencia global del receptor y la supervivencia del injerto. Por otro lado, la selección “demasiado estricta” de los donantes puede hacer que potenciales órganos trasplantables sean desechados, aumentando el tiempo de espera para el trasplante y empeorando así mismo su pronóstico. Por este motivo, en los últimos años se ha trabajado en el desarrollo de índices que faciliten la toma de decisiones a este respecto.

Índices pronósticos de trasplante han sido ya aceptados y validados para otros órganos como hígado (LDRI) o riñón (KDRI). En 2010, Axelrod et al. desarrollaron el **PDRI o Pancreas Donor Risk Index**, una agrupación de diez variables que permiten estimar el riesgo de fallo del injerto durante el primer año en función de características del donante tales como edad, peso, altura, causa de la muerte, etc. Sin embargo, el uso de este índice todavía no se ha estandarizado y es necesario trabajar en su utilidad y validación para otras poblaciones distintas de la del estudio, realizado sobre donantes estadounidenses.

## OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es doble.

1. Realizar una **revisión bibliográfica** sobre el estado actual del trasplante de páncreas con sus indicaciones, utilidad terapéutica y complicaciones, prestando especial atención a los factores que influyen en su pronóstico.
2. Revisar los casos reales de trasplante de páncreas llevados a cabo en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y realizar un **análisis estadístico** que valore la influencia de la calidad de los donantes (medida a través del PDRI) sobre los resultados del trasplante.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. REVISIÓN DEL TEMA

Para la realización de la revisión bibliográfica sobre el trasplante de páncreas se ha utilizado como principal fuente de búsqueda la plataforma *Pubmed*. La búsqueda se realizó con los encabezados: "Pancreas Transplantation" [Mesh], "Graft Survival" [Mesh], "Survival Rate" [Mesh], "Treatment Failure" [Mesh], "Pancreas Transplantation/mortality" [MeSH Terms], "Pancreas Transplantation/epidemiology" [MeSH Terms].

Además, se introdujeron directamente en el buscador de *Pubmed* los siguientes términos: *Pancreas Transplantation; Diabetes Treatment; Pancreas Transplantation Survival Benefit; Simultaneous Pancreas and Kidney Transplant; Pancreas Transplant Alone; Pancreas After Kidney; Islet Transplantation; Pancreas Allografts; Pancreas Graft Function; Outcomes of Pancreas Transplantation; Pancreas Transplant Operation; Surgical Technique, Exocrine*

*Drainage; Immunosuppression Pancreas Transplant; Pancreas Allograft Rejection; Pancreas Transplant Complications; Pancreas Donor Risk Index; PDRI; Underutilization of Pancreas Donors; Pancreas Donors.* Además de *Pubmed*, también se han obtenido datos de la página web de la Organización Nacional de Trasplantes así como del “Documento de Consenso sobre Trasplante de Páncreas e Islotes” coordinado por la ONT en el año 2005.

Los artículos encontrados sumaron un total de 148. En base al título y contenido del *abstract* en primer lugar, se descartaron 102 y seleccionaron 46, de los que se consiguió el artículo completo y que constituyen la bibliografía. Para mantener la revisión actualizada se creó una alerta de búsqueda *Pubmed* “*Pancreas Transplantation*” que se renovaba semanalmente. La introducción de la bibliografía en el manuscrito se realizó a través del gestor de referencias bibliográficas *Reference Manager*.

## 2. ANÁLISIS DE LA SERIE HUMV

### Recogida de datos y cálculo del PDRI

Para la revisión de casos reales se utilizó la base de datos del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. El único criterio de inclusión fue el haber sido trasplantado de páncreas en este centro (49 trasplantados de riñón-páncreas simultáneo y 10 trasplantados de páncreas después de riñón). Se creó una base de datos en la cual se recogieron los parámetros del donante necesarios para el cálculo del PDRI (sexo, edad, raza, peso, altura, causa de la muerte, creatinina sérica y tiempo de isquemia fría). Los datos fueron recogidos junto al receptor y fecha de trasplante, y el nombre de los donantes fue omitido para asegurar su anonimato. El cálculo del PDRI se realizó con la fórmula publicada por Axelrod et al [1] introducida en el programa Excel.

$$pPDRI = \exp(-0.13792 \times I [Female Donor]) - 0.034455 \times I [Donor Age < 20] \times [Donor Age - 20] + 0.026149 \times [Donor Age - 28] + 0.19490 \times I [Donor Creatinine > 2.5] + 0.23951 \times I [Donor Black Race] + 0.15711 \times I [Donor Asian Race] - 0.000986347 \times [Donor BMI - 24] + 0.033274 \times I [Donor BMI > 25] \times [Donor BMI - 25] - 0.006073879 \times (Donor Height - 173) + 0.21018 \times I [Donor COD CVA] - 0.28137 \times I [Donor COD CVA for PAK txp] + 0.014678 \times [Preservation Time - 12] + 0.33172 \times I [DCD]$$

### Resultados del trasplante: definición de variables

Se recopiló información acerca de la evolución, complicaciones y funcionamiento del trasplante en cada uno de los receptores. Aquellos casos cuyo PDRI o seguimiento posterior no pudo ser recogido fueron excluidos del estudio. Para el análisis retrospectivo de los casos, se definieron variables que informaban sobre el estado del receptor y la función del injerto pancreático.

Para evaluar la **supervivencia** del injerto pancreático se calculó el número de días que había permanecido funcionando así como el estado actual del mismo (funcionante sí/no). Se utilizó como fecha de referencia el día 11/05/2016, de

manera que todos los injertos funcionantes en aquel momento, han sido considerados funcionantes en el estudio. Además, se recogió información sobre las pérdidas precoces del injerto (definida como la pérdida en los primeros 30 días post-trasplante) así como las pérdidas a medio plazo (primer año post-trasplante).

La aparición de **complicaciones** en el trascurso del trasplante se evaluó a través de las siguientes variables: duración del primer ingreso (días) y número de días que el paciente permaneció ingresado durante el primer año post-trasplante. Se definieron además tres variables dicotómicas para señalar la aparición de complicaciones moderadas/severas (sí/no), complicaciones vasculares moderadas/severas (sí/no) y complicaciones vasculares leves.

Se consideraron complicaciones moderadas/severas aquellas que pusieron en peligro la vida del individuo o la viabilidad del injerto pancreático (que en ocasiones supuso la pérdida definitiva de este y en otras no). Entre las complicaciones moderadas/severas se consideraron cuadros tales como la sepsis de origen abdominal, peritonitis, infección de pseudoquistes pancreáticos, fístulas enterocutáneas, dehiscencias de la anastomosis duodeno-yeyunal del injerto, etc., así como las complicaciones de origen vascular moderado/severo. Dentro de las complicaciones vasculares moderadas/severas se incluyeron la trombosis arterial y la trombosis venosa del injerto pancreático, que en la mayor parte de los casos se asociaron a trasplantectomía. Se consideró complicación vascular leve aquella que apareciendo en el lecho del injerto o en vasos adyacentes no supuso el fallo del mismo ni la prolongación del ingreso, siendo en su mayoría hallazgos radiológicos no clínicamente significativos.

Para la evaluación de la **función pancreática** a largo plazo, se recogieron la HBA1c, la glucosa basal, los niveles de insulina y el péptido C **al año** de la intervención.

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS 15.0 (*IBM SPSS Statistics for Windows, Version 15.0. IBM Corp., Armonk, NY, USA*). Los datos fueron agrupados en función del tipo de trasplante (páncreas-riñón simultáneo y páncreas después de riñón) y se estudiaron de forma agrupada y por separado. Para la realización del análisis se definieron dos puntos de corte para el valor del PDRI. El primero, se correspondía con el límite inferior del quintil de máximo riesgo publicado por Axelrod et al [1], PDRI = 2,12. Para el segundo punto de corte, se eligió la mediana del PDRI obtenida en nuestra propia muestra, dividiéndola en dos (percentil 50). Además, para el análisis de supervivencia se utilizó un tercer punto de corte, el límite inferior del quintil de máximo riesgo de nuestra propia muestra.

Mediante métodos estadístico descriptivos se analizaron las características de los donantes de la muestra así como su PDRI (media, desviación estándar, mediana, y rango). El análisis de supervivencia se realizó mediante el método Kaplan-Meier (límite 5 años) y se compararon las distintas curvas de

supervivencia (en función del tipo de trasplante y el PDRI, con los puntos de corte definidos anteriormente) a través del test Log-Rank. Las variables continuas descritas previamente fueron comparadas mediante el test de la T de Student y para las categóricas se utilizaron las tablas de contingencia con el método de la Chi-cuadrado. Se consideraron significativos los resultados con  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### 1. REVISIÓN DEL TEMA

#### Historia y Evolución del Trasplante de Páncreas

El 16 de diciembre de 1966 se realizó el primer trasplante de páncreas. En la Universidad de Minesota, William Kelly y Richard Lillehei trasplantaron un segmento de páncreas junto con riñón procedente de un donante cadáver en una mujer de 28 años con diabetes mellitus y fracaso renal. El periodo libre de insulina fue de 6 días. En el séptimo día postoperatorio, la paciente presentó una fístula pancreática que requirió una nueva laparotomía y extracción del injerto. La receptora falleció a los 13 días de la segunda intervención por embolia pulmonar. [2-4]

Afortunadamente, **la morbilidad asociada al trasplante de páncreas ha mejorado** y la tasa de éxito ha alcanzado un nivel similar a la de otros trasplantes de órgano sólido, como son hígado o riñón. Su aceptación y resultados actuales se deben a los avances en la técnica quirúrgica, al desarrollo de soluciones de preservación, una mejor selección de donante-receptor, y a la introducción de una nueva terapia inmunosupresora, entre otros.

Sin embargo, la evolución del trasplante de páncreas ha sido más tórpida si se la compara con el resto de órganos. Entre 1988 y 1998 las cifras de trasplante de páncreas aumentaron de forma marcada a nivel mundial, fundamentalmente en la forma combinada con el trasplante renal. Sin embargo, a partir del año 2000, el número de trasplantes de páncreas se estabilizó o incluso se redujo respecto a años anteriores. Los motivos de este descenso no se conocen con exactitud, si bien el seguimiento más estrecho del paciente y una mejor educación diabetológica han podido contribuir en el proceso. La falta de centros especializados y una mayor selección de donantes y receptores son otros de los factores que podrían explicar el descenso. [5]

En la actualidad, el trasplante de páncreas continúa siendo una alternativa **poco común**. Aproximadamente 1.600 son realizados cada año y hasta la fecha se han realizado > 42.000. En España, durante el año 2015 se realizaron 97 trasplantes de páncreas, cifra reducida en comparación a otros órganos como riñón (se realizaron 2.905 trasplantes), hígado (1.162) o corazón (299). [6-8]

## Indicaciones y Modalidades de Trasplante de Páncreas

El paciente que puede beneficiarse del trasplante pancreático es por definición el **paciente diabético**. La diabetes es una enfermedad altamente prevalente y con una gran morbimortalidad asociada, causa de 3,2 millones de muertes al año que afecta al 5-6% de la población española. Los pacientes con diabetes tipo I dependientes de un aporte exógeno de insulina y con un mal control metabólico (frecuentes controles analíticos alterados, hipoglucemias sintomáticas, etc.) son candidatos a ser tratados mediante trasplante pancreático, bien solitario (*Pancreas Transplant Alone* –por sus singlas en inglés, PTA-) o combinado con renal. Además, todo **paciente diabético con enfermedad renal crónica en estadio avanzado** en el cual se plantee el trasplante renal, es potencialmente candidato a ser tratado mediante trasplante pancreático, ya sea como parte de la misma intervención (*Simultaneous Pancreas and Kidney transplant* –**SPK**-) o de manera diferida (*Pancreas After Kidney* –PAK-).

### Trasplante Simultáneo Páncreas-Riñón (SPK)

El trasplante combinado **riñón-páncreas constituye la gran mayoría** de los trasplantes de páncreas que se realizan a nivel mundial (en 2012, supuso el 84% de los mismos). De esta modalidad se pueden beneficiar aquellos pacientes con IRC que precisan tratamiento sustitutivo, y que asumiendo el riesgo de recibir un tratamiento inmunosupresor, pueden beneficiarse de un trasplante de páncreas que les proporcione una cura de su enfermedad, con un adecuado control metabólico y una independencia insulínica. Su principal ventaja radica en que el paciente es tratado de su IR y mal control metabólico a través de la misma intervención quirúrgica y los resultados del trasplante de páncreas combinado han sido los más favorables en comparación al resto de modalidades. [5]

En España (ONT) se elaboró un documento de consenso sobre trasplante de páncreas e islotes (2005), en el cual se resume una guía con las indicaciones de las distintas modalidades de trasplante pancreático, siendo las siguientes las del trasplantes de páncreas-riñón simultáneo: [9]

1. Enfermos con insuficiencia renal crónica por diabetes tipo 1 (péptido C < 0,5 ng/ml).
2. Pacientes con diabetes tipo 2 se analizarán individualmente.
3. Edad menor de 50 años, valorando individualmente pacientes mayores.
4. Ausencia de vasculopatía periférica y coronariopatía severas.
5. Ausencia de neuropatía motora o autonómica incapacitante.
6. Criterios habituales para trasplante renal.
7. Ausencia de trastornos psiquiátricos o psicológicos severos y capacidad para entender lo que supone un trasplante de páncreas en relación con la colaboración en el postoperatorio, complicaciones que pueden surgir y en el seguimiento del tratamiento.

## Trasplante de Páncreas Aislado (PTA)

El trasplante de páncreas aislado en ausencia de trasplante renal constituye una **minoría**, suponiendo aproximadamente el 8% de los trasplantes pancreáticos. El riesgo quirúrgico de esta técnica y el asociado al tratamiento inmunosupresor (que en el caso del SPK se asume por el beneficio que supone el trasplante renal) hacen que la mayoría de estos pacientes sigan recibiendo tratamiento de forma conservadora. Además, comparado con los trasplantes que combinan riñón-páncreas, el PTA tiene una mayor tasa de rechazo y de desarrollo de síndromes linfoproliferativos post-trasplante, probablemente debido a que estos pacientes tienen un sistema inmune menos deteriorado de base. También debe tenerse en cuenta que el tratamiento inmunosupresor en estos pacientes, que en un número importante de casos tienen cierto grado de nefropatía, puede precipitar un deterioro de la función renal, habiéndose cuantificado fallo renal post-PTA hasta en el 10% de los pacientes en 5 años. A pesar de ello, los resultados de esta modalidad están mejorando con el tiempo y mayor experiencia, haciendo que en la actualidad estudios revelen similares resultados en grupos con ambas técnicas. [10;11]

Los criterios de inclusión para el PTA en nuestro medio, de acuerdo con el documento de consenso, incluyen los siguientes: [9]

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

## Trasplante de Páncreas después de Riñón (PAK)

Esta modalidad representa a aquellos pacientes que se someten inicialmente a un trasplante renal (bien de donante vivo, bien de cadáver) y posteriormente se someten a un trasplante de páncreas. Al igual que el trasplante de páncreas solitario, es poco frecuente. La principal ventaja que supone es la posibilidad de recibir un riñón de donante vivo, lo que acorta el tiempo de espera y generalmente supone una mejor calidad del injerto. Las desventajas principales son la necesidad de someter al paciente a **dos intervenciones quirúrgicas** en lugar de una y la imposibilidad de predecir el rechazo pancreático a través del renal, ya que al ser órganos procedentes de dos donantes separados, el **rechazo** también actúa de manera **independiente** (en el SPK, el deterioro de la función renal puede actuar como marcador del rechazo de ambos injertos en ocasiones). Al igual que el PTA, también se relaciona con una mayor probabilidad de fallo del injerto pancreático con respecto al SPK. [12]

Las indicaciones de este trasplante englobarían a los pacientes diabéticos que reúnan los siguientes requisitos: [8]

1. Diabetes mellitus tipo 1.
2. Trasplante renal previo de donante vivo o donante cadáver.
3. Diabetes inestable o mal control metabólico (HbA1c > 8%).
4. Empeoramiento de las lesiones crónicas a pesar del tratamiento óptimo, y tras los ajustes de la inmunosupresión.
5. Tolerancia al aumento de inmunosupresión para el PAK.
6. Fallo del injerto pancreático, después de un trasplante de riñón-páncreas.
7. Función estable del injerto renal en todos los casos (aclaramiento de creatinina > 40 ml/min).

### Trasplante de Islotes

En este tipo de trasplante, en lugar de implantarse la glándula completa, se transfunden las células de los islotes pancreáticos a través de la vena porta (vía percutánea transparietohepática) para implantarlos en el hígado. La principal ventaja que supone es la **reducción del riesgo quirúrgico**, ya que el abordaje del trasplante de islotes es mínimamente invasivo. Sin embargo, el trasplante de islotes **raramente consigue la independencia insulínica duradera**, de forma que la mayoría de los pacientes requieren dosis moderadas de insulina aproximadamente a los 5 años de la infusión. La reducción parcial de la necesidad de insulina implica una reducción del riesgo de hipoglucemias severas y una mejor calidad de vida, pero sin llegar a lograr resultados curativos. Al igual que el resto de trasplantes, también es precisa la inmunosupresión permanente del receptor. Es una buena opción para aquellos pacientes con un alto riesgo quirúrgico en los cuales se busca un tratamiento para las hipoglucemias severas asociadas al tratamiento insulínico intensivo. [6;13]

### Otras Modalidades

Otras modalidades de trasplante pancreático son el trasplante simultáneo de páncreas procedente de cadáver y riñón procedente de donante vivo (SPLK) y el trasplante de páncreas-riñón procedentes de donante vivo (SPK-LD). Ambos son excepcionales, por la complejidad quirúrgica que implican y las dificultades temporales que conllevan (en el SPLK, el donante de riñón debe tener total disponibilidad temporal a la espera de encontrar un injerto pancreático adecuado), aunque también han de ser tenidos en cuenta. La principal ventaja que suponen es las asociadas a una mejor calidad de injerto del donante vivo, y la mayor disponibilidad de donantes a nivel general. Se estima que dentro de los SPK realizados entre 1996 y 2005, sólo el 1,3% fueron SPLK y el 0,4% fueron SPK-LD. [14]

A continuación, se muestra una tabla resumen con la indicación, ventajas e inconvenientes de las principales modalidades de trasplante pancreático [5]:

Procedimiento	Simultáneo Riñón-Páncreas	Páncreas Solitario	Páncreas después de Riñón	Trasplante de Islotes
<b>Indicación</b>	<p>Diabetes insulino-dependiente (Tipo 1 o 2 con IMC &lt;30 kg/m<sup>2</sup>)</p> <p>IRC con FG &lt; 20 mL/min o pacientes en tratamiento con diálisis</p>	<p>Diabetes insulino-dependiente (Tipo 1 o 2 con IMC &lt;30 kg/m<sup>2</sup>)</p> <p>Complicaciones significativas de la enfermedad con FR normal o próximo a la normalidad</p>	<p>Diabetes insulino-dependiente (Tipo 1 o 2 con IMC &lt;30 kg/m<sup>2</sup>)</p> <p>Función estable del injerto renal</p>	<p>Diabetes insulino-dependiente (Tipo 1 o secundaria a resección pancreática / pancreatitis) con mal control metabólico</p>
<b>Beneficios</b>	<p>Independencia insulínica</p> <p>Buenos resultados en la función de ambos injertos</p>	<p>Independencia insulínica</p> <p>Cura de la hipoglucemia (inducida por tratamiento con insulina exógena)</p>	<p>Independencia insulínica</p> <p>Reducción del tiempo en diálisis</p> <p>Mejor calidad del injerto renal (especialmente si procede de donante vivo)</p>	<p>Cura de la hipoglucemia (inducida por tratamiento con insulina exógena)</p> <p>Menos invasivo</p>
<b>Riesgos</b>	<p>Morbimortalidad operatoria</p> <p>Si el pierde el injerto pancreático durante el primer año, los resultados del injerto renal también empeoran respecto al trasplante renal único</p>	<p>Riesgo de fallo del injerto</p> <p>Mayor morbilidad</p>	<p>Dos intervenciones quirúrgicas en lugar de una</p> <p>Peores resultados en cuanto a supervivencia del injerto pancreático</p>	<p>Menos probable conseguir independencia insulínica</p> <p>Suele necesitarse más de una infusión</p>

## Beneficios sobre la Morbimortalidad

Como ya se ha comentado, el trasplante de páncreas es una alternativa terapéutica importante para el paciente diabético. Los datos procedentes del registro internacional de trasplante de páncreas estiman la **supervivencia** de los pacientes sometidos a este procedimiento en la actualidad del **96% el primer año y 80% 5 años después del trasplante**. La supervivencia global es equiparable en las distintas modalidades (SPK, PTA, PAK). **La supervivencia del injerto** sin embargo, sí que difiere en función del tipo de trasplante, siendo **superior en los trasplantes de páncreas-riñón simultáneos**. Teniendo en cuenta que el paciente en el cual se plantea este procedimiento es de base complicado (estadio avanzado, comorbilidades) es importante señalar que el trasplante de páncreas supone un aumento de la supervivencia del paciente en comparación con aquellos que permanecen en la lista de espera sin ser trasplantados. También se objetiva un aumento de la supervivencia en aquellos pacientes sometidos a un SPK con respecto a aquellos que fueron subsidiarios de un trasplante renal aislado, como resultado de la mejora en el control metabólico. [8;15;16]

El trasplante pancreático permite restaurar la glucemia y respuesta bifásica de la insulina tras la estimulación con glucosa. Se obtiene una **normalización de la hemoglobina glicosilada en semanas o meses tras la cirugía**. Esta normalización tiene una serie de efectos sobre los órganos diana de la enfermedad, que han de ser tenidos en cuenta a la hora de considerar el trasplante como medida terapéutica. Más importante aún es considerar el grado de progresión de la enfermedad en cada paciente, ya que de ello dependerá en gran medida la reversibilidad del daño en estos órganos y el beneficio real del trasplante.

La **nefropatía diabética** es uno de los factores más determinantes en el pronóstico y curso de la enfermedad. En el trasplante de páncreas, la utilización de fármacos nefrotóxicos para lograr la inmunosupresión ha de ser tenida en cuenta, especialmente en aquellos pacientes que sólo vayan a ser trasplantados de páncreas, en los cuales puede precipitarse la necesidad de iniciar tratamiento sustitutivo renal. Sin embargo, estudios sugieren que el trasplante de páncreas implica una mejora de la función renal a largo plazo, y en los SPK evita la recidiva de la enfermedad sobre el injerto renal.

La evidencia sobre la mejora de la **neuropatía diabética** tras el trasplante de páncreas es por el contrario limitada. Está descrita la recuperación de la conducción sensitivomotora post-trasplante, si bien serían necesarios más estudios al respecto. De igual manera, se ha relacionado el trasplante de páncreas con un efecto beneficioso sobre la **retinopatía diabética**, manifiesta en forma de reducción de la incidencia de retinopatía proliferativa y necesidad de tratamiento con fotocoagulación en los receptores, pero se precisan estudios que arrojen mayor evidencia al respecto.

El trasplante de páncreas sí tiene un efecto positivo reconocido sobre la **función cardíaca**. Se ha observado una mejoría precoz en la función ventricular y un efecto positivo de la disfunción endotelial, minimizando la progresión de la aterosclerosis y reduciendo la incidencia de muerte por estos motivos, si bien

parte de estos resultados podrían deberse a un estricto proceso de selección de los pacientes trasplantados y el beneficio aportado por el trasplante renal acompañante. La influencia del trasplante de páncreas sobre la evolución de la enfermedad vascular asintomática está aún por dilucidar. [3;6]

Por último, pero no por ello menos importante, el trasplante de páncreas supone una **mejora de la calidad de vida** para los pacientes que lo reciben. Aunque a corto plazo los receptores tienen que enfrentarse a la recuperación de la intervención y en muchos casos afrontar alguna complicación postoperatoria, las dificultades iniciales son compensadas por los beneficios que a largo plazo supone el trasplante. Esta ganancia en la calidad de vida es especialmente notoria en aquellos pacientes que se someten a un SPK. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los pacientes trasplantados requieren tratamiento inmunosupresor permanente y se someten a controles médicos frecuentes, por lo que es conveniente que cuenten con un buen apoyo psicológico familiar/institucional. [17]

### Técnica Quirúrgica

La técnica quirúrgica del trasplante de páncreas es **relativamente homogénea** mundialmente. En la mayor parte de los casos se trasplanta la glándula completa unida a un segmento de duodeno del donante. El trasplante de un segmento pancreático es la única opción válida en el caso de donante vivo. **Generalmente, el páncreas se anastomosa a la arteria ilíaca común del donante y el drenaje venoso se realiza a través de la vena ilíaca común.** En una minoría de los casos, el páncreas trasplantado se anastomosa al sistema venoso portal.

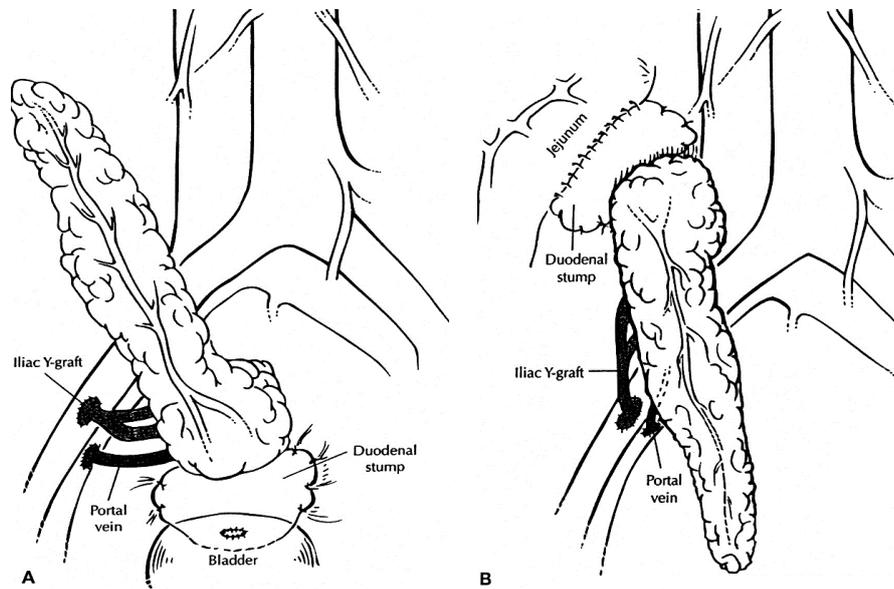
El drenaje venoso sistémico se asocia a hiperinsulinismo, aunque los niveles de glucemia sean comparables con ambas técnicas. El drenaje venoso portal es más fisiológico, con niveles de insulina más bajos y con las posibles ventajas de un mejor control metabólico. El hiperinsulinismo periférico se ha asociado con arteriosclerosis, y el hipoinsulinismo portal con trastornos de las lipoproteínas. A pesar de esto, no se ha demostrado que el drenaje venoso sistémico conlleve un mayor riesgo vascular en dichos pacientes ni ofrezca mejores resultados.

Para el manejo de la **secreción exocrina** del injerto pancreático existen igualmente dos alternativas, el **drenaje vesical y el drenaje entérico**. El drenaje vesical mejoró la técnica quirúrgica y disminuyó en gran medida el índice de complicaciones graves postrasplante. Se considera una técnica segura para el drenaje de las secreciones pancreáticas e inicialmente supuso la mayor parte de los procedimientos (en 1995 más del 90% de los trasplantes realizados). Sin embargo, existen complicaciones metabólicas y urinarias asociadas que han hecho que el **drenaje entérico** se imponga como **técnica de elección**.

En el caso del drenaje vesical, la pérdida de secreciones duodenales y pancreáticas permanente lleva a una disminución del bicarbonato y a la aparición trastornos hidroelectrolíticos, con resultado de acidosis metabólica crónica y deshidratación, pudiendo llegar a requerir en casos graves asistencia médica para reposición de fluidos y bicarbonato. Las complicaciones urológicas son

relativamente frecuentes, derivadas de la activación de enzimas pancreáticos, que provocan una irritación constante sobre el epitelio transicional. Están incluidas las cistitis y uretritis químicas, infecciones, hematuria, cálculos vesicales, y episodios recurrentes de pancreatitis, relacionados con la existencia de reflujo. La principal ventaja que supone es la monitorización del injerto a través de la cuantificación de la amilasa en orina, posibilitando una detección más precoz de rechazo y otras complicaciones.

El drenaje entérico, más fisiológico, cobró importancia con el avance en la técnica quirúrgica y en la actualidad es la técnica de referencia (aunque algunos centros sigan prefiriendo el drenaje vesical). Las mejoras en la profilaxis antibiótica y técnica radiológica han hecho que los resultados del trasplante sean equiparables en ambos casos. [3;6;18]



Esquemas ilustrativos de trasplante de páncreas con drenaje vesical (A) y yeyunal (B). [19]

## Terapia Inmunosupresora

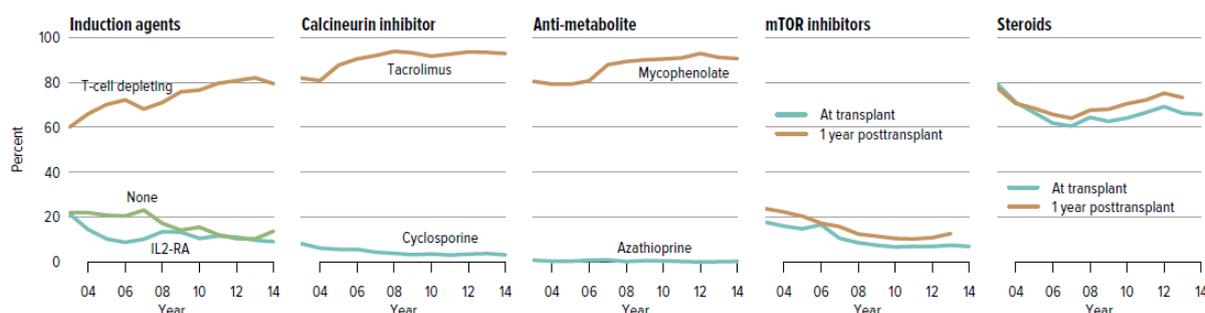
La terapia inmunosupresora en el trasplante de páncreas es similar a la aplicada en otros trasplantes de órgano sólido. En la mayor parte de los casos se utiliza una terapia de **inducción** durante los primeros tres meses, en los cuales el riesgo de rechazo es mayor. Este período de inducción se sigue de una fase de **mantenimiento** que generalmente se realiza con un inhibidor de la calcineurina y un agente antiproliferativo que bloquean la activación y expansión de los linfocitos T. Adicionalmente, algunos centros están utilizando inhibidores de mTOR en sus pautas de mantenimiento. La inmunosupresión con esteroides se realiza en más del 60% de los pacientes, si bien recientes estudios apoyan la utilización de combinaciones libres de esteroides.

La terapia de inducción se realiza con globulina antitimocítica, alemtuzumab o basiliximab. Un reciente estudio que comparaba los resultados de la inducción con globulina antitimocítica y alemtuzumab arrojaba resultados similares en

cuanto a supervivencia del injerto y el receptor, con una menor tasa de rechazo y complicaciones infecciosas en el grupo de alemtuzumab. [20]

La terapia de mantenimiento más comúnmente utilizada es la combinación de tacrolimus y micofenolato de mofetilo (MMF). El uso prolongado de inhibidores de la calcineurina (tacrolimus, ciclosporina) se asocia con mayor riesgo de daño renal, tanto en el injerto en el SPK como en riñón nativo en el caso del PTA. También se ha relacionado el uso de estos agentes con toxicidad directa sobre las células  $\beta$  pancreáticas y una mayor intolerancia a la glucosa. El uso de belatacept o inhibidores de la mTOR podría suponer una mejora en el control de estos efectos adversos, si bien son necesarios estudios que aporten una mayor evidencia al respecto.

A pesar de la existencia de varios estudios que comparan la eficacia de los distintos fármacos, no existe evidencia suficiente que apoye la superioridad de una pauta concreta sobre las demás. La utilización de la terapia de inducción y mantenimiento con tacrolimus + MMF +/- esteroides ha supuesto una gran mejoría en el pronóstico del trasplante de páncreas, si bien estudios con otras opciones farmacológicas y mayor tamaño muestral son necesarios para una optimización del tratamiento. [5;6;21]



Tendencias sobre inmunosupresión en trasplante de páncreas [22]: nótese el uso de tacrolimus y micofenolato como principal pauta de mantenimiento. Los inhibidores de mTOR no se usan tan frecuentemente y el uso de esteroides se ha estabilizado tras una reducción (2004) de su uso.

## Complicaciones

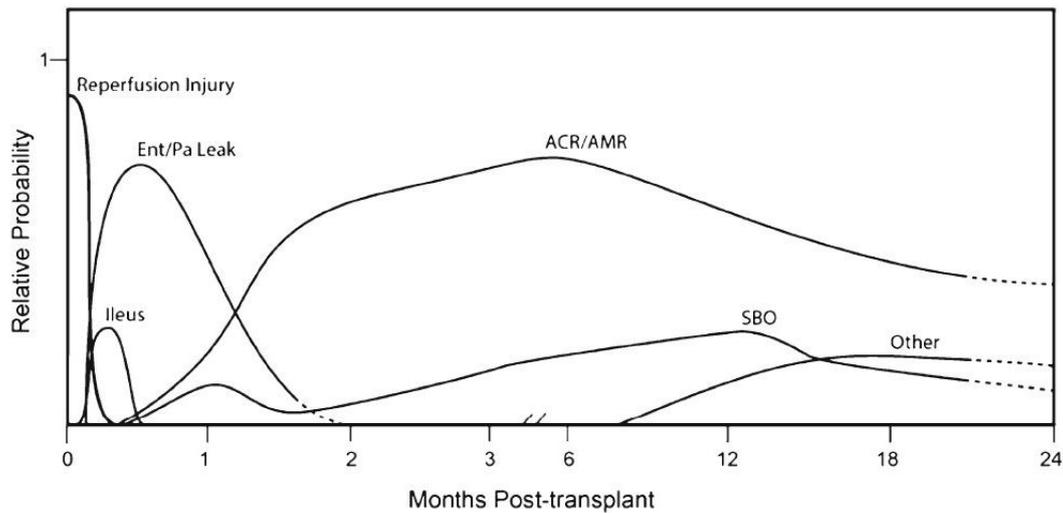
Las complicaciones del trasplante de páncreas se producen por múltiples mecanismos. Por un lado, tenemos las complicaciones derivadas de la cirugía o **complicaciones técnicas**, que suelen producirse de manera aguda tras el trasplante (predominan durante los 3 primeros meses). Por otro lado están las complicaciones derivadas del **rechazo** del injerto, que se clasifican de manera temporal en hiperagudo, agudo y crónico. La terapia inmunosupresora, utilizada para prevenir el rechazo, hace que el paciente tenga además un riesgo aumentado de **infecciones** (máximo durante los seis primeros meses, en los que la inmunosupresión es más intensa) y **tumores** en comparación con pacientes no trasplantados.

Si se compara con otros trasplantes de órgano sólido, el trasplante de páncreas se asocia con el mayor índice de complicaciones, a expensas de un elevado riesgo quirúrgico y mayores complicaciones técnicas. Este hecho se debe a sus

características anatómicas, composición (fundamentalmente grasa), secreción exocrina y su bajo flujo sanguíneo. Esto hace que las tasas de relaparotomía postrasplante sean elevadas, empobreciendo el pronóstico y elevando el riesgo de complicaciones graves. [23;24]

- La **trombosis del injerto pancreático** (venosa en el 60% de los casos y arterial en el 40%) es la complicación quirúrgica más frecuente y la principal causa de pérdida del injerto no inmunológica (casi siempre irreversible). En el postoperatorio inmediato, la causa de trombosis es multifactorial, pero más allá de las dos semanas la inflamación y rechazo agudo se relacionan con la aparición de este cuadro. Para su prevención se utiliza anticoagulación en la mayor parte de los centros. [25] [26]
- Tras la trombosis del injerto, la **pancreatitis** del injerto es la segunda complicación no inmunológica más frecuente. Una inflamación fisiológica de la víscera trasplantada ocurre en el 100% de los casos en respuesta a la isquemia reperusión, generalmente de manera autolimitada (hasta 72 h postrasplante). Sin embargo, en el 35-38% de los casos, aparecerá una pancreatitis clínica evidente en el transcurso de los primeros tres meses, asociada a pérdida del injerto en el 78-91%. Dentro de la etiopatogenia de la pancreatitis del injerto esta puede producirse espontáneamente (por factores del donante-receptor, infecciones o como forma de rechazo) o como consecuencia de una complicación quirúrgica (estenosis del conducto de Wirsung, fístulas, etc.). [27]
- Otras complicaciones técnicas que se asocian con la pérdida del injerto son las **infecciones intraabdominales, las fístulas y la hemorragia**. Las infecciones intraabdominales postrasplante conllevan no sólo un mayor riesgo de pérdida de injerto, sino también una mayor mortalidad. La mayoría de las infecciones se presentan durante el primer mes postrasplante, correspondiendo en el 50% de los casos a un absceso (clínica de molestias abdominales, fiebre, leucocitosis, sepsis) y en el otro 50% a un cuadro de peritonitis.
- La **hemorragia** es causa de relaparotomía entre el 4,1 y el 8% de los enfermos trasplantados. La hemorragia precoz procede habitualmente de las anastomosis vasculares o los propios vasos del injerto. La forma de prevenir estas hemorragias es ligar meticulosamente los vasos del injerto. También pueden producirse tardíamente sobre todo por la rotura de aneurismas o pseudoaneurismas arteriales.

El **rechazo** es la causa más frecuente de pérdida del injerto pancreático, y su patogenia no difiere del resto de órganos sólidos. La forma de presentación más frecuente es la elevación de las enzimas pancreáticas, si bien ninguna prueba de imagen ni analítica es diagnóstica, siendo la biopsia la que da el diagnóstico definitivo. Existen tres tipos de rechazo; el hiperagudo (evitable con las pruebas cruzadas antes del trasplante), el agudo (que a su vez se divide en rechazo humoral y celular) y el rechazo crónico.



Esquema con la relación temporal entre la elevación de las enzimas pancreáticas y la etiología [28]. Las complicaciones quirúrgicas típicamente se presentan en el período postoperatorio, mientras que el rechazo (ACR/AMR) aparece después. Aunque la trombosis del injerto puede manifestarse en forma de elevación de las enzimas pancreáticas esta suele ser discreta, y el primer síntoma de sospecha suele ser la aparición de dolor. *Abreviaturas: ACR/AMR acute celular rejection/ antibody mediated rejection, Ent/Pa leak enteric or pancreatic lead, SBO small bowel obstruction.*

El **rechazo agudo** predomina el primer año tras el trasplante aunque puede aparecer en cualquier momento. Existen dos formas, el celular y el humoral (descrito más recientemente) y también aparecen formas mixtas. El diagnóstico precoz es necesario para establecer un tratamiento oportuno que minimice las pérdidas del injerto. La biopsia puede realizarse por cirugía laparoscópica, o por vía percutánea bajo control ecográfico (más frecuente por el menor riesgo que asocia). La histología se valora por una escala (*Banff Grading Schema*), que valora el grado de inflamación y 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.

Mientras la mayor parte de rechazos agudos se manifiesta en forma de elevación de las enzimas pancreáticas, no es raro encontrar pacientes con **rechazo crónico** y niveles normales de las mismas (probablemente por la reducción progresiva del parénquima funcional). La presentación clínica suele consistir en la pérdida progresiva de la habilidad de mantener la homeostasis de la glucosa en sangre. El rechazo crónico está definido morfológicamente por la presencia de fibrosis y atrofia acinar, que es proporcional al grado de fibrosis. De acuerdo al porcentaje de fibrosis en la biopsia el rechazo crónico se puede clasificar en leve, moderado y severo. [28-30]

## Selección del Donante y Receptor del Trasplante de Páncreas

La minuciosa selección del donante y receptor ha sido una de las claves para conseguir una mejora en los resultados del trasplante pancreático. Sin embargo, la falta de unos criterios estandarizados para valorar la calidad de los órganos y los pobres resultados iniciales pudieron contribuir al menor desarrollo de esta técnica en comparación con otros trasplantes como son riñón, hígado o pulmón.

A pesar de que algunos centros de EE.UU. realizan trasplante de páncreas segmentario procedente de donante vivo, en la mayor parte de los casos el trasplante de páncreas procede de cadáver, bien por muerte encefálica o cardíaca, cuya utilización está aumentando en los últimos años. [6]

Los criterios generales de selección del **donante** de páncreas, las contraindicaciones y los factores de riesgo son por lo general más estrictos que en el resto de trasplantes de órgano sólido. Frecuentemente, la inspección de la glándula por el cirujano es útil para descartar páncreas con infiltración grasa excesiva o fibrosis. A continuación se exponen los criterios de selección del donante del documento de consenso sobre trasplante de páncreas e islotes de la ONT: [9]

1. Edad donante entre 10-45 años. Donantes de otras edades precisarán valoración individual. Se considerarán tanto las condiciones de mantenimiento como la causa de la muerte.
2. Sin antecedentes personales o familiares de diabetes. (Algunos grupos no aceptan páncreas de donantes con antecedentes familiares –padres, tíos, hermanos– de diabetes mellitus tipo 1).
3. No trauma pancreático.
4. No antecedentes de pancreatitis aguda o crónica.
5. No antecedente de etilismo crónico.
6. No historia reciente de abuso de drogas.
7. No cirugía pancreática ni esplenectomía previa.
8. Serología negativa para: VIH, VHB y VHC.
9. Estabilidad hemodinámica.
10. Peso mayor de 30 kg y ausencia de obesidad severa (> 150 % del peso ideal o IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>).
11. Ausencia de enfermedad infecciosa o tumoral transmisible.

Además, se consideran criterios que **contraindican** la donación el trauma pancreático, pancreatitis activa o crónica, hipotensión prolongada o hipoxemia con evidencia de daño funcional de otros órganos, arteriosclerosis severa, infiltración grasa severa del páncreas, edema pancreático que no responda a la infusión de albúmina y manitol o la hipernatremia mantenida superior a 160 mEq/L (este último como criterio de valoración individual).

En cuanto a la selección del **receptor**, es tanto o más importante que la selección del donante [31]. Factores como el sexo femenino, la raza negra o la obesidad se han asociado con resultados más pobres [31-34]. Los criterios de inclusión recomendados por la ONT son aquellos descritos en cada una de las modalidades de trasplante, si bien ha de tenerse en cuenta que las lesiones secundarias de la diabetes son progresivas y cuando alcanzan un determinado

nivel irreversibles, por lo que el objetivo fundamental será realizar el trasplante en aquellos pacientes que poseen lesiones reversibles.

La decisión de realizar trasplante de páncreas aislado depende de la función renal. El punto de corte en pacientes subsidiarios de trasplante de páncreas aislado es el aclaramiento de creatinina  $> 60$  mL/min. Por el contrario, serán candidatos a trasplante simultáneo de riñón y páncreas aquellos cuyo aclaramiento es  $< 30$  mL/min. Resulta más compleja esta decisión en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 mL/min, ya que en estos pacientes la realización del trasplante aislado de páncreas supone el uso de fármacos nefrotóxicos que pueden acelerar la progresión hacia insuficiencia renal grave.

Las **contraindicaciones** del trasplante son similares a las de otros órganos sólidos: infección activa focal o generalizada, infecciones crónicas, enfermedad neuro-psiquiátrica grave no controlada, enfermedad neoplásica hace menos de 5 años (con algunas excepciones como el carcinoma basal cutáneo), edad superior a 60 años, cardiopatía severa que contraindique el propio acto quirúrgico, cualquier tipo de insuficiencia orgánica no renal que suponga alto riesgo quirúrgico (salvo que se realice antes el trasplante de estos órganos), abuso de drogas o alcohol y por razones puramente técnicas debido a aterosclerosis generalizada de arterias ilíacas o de la aorta.

Los **protocolos de evaluación preoperatoria** de los candidatos presentan escasas variaciones entre los diferentes grupos de trasplante. Debe realizarse una historia clínica detallada y examen físico, valoración oftalmológica, neurológica, vascular periférica (pulsos de MMII, eco-Doppler, TAC helicoidal aorto-ilíaco para evaluar placas de ateroma), urológica (cistouretrografía y cistomanometría cuando se hace derivación vesical), digestiva (radiografía simple de abdomen, sigmoidoscopia en mayores de 50 años de edad), ginecológica (mamografía y citología vaginal) en mujeres mayores de 35 años.

La valoración cardiológica incluye Rx de tórax, ECG, ecocardiografía y prueba de esfuerzo con Talio. La coronariografía se realiza en caso de sospecha de cardiopatía: edad mayor de 45 años, prueba de esfuerzo patológica, diabetes de más de 25 años de evolución, fumador importante, HTA de larga duración, enfermedad cerebrovascular o vascular periférica. No obstante, una historia de infarto miocárdico, angioplastia o bypass arterial coronario, no constituyen contraindicaciones absolutas para realizar el trasplante pancreático, si mantienen una reserva funcional aceptable.

La función endocrina pancreática se estudia mediante la determinación basal y post-estímulo de la glucemia y el péptido C, hemoglobina glicosilada, Ac anti-isletos y Ac anti-insulina. El protocolo pretrasplante se completa con la realización de análisis sistemáticos de sangre y orina, serología viral, cultivos y estudio de histocompatibilidad.

## Historia y Definición del PDRI

La importancia de una rigurosa selección de los donantes del trasplante de páncreas ha sido ya comentada. En 2010 Wiseman et al. [1] publicaron un artículo en el que analizaban los motivos por los cuales potenciales donantes (que sí cumplieron requisitos para la donación de otros órganos) habían sido rechazados. Para ello, estos donantes fueron comparados con donantes cuyos páncreas habían sido aceptados y trasplantados con éxito. A pesar de existir diferencias apreciables entre ambos grupos en cuanto a factores de riesgo sociales y médicos, muchos de los donantes aceptados también presentaron dichos factores, y no existió una diferencia estadística significativa en cuanto a la supervivencia del injerto pancreático entre los donantes portadores de estos factores y los libres de ellos. Evidenciaban así la necesidad de estandarizar esta decisión y señalaban la existencia de un grupo de potenciales donantes que estaba siendo inutilizado y que podría implicar una reducción del tiempo en las listas de espera y por tanto una mejora en el pronóstico. [35]

El primer índice de riesgo del donante de páncreas fue diseñado en 2008 por M.T. Vinkers et al. [36;37]. El P-PASS o *Pre-Procurement Pancreas Suitability Score* estaba definido por 9 parámetros clínicos que se habían obtenido tras el estudio de los 3.180 donantes durante los años 2002-2005 en el área del Eurotransplant, que incluye ocho países centroeuropeos. Sin embargo, estudios posteriores no pudieron establecer una relación estadísticamente significativa entre el valor del P-PASS y los resultados del trasplante, por lo que este índice no es utilizado en la actualidad. [38;39]

En 2010, Axelrod et al. desarrollaron el **PDRI o “Pancreas Donor Risk Index”**, **una agrupación de variables que permiten estimar el riesgo de fallo del injerto durante el primer año en función de las características del donante**. Similares índices habían sido ya diseñados y aceptados para el trasplante de riñón (KDRI) e hígado (LDRI). A partir de un análisis retrospectivo de las características de los donantes de páncreas entre los años 2000 y 2006, elaboraron un índice que incluía 10 variables del donante (las que mostraron asociación estadística) y una del injerto (el tiempo de isquemia). Los factores incluidos en el PDRI fueron el sexo, edad, raza, el IMC, la altura, la causa de la muerte, donante en asistolia y una Cr sérica > 2,5 mg/dL.

El donante de referencia descrito por este índice es aquel con un PDRI = 1.0 y es por definición un hombre, de 28 años de edad, no negro, no asiático, con un IMC de 24 kg/m<sup>2</sup>, altura de 173 cm, cuya causa de muerte no es ictus/accidente cerebrovascular, que es un donante de muerte cerebral y cuya creatinina sérica es menor de 2,5 mg/dL. Cambios en las características del donante hacen que el riesgo se modifique a través de factores conversores incluidos en la ecuación del PDRI.

***p*PDRI** =  $\exp(-0.13792 \times I [Female\ Donor]) - 0.034455 \times I [Donor\ Age < 20] \times [Donor\ Age - 20] + 0.026149 \times [Donor\ Age - 28] + 0.19490 \times I [Donor\ Creatinine > 2.5] + 0.23951 \times I [Donor\ Black\ Race] + 0.15711 \times I [Donor\ Asian\ Race] - 0.000986347 \times [Donor\ BMI - 24] + 0.033274 \times I [Donor\ BMI > 25] \times [Donor\ BMI - 25] - 0.006073879 \times (Donor\ Height - 173) + 0.21018 \times I [Donor\ COD\ CVA] - 0.28137 \times I [Donor\ COD\ CVA\ for\ PAK\ txp] + 0.014678 \times I [Preservation\ Time - 12] + 0.33172 \times I [DCD])$

Características del donante	Donante de referencia	Cambio en las características del donante	DRI
<b>Sexo</b>	Hombre	Mujer	0.87
<b>Edad</b>	28	45	1.56
<b>Raza negra</b>	No	Sí	1.27
<b>Raza asiática</b>	No	Sí	1.17
<b>IMC</b>	24	30	1.17
<b>Altura en cm</b>	173	190	0.9
<b>Muerte por ictus/ACVA</b>	No	Sí	1.23
<b>Muerte por ictus/ACVA en PAK</b>	No	Sí	0.93
<b>Tiempo de preservación</b>	12	20	1.13
<b>Donante en asistolia</b>	No	Sí	1.39
<b>Cr &gt; 2.5</b>	No	Sí	1.22

Además, en este estudio se demostraban una vez más los mejores resultados obtenidos con el SPK frente al trasplante de páncreas solitario o diferido. Utilizando donantes de buena calidad, con PDRI correspondientes a 1.57-2.11, la supervivencia del injerto tras un año fue del 83% para el SPK mientras que fue del 77% para el PAK o PTA.

De los factores incluidos dentro del PDRI, la edad, el IMC y la donación en asistolia se señalaron como los factores más influyentes en el cálculo.

- **Edad:** numerosos estudios habían señalado previamente la asociación entre el uso de donantes de páncreas > 50 años y una menor supervivencia del injerto. Una revisión de la SRTP realizada sobre los años 200-2003 informaba de que los trasplantes de donantes > 50 años tenían una supervivencia del injerto al año del 76% en comparación con el 86% de donantes más jóvenes, y a los tres años estas diferencias eran aún más acusadas, con un 56% de supervivencia en el grupo de donantes > 50 y un 78% con donantes < 50 años. Menos descrita en la literatura ha sido utilización de sujetos en edad pediátrica como donantes. Es cierto que los pacientes en edad pediátrica poseen un volumen glandular reducido y la técnica quirúrgica puede implicar una dificultad asociada, pero estudios revelan que no existen diferencias en cuanto a supervivencia global a 10 años y que la supervivencia del injerto es incluso mayor si se compara con donantes de 18-45 años de edad. [40]

- **IMC:** la obesidad es un factor de riesgo para la donación de órganos en general, pero el alto contenido graso pancreático lo hace especialmente susceptible a esta condición, aumentando la probabilidad de daño isquemia-reperfusión, infecciones intraabdominales y la pérdida temprana del injerto. Además, la obesidad también se relaciona con un peor funcionamiento del injerto a largo plazo y un menor mantenimiento de la independencia insulínica. Por el contrario, donantes con un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> resultan aptos para el trasplante de islotes, ya que la masa de islotes aislada por glándula es mayor. [41]
- **Donante en asistolia:** históricamente los páncreas trasplantados procedentes de donantes en asistolia constituían una minoría (<0,1% hasta 2003). Al igual que sucedió con otros órganos, debido a la menor disponibilidad de donantes con muerte encefálica y una creciente demanda, el uso de donantes a corazón parado aumentó en este campo. Estudios previos sugerían que no existían diferencias en cuanto a la supervivencia del injerto a uno, tres y cinco años entre los donantes de muerte cerebral y cardíaca, si bien Axelrod et al. evidenciaron diferencias significativas y así se ve reflejado en el PDRI. [1;42]

## Planteamiento del problema

Como ya se ha comentado previamente, la evolución del trasplante de páncreas ha sido tórpida en comparación con otros órganos. A pesar de la mejora de los resultados en términos de supervivencia global y del injerto, el número de trasplantes se ha reducido en la mayor parte de los países en los cuales se realiza [43]. Este descenso es multifactorial, si bien un factor implicado es el empeoramiento de la calidad de los donantes en países desarrollados. [44]

El aumento de la esperanza de vida y la reducción del número de accidentes (laborales, de tráfico) hacen que los donantes sean cada vez mayores, con mayor tendencia a la diabetes, obesidad y otros problemas que influyen en la calidad del injerto. Estos factores tienen importancia pronóstica en todos los tipos de trasplante, si bien el trasplante pancreático, por sus peculiaridades anatómicas y la dificultad técnica que entraña se ha visto especialmente influido por este hecho.

Por otro lado, los malos resultados iniciales han hecho que los profesionales sean especialmente exigentes y conservadores con este procedimiento, y se considera que podría existir una cohorte de donantes que son rechazados por “mala calidad”, teniendo en ocasiones características equiparables a donantes cuyos órganos han sido trasplantados exitosamente. [35;40;45]

Este empeoramiento en la calidad de los donantes, sumado al posible desaprovechamiento de órganos válidos, hacen necesario el estudio minucioso de los factores del donante que influyen en el pronóstico del trasplante de páncreas. Para ello, se debe seguir trabajando en la definición de índices pronósticos así como su aplicabilidad a las distintas poblaciones en las cuales se está desarrollando esta opción terapéutica. [18]

## 2. ANÁLISIS DE LA SERIE DEL HUMV

Se revisaron los datos de todos los pacientes trasplantados hasta la fecha en el HUMV (49 SPK, 10 PTA). De los 59, 14 fueron excluidos por falta de datos de sus donantes o seguimiento. Los 14 pacientes excluidos se correspondieron con aquellos trasplantados entre los años 1990 y 1994, por lo que en el análisis se incluyó a todos los pacientes trasplantados a partir del año 2006 (año en el cual se reinició el programa de trasplante de páncreas en nuestro centro).

### Análisis descriptivo: donantes y PDRI

La media del PDRI en nuestra muestra fue 1,495, con una desviación típica 0,518 (valor máximo PDRI = 2,59, valor mínimo PDRI = 0,78). La mediana del PDRI fue 1,509 y el límite inferior del quintil de máximo riesgo 1,94 (utilizados como puntos de corte en análisis posteriores). La mediana para el grupo SPK fue de 1,45124 y para el grupo de PTA 1,92787. La media del PDRI en las dos modalidades fue 1,41754 en el trasplante combinado y 1,76442, si bien no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0,61$ ). [Tabla 1]

[Tabla 1]: Media, Rango, Mediana y Desviación típica del PDRI Total y según el tipo de trasplante.

Modalidad de Trasplante	Rango	Media PDRI	N	Desv. típ.	Mediana
PTA	0,785-2,555	1,76442	10	,710173	1,92787
SPK	0,782-2,590	1,41754	35	,431079	1,45124
Total	0,782-2,590	<b>1,49462</b>	45	,517713	<b>1,50867</b>

Los datos de los donantes necesarios para el cálculo del PDRI (sexo, edad, raza, IMC, peso, altura, causa de la muerte, Cr sérica, tiempo de isquemia y tipo de trasplante) de los pacientes incluidos en la serie se describen a continuación [Tabla 2] y [Tabla 3]. Los donantes de nuestra muestra fueron 53,5% varones y 46,6% mujeres. La edad media fue de  $34,76 \pm 9,97$  a. Sólo un donante era de raza no caucásica (asiática). El IMC medio fue de  $23,56 \pm 2,91$  kg/m<sup>2</sup> con un peso medio de 69 kg y una altura de 171 cm. La creatinina sérica media de los donantes era de  $0,894 (\pm 0,468)$  mg/dL. El 60% de los donantes habían fallecido a causa de ACVA, incluyendo el 40% restante otras causas como traumatismo craneoencefálico, anoxia cerebral o tumor del SNC. Sólo un donante en nuestra muestra había fallecido a causa de muerte cardíaca (donante tipo III de Maastricht). Ningún órgano presentó un tiempo de isquemia > 12 horas.

[Tabla 2]: Resumen características de los donantes de la serie

Sexo	H/M (53,3%/46,6%)
Edad media (años)	$34,77 \pm 9,971$
Raza	Blanca/Negra/Asiática (97,78%/0%/2,22%)
Peso (Kg)	$69 \pm 11$
Altura (cm)	$171 \pm 10$
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$23,562 \pm 2,910$
Causa de la muerte	ACVA/otras (60%/40%)
Tiempo de isquemia (h)	< 12 / > 12 (100%/0%)
Modalidad de trasplante	SPK/PTA (77,78%/22,22%)
PDRI	$1,495 \pm 0,5177$

[Tabla 3]: Datos sobre los donantes de nuestra serie y PDRI correspondiente.

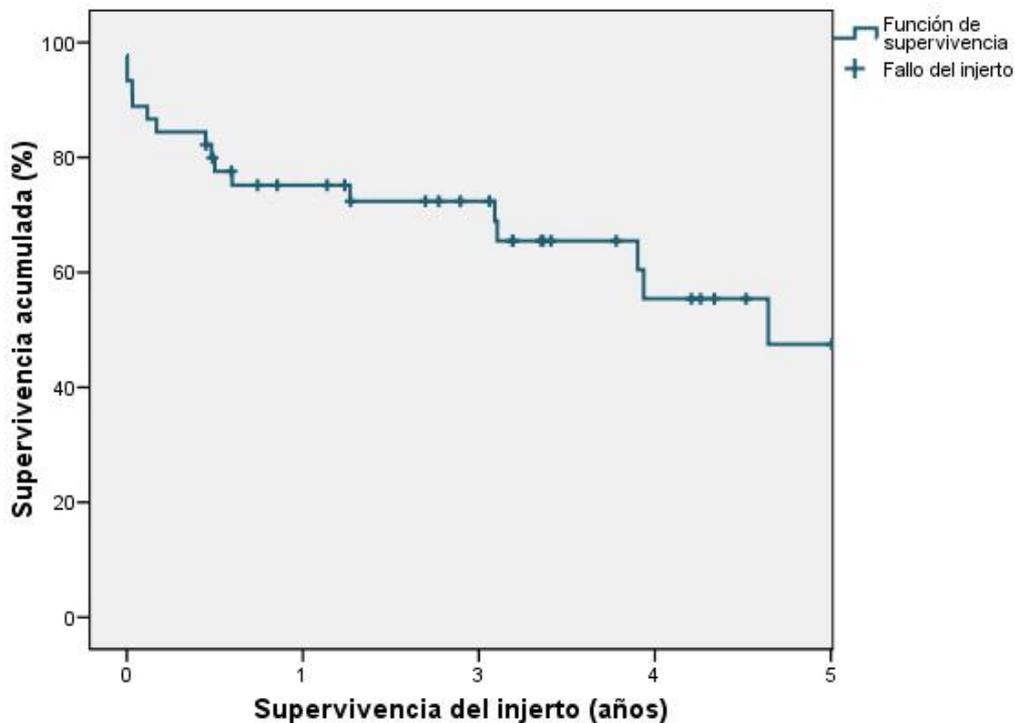
	Sexo	Edad (años)	Raza negra	Raza asiática	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Peso (Kg)	Altura (cm)	Causa muerte	Cr (mg/dL)	T > 12 h	Tipo	PDRI
1	Varón	36	No	No	17,53	60	185	Asistolia Controlada	0,64	No	SPK	<b>1,61</b>
2	Mujer	39	No	No	22,31	60	164	ACVA	0,80	No	SPK	<b>1,52</b>
3	Mujer	37	No	No	24,22	70	170	ACVA	0,70	No	SPK	<b>1,38</b>
4	Varón	17	No	No	28,08	85	174	TCE	2,90	No	SPK	<b>1,11</b>
5	Mujer	32	No	No	19,05	50	162	Tumor SNC	0,60	No	SPK	<b>1,04</b>
6	Varón	23	No	No	25,76	78	174	Anoxia SNC	0,60	No	SPK	<b>0,89</b>
7	Varón	42	No	No	23,41	75	179	ACVA	0,80	No	SPK	<b>1,72</b>
8	Mujer	48	No	No	19,84	56	168	ACVA	0,47	No	SPK	<b>1,88</b>
9	Varón	41	No	No	21,22	65	175	ACVA	0,60	No	SPK	<b>1,72</b>
10	Varón	35	No	No	24,22	70	170	ACVA	0,80	No	SPK	<b>1,51</b>
11	Mujer	41	No	No	24,97	60	155	ACVA	0,53	No	SPK	<b>1,68</b>
12	Varón	35	No	No	23,67	75	178	TCE	0,90	No	SPK	<b>1,17</b>
13	Varón	18	No	No	18,72	62	182	TCE	1,34	No	SPK	<b>0,79</b>
14	Varón	26	No	No	21,22	65	175	TCE	1,01	No	SPK	<b>0,94</b>
15	Mujer	38	No	No	25,10	70	167	ACVA	0,83	No	SPK	<b>1,45</b>
16	Varón	45	No	No	24,22	70	170	ACVA	0,53	No	SPK	<b>1,96</b>
17	Varón	43	No	No	26,87	90	183	TCE	0,47	No	SPK	<b>1,48</b>
18	Mujer	45	No	Sí	28,89	65	150	ACVA	0,59	No	SPK	<b>2,56</b>
19	Mujer	47	No	No	24,22	70	170	ACVA	0,48	No	SPK	<b>1,80</b>
20	Varón	42	No	No	27,76	85	175	Anoxia SNC	1,90	No	SPK	<b>1,56</b>
21	Mujer	24	No	No	20,20	55	165	ACVA	0,60	No	SPK	<b>1,02</b>
22	Mujer	49	No	No	24,44	55	150	ACVA	0,66	No	SPK	<b>2,14</b>
23	Varón	31	No	No	25,66	85	182	TCE	2,00	No	SPK	<b>1,05</b>
24	Mujer	36	No	No	22,04	60	165	ACVA	0,47	No	SPK	<b>1,39</b>
25	Mujer	46	No	No	23,88	65	165	ACVA	0,80	No	SPK	<b>1,81</b>
26	Varón	21	No	No	19,59	60	175	TCE	0,97	No	SPK	<b>0,83</b>
27	Mujer	35	No	No	24,09	68	168	ACVA	0,40	No	SPK	<b>1,33</b>
28	Varón	27	No	No	26,30	90	185	ACVA	1,18	No	SPK	<b>1,16</b>
29	Varón	34	No	No	25,47	78	175	ACVA	0,90	No	SPK	<b>1,45</b>
30	Mujer	15	No	No	21,64	50	152	TCE	1,00	No	SPK	<b>0,84</b>
31	Varón	45	No	No	27,78	90	180	ACVA	1,00	No	SPK	<b>2,02</b>
32	Varón	39	No	No	30,07	90	173	TCE	1,00	No	SPK	<b>1,57</b>
33	Mujer	43	No	No	22,49	65	170	ACVA	0,70	No	SPK	<b>1,62</b>
34	Varón	20	No	No	24,22	70	170	TCE	1,60	No	SPK	<b>0,83</b>
35	Varón	23	No	No	19,62	65	182	TCE	0,90	No	SPK	<b>0,83</b>
36	Mujer	44	No	No	24,22	70	170	ACVA	0,61	No	PTA	<b>2,20</b>
37	Mujer	40	No	No	27,34	70	160	ACVA	0,92	No	PTA	<b>2,27</b>
38	Mujer	30	No	No	22,03	55	158	ACVA	0,48	No	PTA	<b>1,65</b>
39	Mujer	46	No	No	21,48	55	160	ACVA	0,56	No	PTA	<b>2,47</b>
40	Varón	24	No	No	24,69	80	180	TCE	1,00	No	PTA	<b>0,86</b>
41	Mujer	49	No	No	23,88	65	165	ACVA	0,82	No	PTA	<b>2,59</b>
42	Varón	17	No	No	19,20	65	184	TCE	1,20	No	PTA	<b>0,78</b>
43	Varón	30	No	No	23,15	75	180	ACVA	0,87	No	PTA	<b>1,65</b>
44	Mujer	42	No	No	20,81	50	155	ACVA	0,80	No	PTA	<b>2,30</b>
45	Varón	24	No	No	24,69	80	180	TCE	1,30	No	PTA	<b>0,86</b>

## Supervivencia del Injerto

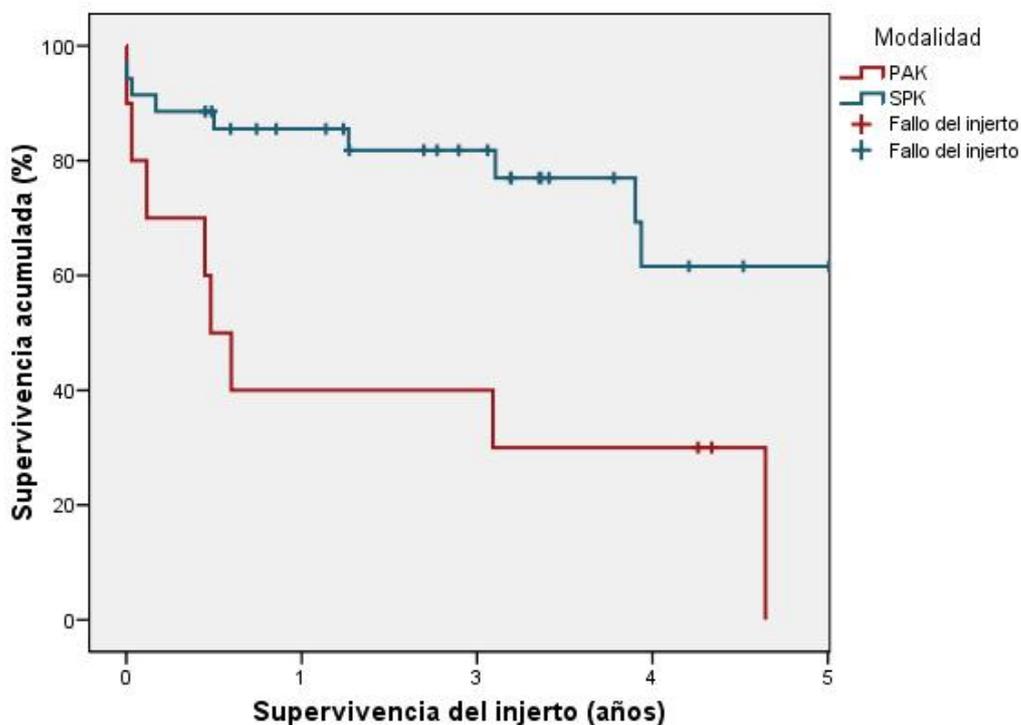
El análisis de supervivencia [figura 1] mostró una supervivencia media del injerto pancreático del 75,2% (0,065), 65,5% (0,077) y 47,5% (0,108) a 1, 3 y 5 años. Se comparó la supervivencia de ambos tipos de trasplante (SPK, PTA) y se evidenció una mayor supervivencia del injerto en el trasplante páncreas-riñón simultáneo (SPK= 2.111,6 días, PTA= 734,9 días, significación estadística  $p=0,003$ ) [figura 2].

El análisis de supervivencia y test de Log-Rank no mostró diferencias estadísticamente significativas en relación con el aumento del PDRI. Se compararon los casos con  $PDRI > o <$  que la mediana obtenida en nuestro grupo ( $PDRI = 1,51$ ), aquellos con  $PDRI > o <$  que el límite inferior del quintil superior de nuestra serie ( $PDRI = 1,94$ ) y aquellos con  $PDRI > o <$  que el límite inferior del quintil de máximo riesgo publicado en el artículo de Axelrod et al [1] ( $PDRI = 2,12$ ). El análisis se realizó con el total de casos y estratificando según el tipo de trasplante (PTA, SPK). En ninguno de los análisis se logró una significación estadística, tal y como se muestra en las siguientes figuras [figura 3], [figura 4] y [figura 5].

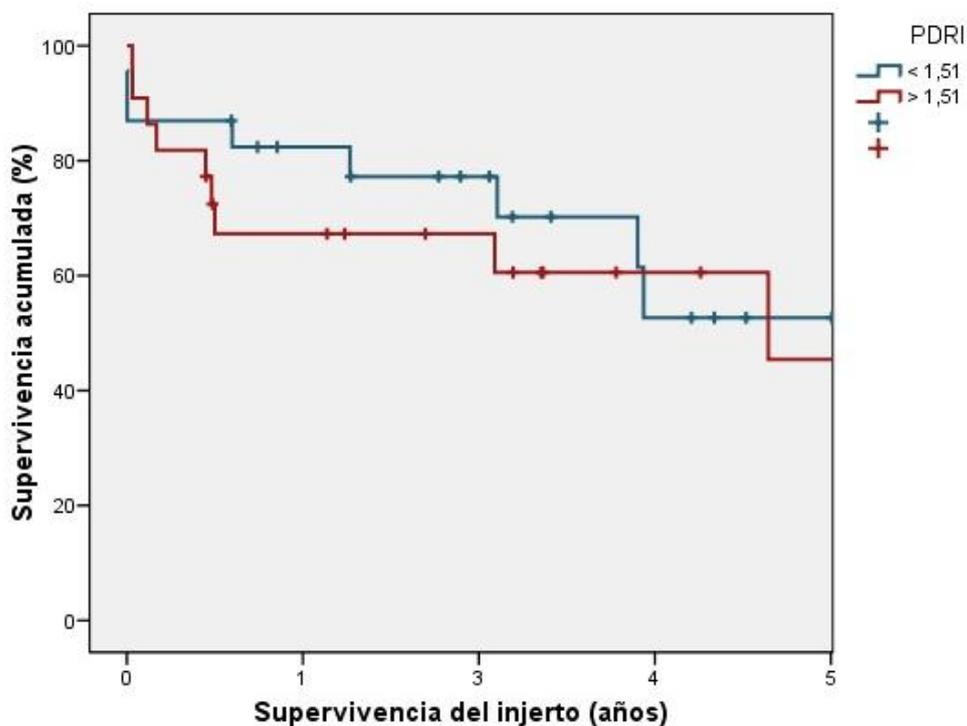
Se aplicó el mismo procedimiento estratificando según el tipo de trasplante, utilizando como puntos de corte  $PDRI = 1,51$  y  $PDRI = 2,12$ . Los resultados de la  $p$  para la diferencia de supervivencia fueron los siguientes: grupo SPK, punto de corte  $PDRI 1,51$  (mediana)  $p= 0,714$ ; punto de corte  $PDRI 2,12$   $p= 0,456$ . Grupo PTA, punto de corte  $PDRI 1,51$   $p= 0,972$ ; punto de corte  $PDRI 2,12$   $p= 0,549$ . [figura 6], [figura 7], [figura 8] y [figura 9].



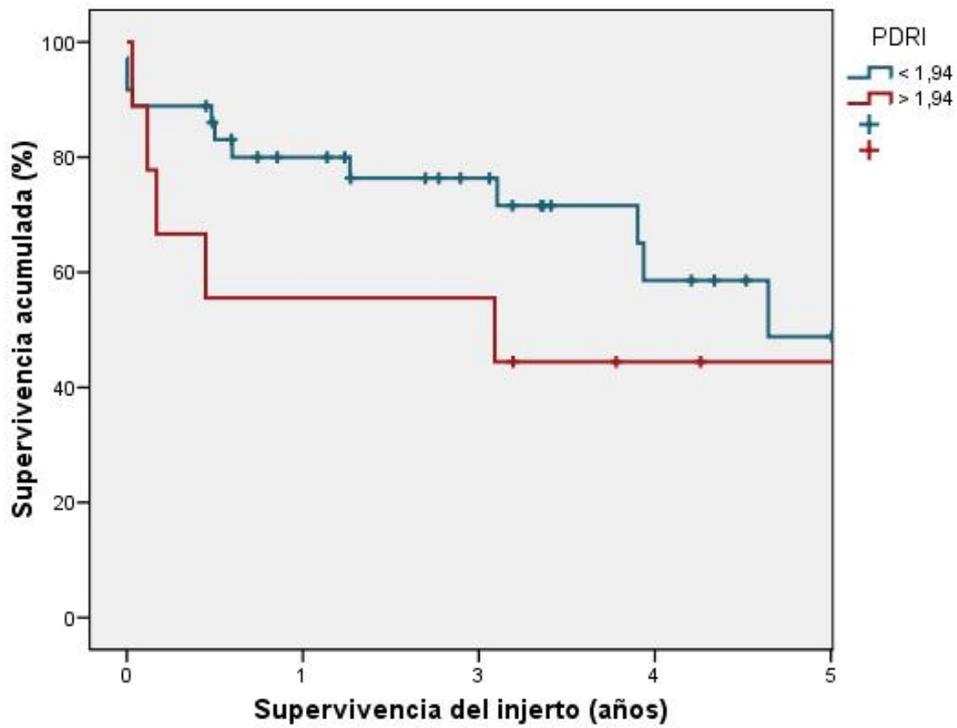
[Figura 1] Supervivencia global del injerto pancreático de la serie



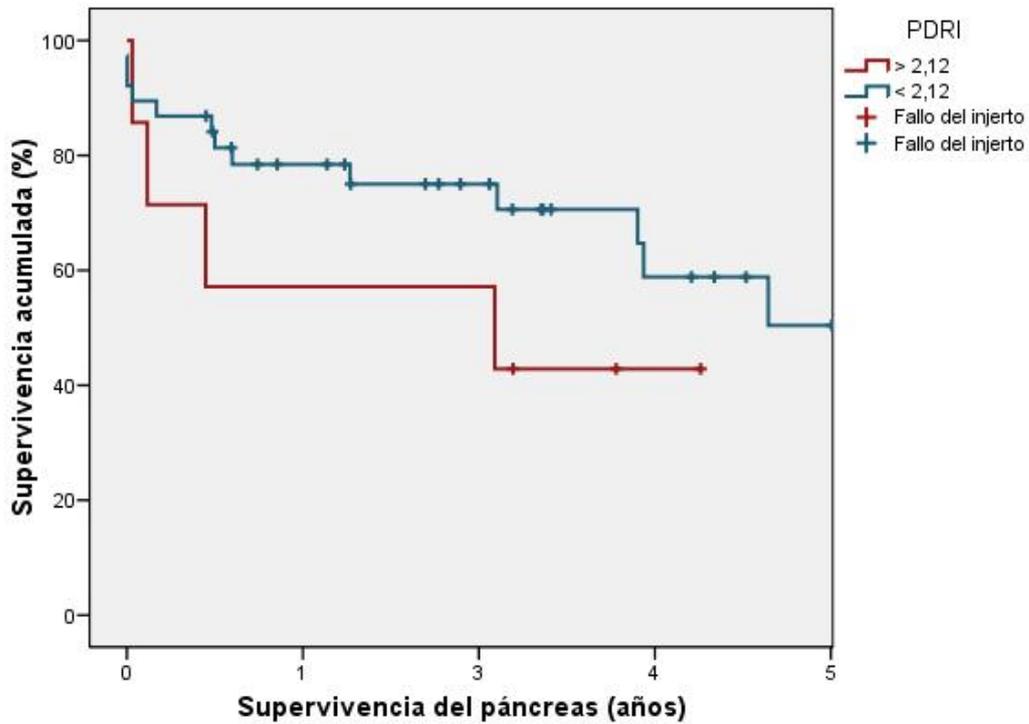
[Figura 2] Función de supervivencia comparando las dos modalidades de trasplante (SPK vs. PAK) ( $p = 0,003$ )



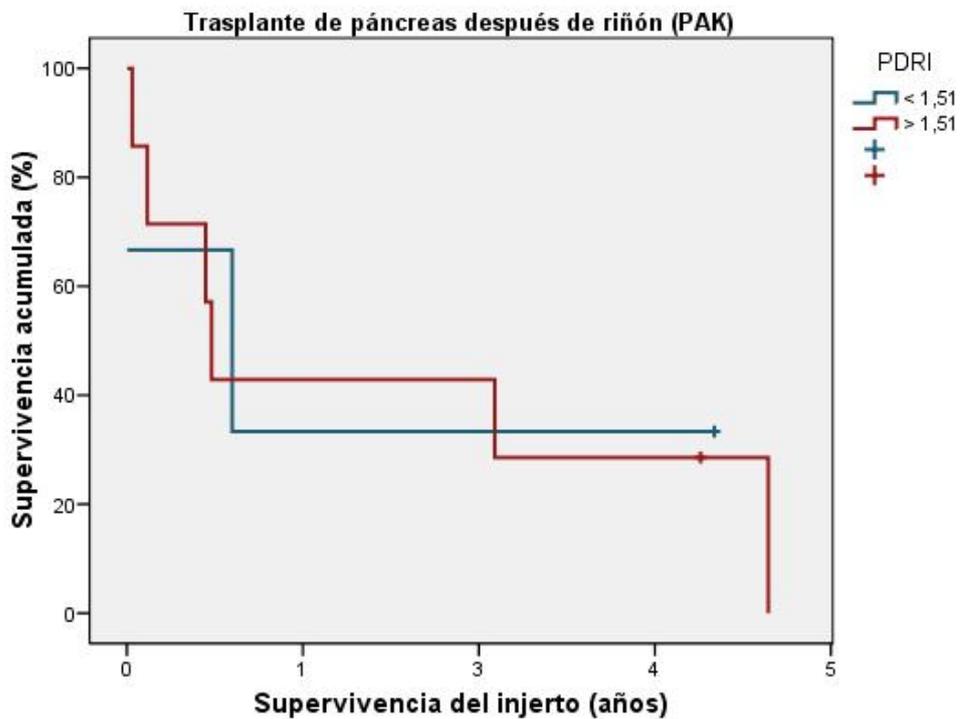
[Figura 3] Función de supervivencia comparando los trasplantes en función de PDRI  $> o <$  mediana PDRI=1,51 ( $p = 0,609$ )



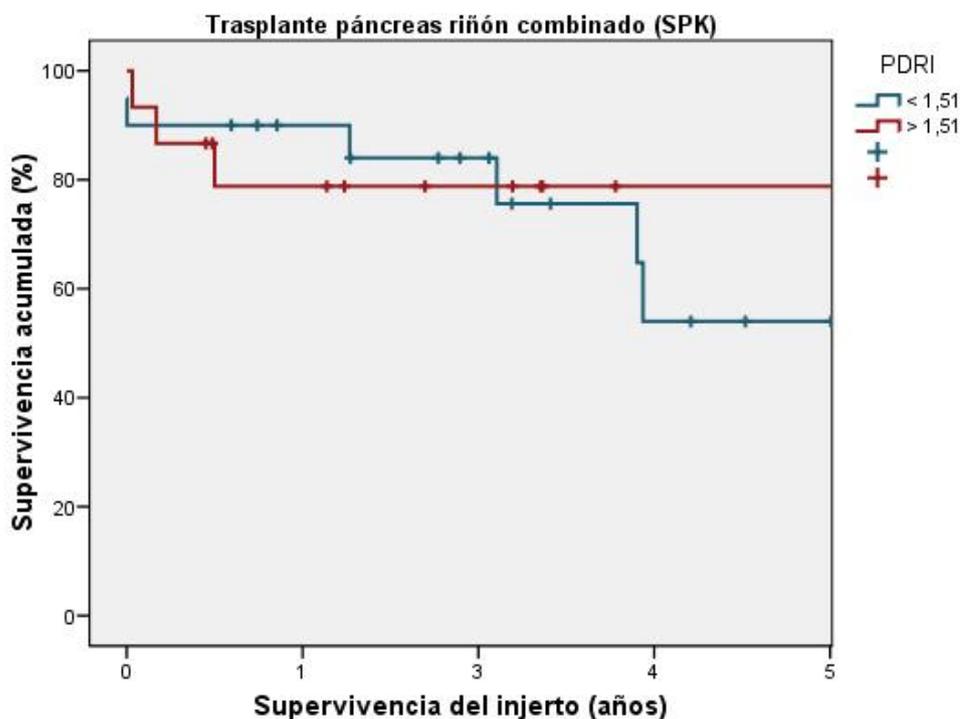
[Figura 4] Función de supervivencia comparando los trasplantes en función de PDR  $>$  o  $<$  límite inferior del quintil superior de la muestra PDR=1,941 ( $p = 0,226$ )



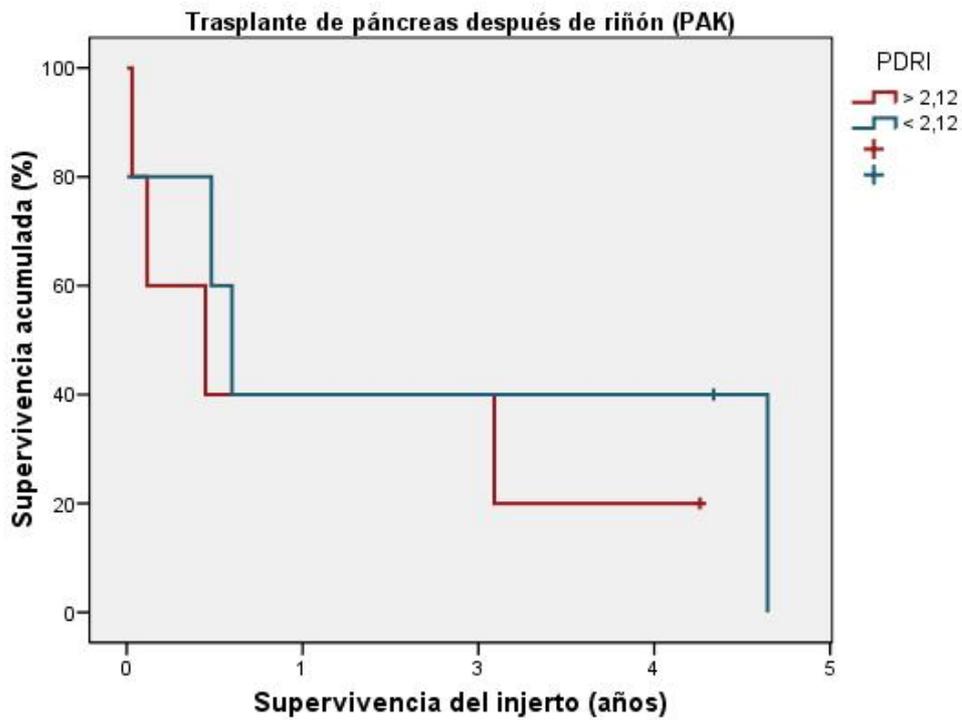
[Figura 5] Función de supervivencia comparando los trasplantes en función de PDR  $>$  o  $<$  2,12 ( $p = 0,189$ )



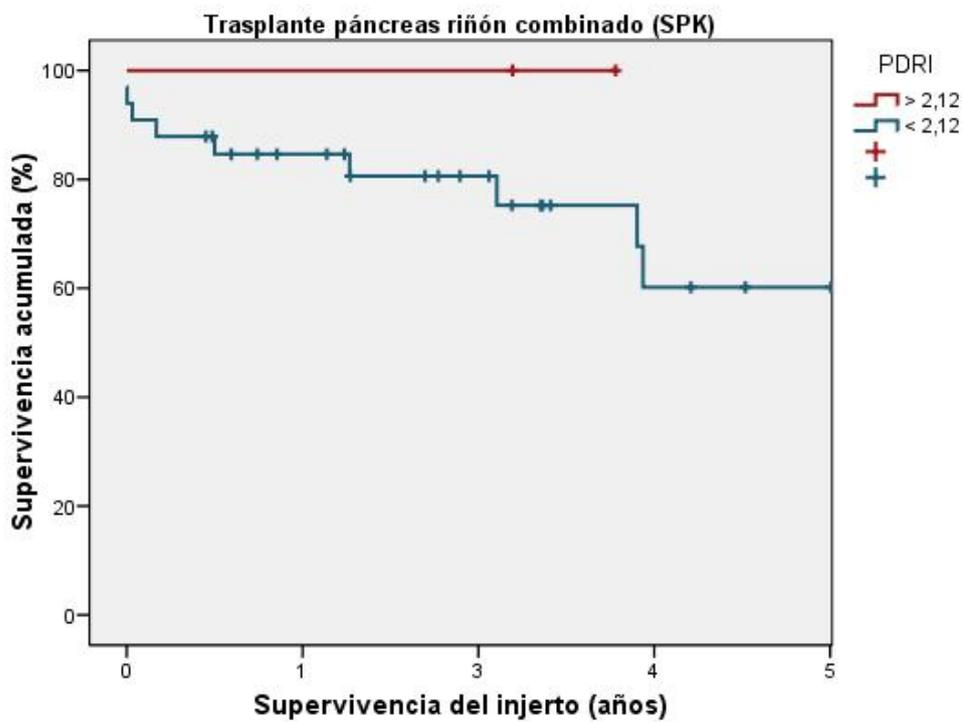
[Figura 6] Función de supervivencia comparando trasplantes páncreas después de riñón en función de PDRÍ > o < 1,51 ( $p = 0,972$ )



[Figura 7] Función de supervivencia comparando trasplantes páncreas riñón combinado en función de PDRÍ > o < 1,51 ( $p = 0,714$ )



[Figura 8] Función de supervivencia comparando trasplantes páncreas después de riñón en función de su PDRI es  $>$  o  $<$  2,12 ( $p = 0,549$ )



[Figura 9] Función de supervivencia comparando trasplantes páncreas riñón combinado en función de PDRI  $>$  o  $<$  2,12 ( $p = 0,456$ )

## Evaluación de las pérdidas precoces (1<sup>er</sup> mes y 1<sup>er</sup> año)

Se analizó el impacto del PDRI sobre la pérdida precoz del páncreas al primer mes y primer año postrasplante. Se utilizaron los dos puntos de corte ya comentados: PDRI 1,51 y PDRI 2,12. El primer mes hubo un número total de pérdidas de 5 injertos (11,11%) y durante el primer año se perdieron un total de 10 (24,39%), excluyendo en este segundo punto a 4 pacientes cuyo trasplante no había cumplido un año la fecha del análisis. A continuación se muestran las tablas con la aparición de complicaciones en relación al PDRI. [Tablas 4,5,6 y 7]

[Tabla 4]: Complicaciones al primer mes con PDRI > o < que 1,51

		Pérdidas 1 <sup>er</sup> mes (sí/no)		Total
		No	Sí	No
Valor PDRI	< 1,51	20	3	23
	> 1,51	20	2	22
Total		40	5	45
p para la diferencia de complicaciones el 1 <sup>er</sup> mes y PDRI > o < que la mediana <b>p=0,673</b>				

[Tabla 5]: Complicaciones al primer mes con PDRI > o < que 2,12

		Pérdidas 1 <sup>er</sup> mes (sí/no)		Total
		No	Sí	No
Valor PDRI	< 2,12	34	4	38
	> 2,12	6	1	7
Total		40	5	45
p para la diferencia de complicaciones el 1 <sup>er</sup> mes y PDRI > o < que la mediana <b>p=0,771</b>				

[Tabla 6]: Complicaciones al primer año con PDRI > o < que 1,51

		Pérdidas 1 <sup>er</sup> año (sí/no)			Total
		Casos no evaluados	No	Sí	
Valor PDRI	< 1,51	2	18	3	23
	> 1,51	2	13	7	22
Total		4	31	10	45
p para la diferencia de complicaciones el 1 <sup>er</sup> año y PDRI > o < que la mediana <b>p=0,303</b>					

[Tabla 7]: Complicaciones al primer mes con PDRI > o < que 2,12

		Pérdidas año 365 d (sí/no)			Total
		Casos no evaluados	No	Si	
Valor PDRI	< 2,12	4	27	7	38
	> 2,12	0	4	3	7
Total		4	31	10	45
p para la diferencia de complicaciones el 1 <sup>er</sup> año y PDRI > o < que 2,12 <b>p=0,288</b>					

## Evaluación de complicaciones

### Primer ingreso (días)

El **primer ingreso** –en el cual el paciente es sometido al trasplante- tuvo una duración media en nuestra muestra de  $35,38 \pm 25,4$  días. El tiempo de ingreso en aquellos pacientes cuyo PDRI fue inferior a la mediana fue de  $30,83 \pm 21,5$  días. Los pacientes cuyo PDRI superaba la mediana presentaron un tiempo medio del primer ingreso de  $40,14 \pm 28,7$  días, si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos valores ( $p=0,223$ ). [Tabla 8]

[Tabla 8]: Duración primer ingreso en pacientes con PDRI > o < que la mediana de la serie

	Grupos	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Duración 1er ingreso (días)	PDRI < 1,51	23	30,83	21,498	4,483
	PDRI > 1,51	22	40,14	28,658	6,110

La comparación del número de días del primer ingreso en función del PDRI > o < que 2,12 mostró los siguientes resultados: PDRI < 2,12 tiempo medio primer ingreso =  $34,89 \pm 22,23$ ; PDRI > 2,12,  $38,29 \pm 37,3$  días ( $p= 0,746$ ). [Tabla 9]

[Tabla 9]: Duración primer ingreso en pacientes con PDRI > o < 2,12

	Grupos	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Duración 1er ingreso (días)	PDRI < 2,12	38	34,84	23,232	3,769
	PDRI > 2,12	7	38,29	37,304	14,100

### Ingresos primer año (días)

Los pacientes permanecieron ingresados una media de  $55,18 (\pm 36,53)$  días a lo largo del primer año. El valor máximo fue de 200 días, y el mínimo fue de 15 días. El tiempo de ingreso medio en los receptores con PDRI < que la mediana fue de  $52,57$  días ( $\pm 42,14$ ). El tiempo medio en aquellos cuyo PDRI > 1,51 fue  $57,91 \pm 6,4$  días ( $p=0,629$ ). [Tabla 10]

[Tabla 10]: Días de ingreso durante el primer año en pacientes con PDRI > o < que la mediana

	Grupos	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Días ingreso (1er año)	PDRI < 1,51	23	52,57	42,147	8,788
	PDRI > 1,51	22	57,91	30,324	6,465

La prueba T para comparar el tiempo de ingreso durante el primer año en aquellos pacientes cuyo PDRI era > o < que 2,12 no mostró significación estadística ( $p=0,998$ ). Las medias de ambos grupos con su desviación estándar fueron las siguientes: PDRI < 2,12=  $55,18 \pm 37,37$ , PDRI > 2,12 =  $55,14 \pm 34,3$  días. [Tabla 11]

[Tabla 11]: Días de ingreso durante el primer año en pacientes con PDRI > o < 2,12

	Grupos	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Días ingreso (1 <sup>er</sup> año)	PDRI > 2,12	7	55,14	34,280	12,957
	PDRI < 2,12	38	55,18	37,366	6,062

### Aparición de complicaciones (sí/no)

Tal y como se describe en el apartado material y métodos, se definieron tres variables para valorar la aparición de complicaciones a lo largo del primer año (complicación moderada-grave, complicación vascular moderada-grave, complicación vascular leve).

Del total de 45 pacientes estudiados, 17 (37,8 %) presentaron al menos una complicación moderada-grave a lo largo del primer año post-trasplante. Respecto a las complicaciones vasculares, un 11,1% (5 pacientes) de los pacientes experimentó alguna complicación vascular moderada/grave y un 8,9% de los pacientes una complicación vascular leve (4 pacientes).

A continuación se muestran dos tablas resumen con la aparición de complicaciones en los distintos grupos así como el valor de la p para la comparación de las mismas [tabla 12] y [tabla 13].

[Tabla 12]: Aparición de complicaciones en función de PDRI > o < que la mediana de la serie

	PDRI < 1,51		PDRI > 1,51		Valor p para la diferencia
	Sí	No	Sí	No	
<b>Complicación moderada-severa</b>	10	13	7	15	0,420
<b>Complicación vascular mod-severa</b>	3	20	2	20	0,673
<b>Complicación Vascular leve</b>	3	20	1	21	0,306

[Tabla 13]: Aparición de complicaciones en función de PDRI > o < 2,12

	PDRI < 2,12		PDRI > 2,12		Valor p para la diferencia
	Sí	No	Sí	No	
<b>Complicación moderada-severa</b>	16	22	1	6	0,163
<b>Complicación vascular mod-severa</b>	5	33	0	7	0,309
<b>Complicación Vascular leve</b>	4	34	0	7	0,306

## Evaluación de la función

### Valores analíticos al año

El estado funcional de los injertos y su relación con el PDRI se evaluó a través de los cuatro parámetros analíticos comentados en material y métodos (glucosa basal, HbA1c, insulina y péptido C). Se excluyó de esta parte del estudio a los receptores cuyo injerto no era funcionante al año del trasplante y aquellos cuyo trasplante fue realizado hace menos de un año desde el análisis n=31.

La glucosa basal media fue de  $83,10 \pm 12,3$  mg/dL. Los valores medios en función del PDRI > o < que 1,51 y 2,12 se presentan a continuación, así como el valor de p para la diferencia de medias [Tabla 14] y [tabla 15].

La HbA1c media en la muestra fue de  $5,37 \pm 0,5$  %. Los valores medios en función del PDRI > o < que 1,51 y 2,12 con su p correspondiente se aparecen en [Tabla 16] y [tabla 17].

Niveles de insulina basal al año del trasplante  $m= 13,62 \pm 8,2$   $\mu$ U/mL. Los valores medios en función del PDRI se representan en [Tabla 18] y [tabla 19]. Pépido C medio  $2,77 \pm 1,19$  ng/mL, representado en forma desglosada en [Tabla 20] y [tabla 21].

[Tabla 14]: Glucosa basal al año en relación con PDRI > o < que 1

PDRI	N	Glucosa basal mg/dL	Desviación típ.	Error típ. de la media	Valor p para la diferencia de medias
< 1,51	18	82,33	14,564	3,433	0,69
> 1,51	13	84,15	8,552	2,372	

[Tabla 15]: Glucosa basal al año en relación con PDRI > o < que 2,12

PDRI	N	Glucosa basal mg/dL	Desviación típ.	Error típ. de la media	Valor p para la diferencia de medias
< 2,12	27	82,41	12,870	2,477	0,425
> 2,12	4	87,75	5,852	2,926	

[Tabla 16]: HbA1c al año en relación con PDRI > o < que 1,51

PDRI	N	HbA1c %	Desviación típ.	Error típ. de la media	Valor p para la diferencia de medias
< 1,51	18	5,356	,4902	,1155	0,813
> 1,51	13	5,400	,5431	,1506	

[Tabla 17]: HbA1c al año en relación con PDRI > o < que 2,12

PDRI	N	HbA1c %	Desviación típ.	Error típ. de la media	Valor p para la diferencia de medias
< 2,12	27	5,326	,4408	,0848	0,170
> 2,12	4	5,700	,8367	,4183	

[Tabla 18]: Niveles insulina al año en relación con PDRI > o < que 1,51

PDRI	N	Insulina $\mu$ U/mL	Desviación típ.	Error típ. de la media	Valor p para la diferencia de medias
< 1,51	18	16,09	9,069	2,138	0,46
> 1,51	13	10,19	5,457	1,514	

[Tabla 19]: Niveles insulina al año en relación con PDRI > o < que 2,12

PDRI	N	Insulina $\mu$ U/mL	Desviación típ.	Error típ. de la media	Valor p para la diferencia de medias
< 2,12	27	14,64	8,212	1,580	0,70
> 2,12	4	6,70	3,881	1,940	

[Tabla 20]: Niveles de péptido C al año en relación con PDRI > o < que 1,51

PDRI	N	Péptido C ng/mL	Desviación típ.	Error típ. de la media	Valor p para la diferencia de medias
< 1,51	17	2,96	1,169	,284	0,566
> 1,51	13	2,69	1,346	,373	

[Tabla 21]: Niveles péptido C al año en relación con PDRI > o < que 2,12

PDRI	N	Péptido C ng/mL	Desviación típ.	Error típ. de la media	Valor p para la diferencia de medias
< 2,12	26	2,82	1,110	,218	0,807
> 2,12	4	2,99	2,103	1,051	

## DISCUSIÓN

El objetivo principal de este trabajo era la **evaluación de la validez del PDRI** como predictor de complicaciones y supervivencia del trasplante de páncreas aplicado una población no estadounidense (donantes de páncreas en el **HUMV**).

El análisis mostró que los **donantes en nuestra serie** [tablas 2 y 3] eran en su mayoría donantes jóvenes, blancos, con un IMC adecuado, donantes de muerte cerebral y con un tiempo de isquemia inferior a las 12 horas, todas ellas **características favorables** para el trasplante de acuerdo con la literatura [40-42].

El valor medio del PDRI en nuestra muestra [tabla 1] está incluido dentro del quintil de riesgo intermedio publicado por Axelrod et al [1]. El límite inferior del quintil de PDRI mayor en nuestra serie se incluye sin embargo dentro del quintil 60-80 publicado en el artículo, por lo que se observa una **mejor calidad de los donantes en nuestra serie**, con un número reducido de donantes pertenecientes quintiles de mayor riesgo. Esto se justificaría por la ausencia de donantes no negros/asiáticos en nuestra muestra y la falta de órganos con un tiempo de isquemia inferior a las 12 horas en comparación con los donantes estadounidenses, además del cuidado del resto de parámetros (edad, IMC, causa de la muerte, etc.).

De acuerdo con lo descrito en la literatura [5;12], en nuestra serie se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia del injerto en función del tipo de trasplante, presentando los pacientes receptores de un trasplante de **páncreas-riñón simultáneo** una **mayor supervivencia** del injerto respecto a los pacientes receptores de un trasplante de páncreas después de riñón [figura 2], lo que apoyaría la superioridad de esta técnica en aquellos pacientes que sean subsidiarios a un trasplante de ambos órganos.

En nuestro estudio, el análisis de **supervivencia** y test de Log-Rank **no mostró diferencias** estadísticamente significativas en relación con el aumento del PDRI con ninguno de los puntos de corte definidos en material y métodos, por lo que no podemos asegurar la validez del PDRI como marcador pronóstico de la supervivencia del injerto pancreático en nuestro medio.

Sin embargo, en las gráficas de supervivencia en las cuales se analizan todos los pacientes (sin estratificar según el tipo de trasplante) se observa una **tendencia clara de los pacientes con PDRI menor a presentar mayores tasas de supervivencia del injerto**, especialmente si se compara aquellos pacientes con PDRI  $>$  o  $<$  que 2,12 [figuras 3, 4 y 5]. Estas diferencias no aparecen reflejadas en el análisis estratificado según el tipo de trasplante [figuras 6, 7, 8 y 9], lo que podría interpretarse como una pérdida de potencia estadística por el **reducido tamaño muestral** (SPK n= 35, PAK n=10).

Por lo tanto, no podemos concluir con este análisis si el PDRI no es válido como marcador pronóstico para nuestra serie o si la falta de casos ha hecho que la potencia de nuestro estudio sea insuficiente para demostrar diferencias significativas. De acuerdo con estudios similares realizados en otras poblaciones para validar este índice (fundamentalmente en Reino Unido), el PDRI sí que es

un buen marcador pronóstico para la supervivencia del injerto al año, lo que nos hace sospechar que la falta de significación estadística en nuestro estudio se debe a la falta de casos y no a la falta de poder predictor del propio PDRI. [18;46]

**Otro factor que podría ser responsable** de la falta de significación estadística en nuestro análisis (especialmente con los resultados obtenidos utilizando el punto de corte del PDRI = 1,51) **es la buena calidad de nuestros donantes de forma generalizada**. La mediana del PDRI en la serie (1,51), no deja de ser un valor arbitrario que depende de la propia serie, y si todos los donantes de la misma poseen características favorables para el trasplante, es lógico suponer que sea difícil encontrar diferencias significativas en cuanto a los resultados del mismo.

No se objetivó ninguna relación entre el PDRI y la presentación de **pérdidas precoces** (1<sup>er</sup> mes) del páncreas [tablas 4 y 5]. Tampoco pudieron demostrarse diferencias estadísticamente significativas entre el PDRI y las pérdidas durante el primer año [tablas 6 y 7], si bien a simple vista sí parece existir una mayor correlación entre el PDRI y las **pérdidas medio plazo**, tal y como lo definen Axelrod et al [1] en su artículo (PDRI como predictor del riesgo de pérdida al año del trasplante). En este sentido, parece que la calidad del donante podría tener más influencia en la aparición de complicaciones tales como el rechazo agudo (frecuente a lo largo del primer año de trasplante) que en las complicaciones más precoces del mismo (trombosis, pancreatitis), en las cuales podrían ser determinantes otros factores como la técnica quirúrgica o el manejo postoperatorio del receptor.

El número de **días de ingreso** (durante el primer ingreso tras el trasplante y a lo largo del primer año), se utilizó para evaluar si además de influir en la supervivencia del injerto, el PDRI podía ser marcador de la aparición de complicaciones que no produjesen la pérdida del páncreas trasplantado [Tablas 8, 9, 10 y 11]. No se observaron diferencias estadísticamente significativas a este respecto, si bien en todos los casos la media de días de ingreso fue superior en aquellos pacientes con PDRI mayor. La falta de significación estadística sumada al gran número de factores que influyen en la duración de un ingreso (criterio clínico, lugar de residencia del receptor, disponibilidad de camas, etc.), podrían informar de que no existe una asociación a este respecto.

Tal y como se ha descrito previamente, también se evaluó la aparición de **complicaciones no inmunológicas** del injerto en función del PDRI. La definición de estas complicaciones se describe de forma detallada en material y métodos. La aparición de complicaciones fue frecuente en nuestra serie. Del total de 45 pacientes estudiados, 17 (37,8 %) presentaron al menos una complicación moderada-grave a lo largo del primer año post-trasplante. Paradójicamente, se observaron más complicaciones en aquellos pacientes con PDRI menor [tablas 12 y 13] aunque los resultados no son estadísticamente significativos y podrían ser atribuidos al azar. Sin embargo, al igual que lo expuesto acerca del nº de días de ingreso el primer año, estos resultados también podrían indicar la utilidad del PDRI como marcador pronóstico a más largo plazo y su bajo poder predictor de las pérdidas precoces del injerto, muchas veces producidas por las complicaciones no inmunológicas recogidas en nuestro estudio.

El estudio de los **parámetros analíticos** como marcador del estado funcional del injerto y su relación con el PDRI tampoco arrojó resultados esclarecedores. El pequeño tamaño muestral (n=31 tras excluir los injertos no funcionantes al año del trasplante y los que todavía no habían cumplido un año la fecha del análisis) y la utilización de una determinación analítica aislada como variable dependiente podrían ser la causa de la falta de diferencias en el análisis. Las medias de los resultados analíticos en los grupos con PDRI menor fueron más favorables que las presentadas en los grupos con PDRI superior: presentaron una glucosa basal y una HbA1c menores, con unos niveles de insulina y péptido C mayores, tal y como se puede observar en [Tablas 14-21]. Sin embargo las diferencias fueron mínimas y perfectamente atribuibles al azar, por lo que no parece que el PDRI influya al menos de manera directa en este aspecto.

**Por lo tanto, la utilidad del PDRI como herramienta para decidir qué pacientes son aptos para la donación de páncreas en nuestra población no queda demostrada en el presente estudio.** De acuerdo con la literatura [1], [18;46], [36-43] y los resultados obtenidos, sí parece existir una clara relación entre la calidad del donante y el pronóstico del trasplante, tal y como cabría esperar. En nuestro análisis estadístico, no se hallaron relaciones significativas que apoyasen este hecho, si bien es cierto que mejores resultados se observaron siempre en los grupos con PDRI menor. Por lo tanto, la ausencia de significación pudo ser debida a una falta de potencia del estudio y no a la ausencia de relación entre el PDRI y las variables estudiadas. Por este motivo, sería interesante un análisis ampliado al respecto con un mayor tamaño muestral.

Así mismo, de los resultados de nuestro estudio podría obtenerse una segunda interpretación. **La calidad del donante de páncreas, si bien determinante en el pronóstico del trasplante, puede no ser tan importante en comparación con otros factores.** De esto se traduce que podría no ser necesaria una selección tan estricta del mismo. En el artículo publicado por Axelrod et al [1] se mostró una supervivencia media del injerto pancreático al año del 88% para el quintil de PDRI mínimo (PDRI 0,64-0,85) y del 77% para el quintil de PDRI de máximo riesgo (PDRI 2,12-2,86), por lo que grandes diferencias en la calidad del donante supusieron no tan grandes diferencias en cuanto a la supervivencia pancreática. En este sentido, el cuidado de otros factores como la técnica quirúrgica, la terapia inmunosupresora, la selección adecuada de los receptores o la reducción del tiempo de espera al mínimo posible podrían ser más importantes para predecir el devenir del trasplante. [31]

## CONCLUSIONES

- El trasplante de páncreas es un tratamiento importante a tener en cuenta en el paciente diabético.
- La modalidad páncreas-riñón simultáneo se asocia con una mayor supervivencia del injerto pancreático en nuestra serie, al igual que en la literatura.
- La calidad de los donantes de la serie HUMV parece ser superior comparada con otras series de mayor tamaño.
- En nuestra serie, no pudo demostrarse la utilidad del PDRI como predictor de complicaciones o supervivencia del injerto pancreático, si bien estos resultados podrían ser debidos al limitado tamaño muestral.
- Más estudios serían necesarios para conocer con certeza el peso de cada uno de los factores pronósticos en el trasplante de páncreas, incluyendo la calidad del donante medida a través del PDRI.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Axelrod DA, Sung RS, Meyer KH, Wolfe RA, Kaufman DB: Systematic evaluation of pancreas allograft quality, outcomes and geographic variation in utilization. *Am J Transplant* 2010;10:837-845.
- 2 Sutherland DE, Moudry KC: Pancreas Transplant Registry: history and analysis of cases 1966 to October 1986. *Pancreas* 1987;2:473-488.
- 3 Montiel MC, Pardo F, Rotellar F, Valenti V, Pastor C, Alvarez CJ: Pancreatic transplant. *An Sist Sanit Navar* 2006;29 Suppl 2:113-124.
- 4 Squifflet JP, Gruessner RW, Sutherland DE: The history of pancreas transplantation: past, present and future. *Acta Chir Belg* 2008;108:367-378.
- 5 Redfield RR, Scalea JR, Odorico JS: Simultaneous pancreas and kidney transplantation: current trends and future directions. *Curr Opin Organ Transplant* 2015;20:94-102.
- 6 Mittal S, Gough SC: Pancreas transplantation: a treatment option for people with diabetes. *Diabet Med* 2014;31:512-521.
- 7 Ministerio de Sanidad ONT: Balance de Actividad en Donación y Trasplante en 2015. Nota de Prensa 2016.
- 8 van DD, Worthington J, Mitu-Pretorian OM, Ghazanfar A, Forgacs B, Pararajasingam R, Campbell B, Parrott NR, Augustine T, Tavakoli A: Mortality in diabetes: pancreas transplantation is associated with significant survival benefit. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1315-1322.
- 9 Organización Nacional de Trasplantes: Documento de Consenso Sobre Trasplante de Páncreas e Islotes; 2005.
- 10 Niederhaus SV: Pancreas transplant alone. *Curr Opin Organ Transplant* 2015;20:115-120.
- 11 Stratta RJ, Farney AC, Orlando G, Farooq U, Al-Shraideh Y, Rogers J: Similar results with solitary pancreas transplantation compared with simultaneous pancreas-kidney transplantation in the new millennium. *Transplant Proc* 2014;46:1924-1927.
- 12 Fridell JA, Powelson JA: Pancreas after kidney transplantation: why is the most logical option the least popular? *Curr Opin Organ Transplant* 2015;20:108-114.
- 13 Salvadori M, Bertoni E: What's new in clinical solid organ transplantation by 2013. *World J Transplant* 2014;4:243-266.
- 14 Farney AC, Rogers J, Orlando G, Stratta RJ: Simultaneous transplantation of the living donor kidney and deceased donor pancreas and other transplant options for diabetic and uremic patients. *Curr Opin Organ Transplant* 2015;20:103-107.

- 15 Gruessner RW, Gruessner AC: The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:555-562.
- 16 Dunn TB: Life after pancreas transplantation: reversal of diabetic lesions. *Curr Opin Organ Transplant* 2014;19:73-79.
- 17 Dholakia S, Oskrochi Y, Easton G, Papalois V: Advances in pancreas transplantation. *J R Soc Med* 2016;109:141-146.
- 18 Mittal S, Sharples E, Lee F, Reddy S, Sinha S, Friend P, Vaidya A: App to reality: snapshot validation of the US Pancreas Donor Risk Index in a UK center. *J Surg Res* 2013;183:841-845.
- 19 Squifflet Jean-Paul: Kidney and Pancreas Transplantation for Diabetes: the History of Surgical Techniques and Immunosuppression. *InTech* 2013.
- 20 Rogers J, Farney AC, Orlando G, Iskandar SS, Doares W, Gautreaux MD, Kaczorski S, Reeves-Daniel A, Palanisamy A, Stratta RJ: Pancreas transplantation: The Wake Forest experience in the new millennium. *World J Diabetes* 2014;5:951-961.
- 21 Gruessner AC: 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud* 2011;8:6-16.
- 22 Kandaswamy R, Skeans MA, Gustafson SK, Carrico RJ, Tyler KH, Israni AK, Snyder JJ, Kasiske BL: OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: pancreas. *Am J Transplant* 2015;15 Suppl 2:1-20.
- 23 Khubutia MS, Pinchuk AV, Dmitriev IV, Balkarov AG, Storozhev RV, Anisimov YA: Surgical complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation: A single-center experience. *Asian J Surg* 2016.
- 24 Stratta RJ, Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Reddy KS, Egidi MF, Grewal HP: Allograft pancreatectomy after pancreas transplantation with systemic-bladder versus portal-enteric drainage. *Clin Transplant* 1999;13:465-472.
- 25 Farney AC, Rogers J, Stratta RJ: Pancreas graft thrombosis: causes, prevention, diagnosis, and intervention. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:87-92.
- 26 Troppmann C: Complications after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:112-118.
- 27 Nadalin S, Girotti P, Konigsrainer A: Risk factors for and management of graft pancreatitis. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:89-96.
- 28 Redfield RR, Kaufman DB, Odorico JS: Diagnosis and Treatment of Pancreas Rejection. *Curr Transplant Rep* 2015;2:169-175.
- 29 Niederhaus SV, Levenson GE, Lorentzen DF, Robillard DJ, Sollinger HW, Pirsch JD, Torrealba JR, Odorico JS: Acute cellular and antibody-mediated rejection of the pancreas allograft: incidence, risk factors and outcomes. *Am J Transplant* 2013;13:2945-2955.

- 30 Drachenberg CB, Torrealba JR, Nankivell BJ, Rangel EB, Bajema IM, Kim DU, Arend L, Bracamonte ER, Bromberg JS, Bruijn JA, Cantarovich D, Chapman JR, Farris AB, Gaber L, Goldberg JC, Haririan A, Honsova E, Iskandar SS, Klassen DK, Kraus E, Lower F, Odorico J, Olson JL, Mittalhenkle A, Munivenkatappa R, Paraskevas S, Papadimitriou JC, Randhawa P, Reinholt FP, Renaudin K, Revelo P, Ruiz P, Samaniego MD, Shapiro R, Stratta RJ, Sutherland DE, Troxell ML, Voska L, Seshan SV, Racusen LC, Bartlett ST: Guidelines for the diagnosis of antibody-mediated rejection in pancreas allografts—updated Banff grading schema. *Am J Transplant* 2011;11:1792-1802.
- 31 Hilling DE, Baranski AG, Haasnoot A, van der Boog PJ, Terpstra OT, Marang-van de Mheen PJ: Contribution of donor and recipient characteristics to short- and long-term pancreas graft survival. *Ann Transplant* 2012;17:28-38.
- 32 Luan FL, Kommareddi M, Cibrik DM, Samaniego M, Ojo AO: Influence of recipient race on the outcome of simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2074-2081.
- 33 Bedat B, Niclauss N, Jannot AS, Andres A, Toso C, Morel P, Berney T: Impact of recipient body mass index on short-term and long-term survival of pancreatic grafts. *Transplantation* 2015;99:94-99.
- 34 Schenker P, Vonend O, Kruger B, Klein T, Michalski S, Wunsch A, Kramer BK, Viebahn R: Long-term results of pancreas transplantation in patients older than 50 years. *Transpl Int* 2011;24:136-142.
- 35 Wiseman AC, Wainright JL, Sleeman E, McBride MA, Baker T, Samana C, Stock P: An analysis of the lack of donor pancreas utilization from younger adult organ donors. *Transplantation* 2010;90:475-480.
- 36 Vinkers MT, Rahmel AO, Slot MC, Smits JM, Schareck WD: How to recognize a suitable pancreas donor: a Eurotransplant study of preprocurement factors. *Transplant Proc* 2008;40:1275-1278.
- 37 Vinkers MT, Rahmel AO, Slot MC, Smits JM, Schareck WD: Influence of a donor quality score on pancreas transplant survival in the Eurotransplant area. *Transplant Proc* 2008;40:3606-3608.
- 38 Blok JJ, Kopp WH, Verhagen MJ, Schaapherder AF, de Fijter JW, Putter H, Ringers J, Braat AE: The Value of PDRI and P-PASS as Predictors of Outcome After Pancreas Transplantation in a Large European Pancreas Transplantation Center. *Pancreas* 2016;45:331-336.
- 39 Schenker P, Vonend O, Ertas N, Wunsch A, Viebahn R: Preprocurement pancreas allocation suitability score does not correlate with long-term pancreas graft survival. *Transplant Proc* 2010;42:178-180.
- 40 Neidlinger NA, Odorico JS, Sollinger HW, Fernandez LA: Can 'extreme' pancreas donors expand the donor pool? *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:67-71.
- 41 Briones RM, Miranda JM, Mellado-Gil JM, Castro MJ, Gonzalez-Molina M, Cuesta-Munoz AL, Alonso A, Frutos MA: Differential analysis of donor characteristics for pancreas and islet transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:2579-2581.

- 42 Salvalaggio PR, Davies DB, Fernandez LA, Kaufman DB: Outcomes of pancreas transplantation in the United States using cardiac-death donors. *Am J Transplant* 2006;6:1059-1065.
- 43 Pondrom S: The AJT Report. *American Journal of Transplantation* 2015;15:851-852.
- 44 Stratta RJ, Fridell JA, Gruessner AC, Odorico JS, Gruessner RW: Pancreas transplantation: a decade of decline. *Curr Opin Organ Transplant* 2016.
- 45 Krieger NR, Odorico JS, Heisey DM, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Pirsch JD, Sollinger HW: Underutilization of pancreas donors. *Transplantation* 2003;75:1271-1276.
- 46 Mittal S, Lee FJ, Bradbury L, Collett D, Reddy S, Sinha S, Sharples E, Ploeg RJ, Friend PJ, Vaidya A: Validation of the Pancreas Donor Risk Index for use in a UK population. *Transpl Int* 2015;28:1028-1033.