



# Diabetes y trasplante renal

J. Pascual, R. Marcén, F. Liaño y F. J. Burgos\*

Servicio de Nefrología y \*Urología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante pancreático se desarrolla bajo la premisa de que constituiría la curación de la diabetes, evitaría el desarrollo de las complicaciones diabéticas e incluso ayudaría a revertir las complicaciones ya presentes. Sin embargo, es necesario definir su valor contraponiendo los riesgos de la inmunosupresión y morbilidad frente a las posibles ventajas. El trasplante pancreático constituye una técnica compleja que debe reservarse a los centros con más experiencia; quizá por ello en países como España, a la cabeza de la actividad trasplantadora mundial, sólo se realizan 25-30 trasplantes de riñón y páncreas (TRP) al año, y más de la mitad de ellos en un solo centro.

Los resultados hasta los años 90 han sido muy malos. La supervivencia al año del injerto pancreático fue del 25% para los realizados entre 1966 y 1990, con una supervivencia del enfermo en torno al 70%<sup>1</sup>. Desde entonces, los resultados de este tratamiento no han cesado de mejorar. Los datos más recientes de la UNOS sobre 1.709 TRP realizados en 1997 y 1998 muestran una supervivencia al año del enfermo del 94%, del injerto renal del 92% y del injerto pancreático del 84%<sup>2</sup>. De los casi 4.000 trasplantes de páncreas realizados en el mundo entre 1994 y 1998, el 87% lo fueron combinados con un renal, el 8% después de un renal funcionante y el 5% aislado<sup>3</sup>.

Los resultados de supervivencia del injerto renal son superiores a los del pancreático, si bien los resultados de supervivencia del TRP son superponibles a los obtenidos con trasplante renal (TR) de cadáver<sup>2</sup>. En centros con experiencia, la supervivencia del enfermo, del injerto renal y del injerto pancreático que han superado el primer año funcionantes alcanzan rangos del 88-95%, 79-85% y 82-88% a los 5 años, respectivamente<sup>4,5</sup>. Entre los que alcan-

zan función a los 10 años, la supervivencia del injerto es del 81% a los 15 años<sup>6</sup>.

Siendo incuestionable una mejoría progresiva en los resultados del trasplante pancreático muchas son aún las cuestiones que permanecen controvertidas.

## TRASPLANTE RENAL AISLADO O TRASPLANTE RENOPANCREÁTICO

Una de las controversias básicas que deben solucionarse es si el enfermo diabético con nefropatía valorado como posible receptor de un TR debe recibir un TRP combinado, que elimine la necesidad de diálisis y de insulina. Nunca se ha realizado un ensayo clínico aleatorio que permitiera comparar la evolución de enfermos diabéticos con TR aislado y con TRP combinado, con lo que las diferencias de supervivencia y morbilidad derivan siempre de estudios no controlados, análisis entre grupos no comparables basalmente o revisiones retrospectivas. Naturalmente, los enfermos más complejos o con más comorbilidad tienen escasas posibilidades de recibir un TRP, con el sesgo que ello supone en cualquier comparación.

Cuando se lleva a cabo un TRP en un enfermo diabético con insuficiencia renal se asume que el mantenimiento de una glucemia normal mejorará su calidad de vida por mantenerlo sin necesidad de tratamiento insulínico y podrá prevenir la progresión o incluso revertirá las complicaciones microvasculares asociadas con la enfermedad diabética. Como luego veremos, esto último se consigue sólo en algunos casos.

Parece que el TRP se asocia con más infecciones, rechazo, duración de ingresos hospitalarios, complicaciones quirúrgicas y coste que el TR aislado<sup>7</sup>. Un estudio retrospectivo de 276 TRP y 1.833 TR aislados reveló un riesgo aumentado de trombosis venosa profunda (18% vs 6%,  $p < 0,001$ ) y tromboembolismo pulmonar (4,7% vs 1,7%,  $p < 0,01$ ) tras el TRP<sup>8</sup>. La trombosis venosa profunda era más importante el 1<sup>er</sup> mes, y ocurría con más frecuencia en el lado del páncreas que en el del riñón<sup>8</sup>.

Aunque el TR aislado conlleva un beneficio proporcionalmente mayor en el enfermo diabético que en el no diabético<sup>9,10</sup>, no está tan claro que el TRP

**Correspondencia:** Dr. J. Pascual  
Servicio de Nefrología  
Hospital Ramón y Cajal  
Ctra. de Colmenar, km 9,100  
28034 Madrid  
E-mail: jpascual@hrc.insalud.es

ofrezca ventajas relevantes de supervivencia sobre el TR aislado en esta población<sup>11,12</sup>. Algunos estudios observan mayor mortalidad tras el TRP que tras un TR aislado<sup>13-15</sup>, sugiriendo que este peor pronóstico se debe a la falta de selección estricta del receptor (supervivencia del enfermo a 3 años 90% TR vs 68% TRP)<sup>15</sup>.

Otros estudios más recientes observan una supervivencia equivalente o incluso superior con el TRP que con el TR aislado<sup>9,16-19</sup>. Tyden y cols. refieren una diferencia de supervivencia dramática entre TRP y TR (80% n = 14 TRP vs 20% n = 15 TR), pero todo posible significado se pierde al observar que 9 de los 15 receptores de TR «aislado» y que sirven de controles en el estudio, en realidad fueron receptores de TRP que perdieron el injerto pancreático en menos de un año y siguieron con el renal hasta que la mayoría fallecieron<sup>16</sup>. Smets y cols. observan mayor supervivencia en un área geográfica holandesa en la que se practica TRP que en otra en la que la costumbre más extendida es llevar a cabo TR aislado<sup>17</sup>. El grupo de Wisconsin alcanza un 70% de supervivencia a los 10 años tras TRP (53% TR aislado, p = 0,002)<sup>18</sup>. Muchos más receptores de TRP que de TR aún ni habían iniciado diálisis cuando se trasplantaron, y la población que recibió un TRP era muy joven y todos los receptores con coronariopatía se descartaron<sup>18</sup>.

Cuando se observan las características de los 6.632 enfermos diabéticos trasplantados entre 1994 y 1998 comunicados al Registro de la UNOS (3.384 TRP y 3.248 TR aislado), la selección de donante y receptor constituye el factor fundamental que influye en la supervivencia con uno u otro tipo de trasplante<sup>19</sup>. La supervivencia de enfermo e injerto son significativamente superiores en el grupo con TRP, pero el grupo con TR aislado tenía mayor edad, estaba más hiperinmunizado, había estado más tiempo en diálisis, recibió riñones con isquemia fría más prolongada y de donantes más añosos. Después de ajustar por edad de receptor y donante, porcentaje de anticuerpos citotóxicos y los otros factores citados, el beneficio de realizar TRP perdió la significación estadística, tanto en términos de supervivencia del injerto como de supervivencia del enfermo<sup>19</sup>.

El más reciente informe del Registro Americano viene a confirmar y extender estos datos. La supervivencia a 10 años del TRP (65%) es superior a la del TR de cadáver aislado (46%), si bien la diferencia desaparece en los mayores de 50 años, que constituyen un mínimo porcentaje (n = 38, < 1%) de la serie global<sup>9</sup>. La mortalidad inicial y la muerte precoz de origen infeccioso fueron el doble en TRP que en TR aislado. Para detectar la mejor supervivencia con TRP deben transcurrir al menos 5 años<sup>9</sup>.

En un reciente informe del Registro Internacional de Trasplante de Páncreas, el comité de autores se pregunta por qué la mitad de los diabéticos trasplantados lo han sido de riñón aislado, sin un páncreas combinado<sup>3</sup>. Podríamos responder asegurando que en el momento actual existen muchos enfermos diabéticos en los que el TRP conlleva mayor morbimortalidad que beneficio sobre un TR aislado. Parece evidente, a la luz de estos últimos estudios, que se obtienen excelentes resultados con una estricta selección del receptor. La edad y la existencia de factores de riesgo coronarios pueden ser la clave.

## SELECCIÓN DEL RECEPTOR

Los estudios que han tratado de definir los factores de riesgo específicos pretrasplante en la población diabética con insuficiencia renal que conducen a una mortalidad mayor post-trasplante son prácticamente inexistentes. El infarto de miocardio previo, el by-pass coronario o la angioplastia coronaria se asocian con una mortalidad del 20% al año en enfermos con TRP, cuatro veces más que en receptores de TRP diabéticos sin esos antecedentes clínicos de cardiopatía isquémica establecida<sup>9</sup>. En cambio, la hipertensión arterial, la ceguera, la enfermedad vascular periférica y la duración de la diabetes carecen de esa importancia pronóstica<sup>20</sup>.

Dado que la enfermedad cardiovascular es la causa fundamental de muerte en el enfermo diabético trasplantado, todos los posibles candidatos deben someterse a una evaluación de la situación cardiovascular y del riesgo de presentar enfermedad coronaria. Permanece abierto el debate acerca de la extensión de esta evaluación. Aunque la angiografía coronaria es el «patrón oro» para identificar las lesiones anatómicas, es la prueba más invasiva y costosa, y aporta escasa información funcional. Por consiguiente, y a pesar de las limitaciones que presentan, los estudios no invasivos son los preferidos para valorar el riesgo cardiaco. Cada centro evalúa a sus potenciales receptores de acuerdo con su propia preferencia, más que por un algoritmo generalmente aceptado. La mayoría de los protocolos de trasplante en la población urémica general suelen aconsejar una prueba de perfusión con talio, a pesar de su bajo valor predictivo<sup>21,22</sup>. Este valor predictivo no es en absoluto mejor en la población diabética<sup>23,24</sup>. Aunque no se ha estudiado su valor en pacientes diabéticos en evaluación para TRP, la ecocardiografía de *stress* con dobutamina podría ser útil para detectar enfermedad coronaria pretrasplante<sup>25</sup>.

Podríamos decir que, en general, aquellos grupos que excluyen del TRP a candidatos con enfermedad

cardiovascular previa con alto riesgo de coronariopatía post-trasplante suelen realizarles una angiografía coronaria, descartándolos si se encuentran lesiones severas. Otros grupos sólo realizan el cateterismo cardíaco en los enfermos con anomalías en las pruebas no invasivas, asumiendo el riesgo que supone la cirugía de revascularización antes del trasplante y el exceso de mortalidad en el inmediato post-trasplante<sup>14</sup>.

Los esfuerzos que se han dedicado al estudio de estas cuestiones no han sido excesivos, al menos en forma de estudios prospectivos bien diseñados. Hasta que estos estudios se desarrollen, parece aconsejable que en todo enfermo diabético considerado para TR o TRP debe estudiarse de modo no invasivo el corazón con alguna técnica de imagen con estrés químico, dado que la frecuencia cardíaca deseada puede no alcanzarse sólo con el esfuerzo. Los enfermos sintomáticos o con pruebas no invasivas con anomalías deben someterse a cateterismo cardíaco, ya que pueden beneficiarse de la revascularización coronaria pretrasplante.

Los mejores candidatos para TRP son los diabéticos tipo 1 más jóvenes (menores de 45 años, con dudas entre 45 y 50 años) y que no presentan factores de riesgo coronario<sup>20</sup>. Los mayores de 45 años tienen un riesgo mayor de pérdida del injerto por problemas técnicos y una supervivencia tres veces menor que los más jóvenes<sup>20</sup>, y seguramente tendrán mejor pronóstico tras un TR aislado. En ellos, el único beneficio de la mejoría de calidad de vida y posiblemente mejoría en la neuropatía diabética<sup>26,27</sup> es posiblemente insuficiente para justificar un riesgo significativamente mayor de fracaso técnico o muerte precoz.

## CONTROVERSIA QUIRÚRGICA

El trasplante pancreático constituye el trasplante de órgano sólido con mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas, que conducen a la pérdida precoz de un porcentaje relevante de injertos. Esta elevada morbilidad ha sido un factor muy relevante a la hora de limitar el desarrollo de muchos programas. Sin embargo, en los centros con experiencia, estas complicaciones van disminuyendo progresivamente a medida que se perfecciona la selección de donante y receptor, la técnica quirúrgica, la inmunosupresión y las medidas profilácticas<sup>28</sup>. En Minnesota se ha asistido a una reducción importante del porcentaje de relaparotomías, de trombosis y de infecciones intraabdominales en los últimos años<sup>28</sup>.

La mayoría de los trasplantes pancreáticos se han realizado hasta muy recientemente con drenaje sis-

témico de insulina (a la vena ílica del receptor) y drenaje a la vejiga de la secreción exocrina, utilizando la técnica del segmento duodenal<sup>29</sup>. Esta técnica supuso en su día ventajas relevantes sobre el drenaje entérico, con menos infecciones y posibilidad de monitorizar la amilaturia como índice de rechazo. Sin embargo, aunque esta modalidad es segura y efectiva, resulta en hiperinsulinemia periférica y se asocia con complicaciones urológicas (infecciones, hematuria, estenosis ureterales) y metabólicas (pancreatitis por reflujo con deshidratación y acidosis metabólica por pérdidas de bicarbonato)<sup>30,31</sup>. Cuando estas complicaciones son severas o refractarias, se procede a la conversión del drenaje vesical a drenaje entérico<sup>32</sup>. Durante los últimos años, ante las mejores pautas de inmunosupresión, mejor profilaxis y técnica, muchos grupos han decidido realizar habitualmente drenaje entérico, con resultados similares en supervivencia y con menos complicaciones<sup>29,33-36</sup>.

Aunque la mayoría aún establece el drenaje sistémico de insulina, el grupo de Memphis ha desarrollado la técnica de drenaje venoso portal de insulina asociado al drenaje entérico exocrino<sup>37,38</sup>. En el único estudio prospectivo que compara el drenaje sistémico-vesical con el portal-entérico se establece que ambos son comparables en resultados de supervivencia, si bien las complicaciones urológicas y metabólicas fueron más frecuentes en el grupo vesical. El número de enfermos incluidos fue pequeño y la técnica no se asignó aleatoriamente sino alternativamente<sup>33</sup>. Aunque no observó diferencias relevantes entre las dos técnicas, de hecho ha abandonado el drenaje vesical. Recientemente han comunicado con la técnica entérica supervivencias de enfermo, injerto renal e injerto pancreático del 96%, 91% y 85% con un seguimiento medio de 20 meses en 53 receptores<sup>39</sup>.

Algunos grupos han sugerido recientemente que el drenaje portal se asocia a menos incidencia de rechazo agudo por la inhibición de la respuesta inmune sistémica provocada por el hígado<sup>40,41</sup>.

Si bien la adopción de la técnica de drenaje ha constituido un permanente debate [revisado en Ref. 42], actualmente la mayoría de centros realizan el drenaje entérico.

## INMUNOSUPRESIÓN

La mayoría de los grupos han venido utilizando terapia cuádruple secuencial con inducción con anticuerpos antilinfocitarios monoclonales como OKT3 o policlonales durante 7 a 14 días. Este tratamiento de inducción se utilizó en el 82% de los trasplan-

tes de páncreas realizados entre 1994 y 1998<sup>43</sup>. Desde entonces es progresiva la introducción de los nuevos anticuerpos anti-CD25, basiliximab o daclizumab. La inmunosupresión de mantenimiento suele ser una terapia triple con inhibidor de calcineurina (ciclosporina [CsA] o tacrolimus), un antimetabolito (antes azatioprina, ahora habitualmente micofenolato mofetil [MMF]) y esteroides. Hasta 1995 casi todos incluían CsA estándar; desde entonces, un elevado porcentaje se realizan con tacrolimus, y todos los que se realizan con CsA son con la microemulsión (Neoral).

La eficacia relativa del tratamiento cuádruple secuencial (globulina antitimocítica, azatioprina, esteroides y CsA) comparada con la triple CsA, esteroides y azatioprina se evaluó en un ensayo aleatorio en 50 enfermos diabéticos con TRP<sup>44</sup>. La incidencia de rechazo agudo fue menor con la cuádruple (36% vs 76%,  $p < 0,01$ ).

### Anticuerpos que bloquean el receptor de IL-2

La posterior introducción de los nuevos anticuerpos anti-IL2r<sup>45</sup> ha permitido su utilización en trasplante en diabéticos. El análisis combinado de los dos ensayos en fase III con basiliximab (Simulect<sup>®</sup>) con el fin de comparar la eficacia y seguridad de la inducción con dos dosis de basiliximab con el placebo en enfermos pretrasplante renal aislado<sup>46</sup> ha mostrado que la reducción en la incidencia de rechazo agudo es más importante en enfermos diabéticos ( $n = 150$ ) que en no diabéticos ( $n = 572$ ), y también la reducción del rechazo agudo probado por biopsia (44% frente a 26%,  $p < 0,001$ ). La supervivencia del injerto al año fue superior en enfermos diabéticos con basiliximab que con placebo (96% frente a 86%,  $p = 0,022$ ).

Volviendo en concreto al TRP, tres estudios tratan de analizar las posibilidades de basiliximab en el tratamiento de inducción en trasplante combinado. El primero de ellos no es aleatorio, si bien compara dos dosis de basiliximab ( $n = 36$ ) y 5 mg diarios de OKT3 durante 10 días ( $n = 46$ ), todos los enfermos reciben además triple terapia con neoral al 2<sup>o</sup>-3<sup>o</sup> día/MMF/esteroides<sup>47</sup>. La incidencia de rechazo agudo fue similar (36% vs 33%). El desarrollo de infección por CMV también fue similar, si bien las infecciones bacterianas fueron menos frecuentes con basiliximab. Los receptores con basiliximab tuvieron supervivencia del 100% al año frente a 87% con OKT3 ( $p = 0,02$ ). La supervivencia del injerto fue similar.

Otro estudio no comparativo, abierto, multicéntrico, de terapia cuádruple basiliximab, neoral/MMF/es-

teroides, incluyó 40 enfermos con 6 meses de seguimiento<sup>48</sup>. La incidencia de rechazo agudo probado por biopsia fue del 24%. Se perdieron 2 riñones y 5 páncreas, nunca por rechazo. La mediana de la creatinina sérica a los 6 meses era 1,4 mg/dl. Por último, disponemos de un estudio comparativo de inducción con basiliximab ( $n = 12$ ) frente a no inducción ( $n = 19$ ) en 31 enfermos con triple terapia tacrolimus/MMF/esteroides<sup>49</sup>. El rechazo agudo fue similar (16% frente a 10%), así como la supervivencia, que fue del 100% de los injertos y los enfermos a los 6 meses.

En cuanto a la utilización en TRP del otro anticuerpo anti-CD25, daclizumab (Zenapax<sup>®</sup>), se ha comunicado un estudio comparativo no aleatorio de inducción con ATG ( $n = 34$ ) o daclizumab ( $n = 14$ )<sup>50</sup>. Las dosis de daclizumab fueron de 2 mg/kg los días 0 y 7 y además, todos recibieron tacrolimus/MMF/esteroides. Se observó rechazo agudo en el 33% con ATG frente a 14% con daclizumab ( $p = 0,078$ ) con la misma supervivencia. Resultados similares se han observado en otro pequeño estudio comparativo con OKT3<sup>51</sup>.

Se ha desarrollado un estudio prospectivo, abierto, aleatorio en el que enfermos con triple terapia tacrolimus, MMF y esteroides, recibieron daclizumab 1 mg/kg x 5 dosis en comparación con daclizumab 2 mg/kg x 2 dosis y un tercer grupo sin inducción<sup>52</sup>. El análisis preliminar de 182 de los 263 enfermos incluidos no mostró ninguna diferencia entre las dos pautas de inducción en cuanto a rechazo o supervivencia.

A pesar de estos ensayos con los nuevos anticuerpos de inducción, las nuevas pautas de inmunosupresión probablemente permitan la utilización desde el comienzo de triple terapia sin inducción con anticuerpos. En un estudio preliminar, 30 enfermos con TRP se trataron con tacrolimus, MMF y esteroides<sup>53</sup>. A los 14 meses se habían recogido 13 episodios de rechazo agudo en 9 enfermos, una tasa similar a la observada con la terapia cuádruple secuencial clásica. En la actualidad, posiblemente no existan datos objetivos que apoyen la necesidad del tratamiento de inducción en TRP, aunque la inocuidad a corto plazo de los anticuerpos anti-IL2r y su probable efecto beneficioso en reducción de rechazo agudo los hagan atractivos en esta población.

### Neoral

La monitorización de la exposición a CsA neoral mediante la medición de la concentración dos horas post-dosis en lugar de niveles valle, está mejorando

significativamente los resultados del TR con este fármaco como inmunosupresor básico<sup>54</sup>. La incidencia de rechazo agudo y de nefrotoxicidad disminuyen al asegurar una exposición con niveles C2 superiores a 1.700 ng/ml en el primer mes. Una monitorización similar en receptores de TRP podría mejorar los resultados que se han obtenido hasta ahora con monitorización clásica con niveles valle o C0.

### Micofenolato mofetil

Aunque la eficacia y seguridad de MMF en TRP no se ha evaluado lo suficiente, la mayoría de grupos lo utilizan en lugar de la clásica azatioprina. Este cambio se ha asociado a una reducción en la incidencia y severidad del rechazo agudo en porcentajes variables<sup>55-60</sup>, si bien el impacto sobre la supervivencia es más limitado<sup>60</sup>. Un estudio retrospectivo de 358 receptores de TRP que recibieron azatioprina o MMF en un protocolo basado en CsA observó mejor supervivencia de los injertos renal y pancreático a los dos años en el grupo que recibió MMF<sup>58</sup>. Los dos problemas más importantes son una mayor incidencia de infecciones<sup>57,58</sup> y problemas gastrointestinales<sup>59</sup>. La frecuencia de conversión de MMF a azatioprina en un año por toxicidad gastrointestinal principalmente en una serie de 120 receptores de TRP, trasplante de páncreas después de renal o de páncreas aislado fue del 14%, 26% y 39%, respectivamente<sup>59</sup>.

### Tacrolimus

La utilización de tacrolimus en trasplante pancreático, tanto TRP como secuencial o aislado, es cada vez más frecuente<sup>52,53,55,56,61-67</sup>. En un estudio multicéntrico inicial en trasplante de páncreas (la mayoría TRP) con cuádruple terapia incluyendo tacrolimus se obtuvieron mejores resultados que en el grupo control histórico con CsA, con una supervivencia del injerto pancreático (en TRP) a los 6 meses del 87% vs 70% histórico<sup>62</sup>. El grupo de Pittsburgh obtuvo buenos resultados con 55 receptores de TRP tratados con tacrolimus, esteroides y MMF o azatioprina, con una supervivencia a los dos años del injerto renal del 93% y del pancreático del 80%<sup>63</sup>. Se eliminaron los esteroides totalmente en el 65% de los enfermos con páncreas funcional. Un análisis posterior amplió estos resultados y concluyó que la retirada de esteroides podía realizarse con eficacia y seguridad en receptores de TRP con terapia basada en tacrolimus<sup>65</sup>. Los niveles de colesterol y triglicéridos disminuyeron después de la retirada de es-

teroides en otro reciente estudio controlado<sup>66</sup>. Un pequeño estudio prospectivo aleatorio en enfermos con TRP comparó CsA (n = 18) o tacrolimus (n = 18) en el contexto de cuádruple terapia con inducción con OKT3, MMF y esteroides en todos los casos, y no se observaron diferencias en ninguno de los parámetros analizados<sup>56</sup>. Ya se ha comentado otro estudio preliminar en el que 30 enfermos con TRP se trataron con tacrolimus, MMF y esteroides, sin inducción con anticuerpos, con buenos resultados<sup>53</sup>. En el único estudio multicéntrico prospectivo aleatorio que ha comparado una terapia cuádruple basada en tacrolimus o CsA, la supervivencia del enfermo y del injerto renal fueron similares en ambos grupos, si bien la del injerto pancreático fue mejor con tacrolimus (96% vs 83%,  $p < 0,01$ )<sup>67</sup>.

Curiosamente, y a pesar de la diabetogénesis conocida del tacrolimus, en ninguno de estos estudios constituye un problema un posible aumento en la ineficacia del páncreas trasplantado para conseguir glucemias normales sin insulina.

### Rapamicina

McAllister y cols. han recogido su experiencia en 5 enfermos en los que se realizó TRP y otros dos trasplantes de páncreas tras TR funcional en los que se utilizó una terapia cuádruple ATG, tacrolimus, rapamicina y esteroides, con buenos resultados preliminares<sup>68</sup>. Otras experiencias preliminares confirman la utilidad de este fármaco en TRP, sobre todo cuando es desaconsejable administrar dosis completa de CsA o tacrolimus<sup>69</sup>.

## RECHAZO AGUDO

El rechazo agudo es más frecuente en el TRP que en el TR aislado, con más frecuencia es corticorresistente, recurrente y tardío<sup>13,14,30</sup>. Al contrario que ocurre en la diabetes autoinmune, en el rechazo agudo pancreático la lesión se concentra en la parte acinar, no en los islotes. La pérdida del control glucémico ocurre tardíamente en el curso de la destrucción del injerto, siendo el diagnóstico precoz difícil. El rechazo pancreático en ausencia de rechazo renal es infrecuente y poco severo en los receptores de TRP<sup>70</sup>. Por tanto, la concentración plasmática de creatinina puede utilizarse para monitorizar el posible rechazo agudo de ambos injertos en enfermos con injerto renal funcional. Aunque un aumento en la creatinina puede reflejar un origen no inmunológico, el incremento discreto de este parámetro suele constituir el primer signo de re-

chazo agudo. Un descenso en la función renal atribuible a rechazo va a preceder a los cambios fisiológicos relacionados con el daño pancreático, por lo que debe seguirse de la biopsia del riñón y/o del páncreas y del inicio del tratamiento antirrechazo.

La excreción urinaria de amilasa se utiliza habitualmente para monitorizar el injerto pancreático en receptores con drenaje pancreático a la vejiga. Se mide en términos de actividad por hora, comparando muestras obtenidas en espacios de tiempo similares en diferentes días. La concentración aislada no es fiable por la gran variabilidad en el volumen urinario. No existen valores absolutos normales. Cuando la concentración disminuye durante un episodio de rechazo agudo del páncreas, lo hace típicamente 24-48 horas antes de que se desarrolle la hiperglucemia. El valor de la excreción urinaria de amilasa como marcador de rechazo se evaluó en un estudio de 66 muestras de biopsia pancreaticoduodenal transduodenal cistoscópicas tomadas por la existencia de hipoamilasuria<sup>71</sup>. Un descenso del 25% en la amilasuria en dos determinaciones sucesivas obtenidas con al menos 12 horas de separación, o bien de un 50% observado en una muestra aislada, tenían un 100% de sensibilidad y un 30% de especificidad en el diagnóstico de rechazo agudo. Por consiguiente, una concentración de amilasuria estable descarta rechazo, si bien una hipoamilasuria puede deberse a otras causas (depleción de volumen, fístula pancreática, trombosis, toxicidad por CsA/tacrolimus, obstrucción o pancreatitis)<sup>72,73</sup>. En ocasiones es necesario realizar biopsia pancreática percutánea con control ecográfico o transduodenal cistoscópica<sup>71,73</sup> para confirmar el diagnóstico.

Dado que los episodios de rechazo agudo en TRP son con frecuencia corticorresistentes, a menudo se utiliza tratamiento antilinfocitario de primera línea. No existen ensayos comparativos controlados con dosis altas de esteroides. Cuando el tratamiento se inicia ante un ascenso de creatinina sérica sin dar tiempo al daño endocrino, lo habitual es la curación<sup>71</sup>.

## BENEFICIOS DEL TRASPLANTE

El mayor beneficio de un TRP es la mejoría en la calidad de vida derivada del abandono de la insulina y la diálisis<sup>75</sup>. La normalización de la glucemia y de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) se asocia con la prevención de la progresión (y quizá incluso reversibilidad parcial) de las complicaciones crónicas neuro y nefrológicas de la diabetes<sup>76,77</sup>. La mayor parte de los receptores de TRP han presentado diabetes durante más de 20 años, con lo que en

ocasiones es difícil detectar mejoría de las complicaciones secundarias.

## Arterioesclerosis y metabolismo

El estudio del efecto del TRP en las complicaciones arterioescleróticas ha sido escaso. Las anomalías carotídeas van agravándose con el tiempo a pesar del TRP, si bien los accidentes cerebrovasculares no parecen aumentar<sup>78</sup>. La incidencia de infarto de miocardio podría ser mayor durante el primer año postrasplante en receptores de un TRP que de TR aislado<sup>14,15</sup>, aunque parece que la mejoría de la función cardíaca es superior con el TRP<sup>79-81</sup>.

El trasplante de páncreas se asocia con normalización de la respuesta insulínica a la estimulación con glucosa oral o intravenosa y a la estimulación con arginina o secretina intravenosas<sup>82-84</sup>. No obstante, las concentraciones de insulina basal o estimulada son dos o tres veces mayores de lo normal en receptores de un injerto con drenaje sistémico, ya que se pierde la metabolización hepática inicial, que degrada el 50-90% de la insulina que llega al hígado por la vena porta. La hiperinsulinemia se debe a este drenaje sistémico de insulina y, en menor medida, al tratamiento esteroideo habitual<sup>31</sup>.

No se sabe si la hiperinsulinemia tiene efectos adversos de tipo arterioesclerótico. No parece tener un impacto negativo sobre el perfil lipoproteico cuando se compara con los receptores de un TR aislado<sup>85</sup>. En realidad, se observan efectos teóricamente beneficiosos: descenso de triglicéridos y colesterol-LDL y aumento de colesterol-HDL<sup>86,87</sup>. Las alteraciones lipídicas pueden persistir tras el TRP si no se realiza drenaje venoso portal<sup>88</sup>. La utilización de estatinas se asocia a una mejoría de la supervivencia en receptores de un TRP<sup>89</sup>.

La contrarregulación glucémica tras la hipoglucemia también mejora tras el TRP<sup>90,91</sup>. La mayor parte de los receptores han tenido diabetes durante muchos años, y tienen por tanto una contrarregulación de glucosa alterada por un descenso de las respuestas de glucagón y epinefrina a la hipoglucemia. Las respuestas de glucagón se normalizan y las de epinefrina mejoran. El cortejo sintomático de la hipoglucemia y su reconocimiento por parte del enfermo se restaura y ocurre a concentraciones más elevadas de glucosa<sup>91</sup>.

## Neuropatía diabética

Después del TRP se observa estabilización y en ocasiones incluso mejoría de la neuropatía periférica y autonómica<sup>26,27,77,92,93</sup>. La mejoría es más pro-

bable en enfermos con neuropatía menos severa, un peso corporal menor y una duración más prolongada de la diabetes<sup>92</sup>.

### Retinopatía diabética

Algunos estudios no muestran reversibilidad ni siquiera detención en la progresión de la retinopatía avanzada después del TRP<sup>94,95</sup>. Sin embargo, esta conclusión se basa en estudios con escaso número de enfermos seguidos durante menos de 3 años, el 80% de ellos con retinopatía proliferativa avanzada que había requerido fotocoagulación con láser pre-trasplante<sup>96</sup>. La fotocoagulación produce estabilización retiniana mediante la cicatrización irreversible de los vasos, de modo que se impide cualquier cambio posterior, sea cual sea el control glucémico. Otros han observado estabilización e incluso ocasionalmente regresión de lesiones retinianas en enfermos con retinopatía preproliferativa o no tratada<sup>97,98</sup>. No se conoce si el trasplante más precoz puede alterar el curso de la retinopatía en los estadios más precoces o incluso prevenir su desarrollo.

### Nefropatía diabética

El trasplante de páncreas previene la nefropatía diabética (ND) recurrente o de novo<sup>76,99</sup>. El trasplante de páncreas aislado en enfermos sin enfermedad renal avanzada ha permitido la evaluación de la capacidad del estado de euglucemia prolongado para revertir la ND establecida. El estudio funcional y estructural de los riñones nativos de 13 diabéticos tipo 1 con aclaramiento de creatinina normal y microalbuminuria (n = 9) o proteinuria (n = 4) después de un trasplante de páncreas aislado se comparó a los cinco años con otro grupo de enfermos tratados sólo con insulina, observándose en el grupo trasplantado un aclaramiento más bajo por nefrotoxicidad por CsA pero estabilidad en las lesiones glomerulares, que habían empeorado en el grupo control<sup>100</sup>. El estudio de 8 de estos enfermos a los 10 años del trasplante observó disminuciones del grosor en la membrana basal glomerular y en el volumen mesangial, lo que ha sugerido que el trasplante pancreático puede resolver lesiones establecidas de ND a largo plazo<sup>101</sup>.

### Efectos sobre la fertilidad

La información de la que se dispone acerca del efecto del TRP en la fertilidad es escasa. El Registro

Internacional de Trasplante de Páncreas analizó el número y evolución de gestaciones en esta población trasplantada en 190 instituciones<sup>101</sup>. Hasta diciembre de 1996 se habían recogido 19 embarazos en 17 enfermos con TRP, con 19 hijos vivos. Se observó un excelente control metabólico en todas las gestaciones, si bien en tres enfermas se produjo pérdida pancreática, pérdida renal y aceleración de retinopatía, respectivamente.

### TRASPLANTE DE ISLOTES PANCREÁTICOS

El procedimiento del trasplante de islotes pancreáticos en el enfermo diabético es teóricamente mucho más sencillo y menos costoso que el trasplante de páncreas, por lo que se ha realizado hasta el momento un gran esfuerzo en el desarrollo de esta técnica. Un problema básico es el aislamiento del suficiente número de islotes con viabilidad de un donante cadáver adecuado. Su análisis en profundidad excede el presente escrito.

Los islotes se inyectan en la vena porta habitualmente, si bien la norma hasta el momento es el fallo del aloinjerto. Aunque a principios de los años 90 se comunicaron casos exitosos<sup>102</sup>, los datos del Registro Internacional 1990-1995 limitaban al 6% los enfermos diabéticos receptores de un trasplante de islotes normoglucémicos sin necesidad de insulina exógena durante más de un año<sup>103</sup>. Esta diferencia tan llamativa en la evolución del trasplante de islotes y el trasplante de páncreas podría explicarse por la incompatibilidad entre la sangre del receptor y los islotes que se le administran<sup>104</sup>.

El manejo preoperatorio y perioperatorio influye en el éxito del trasplante de islotes. Un grupo italiano ha dividido en dos segmentos temporales sus 38 trasplantes, los 21 primeros de 1989 a 1996 y los 17 siguientes de 1998 a 2000, observando que la aplicación de medidas en la segunda época tales como el análisis de viabilidad *in vitro* con medición de calcio iónico citosólico, tratamiento coadyuvante perioperatorio con pentoxifilina y metformina, dosis menores de esteroides y MMF en lugar de azatioprina, conducían a una tasa de rechazo similar pero con mejores resultados en los enfermos sin rechazo<sup>105</sup>.

Resulta evidente que el desarrollo de pautas de inmunosupresión más efectivas y menos tóxicas, junto con la mejoría en las técnicas de aislamiento de los islotes mejoran los resultados. En un estudio preliminar, 7 diabéticos de tipo 1 recibieron un volumen importante de islotes (procedentes habitualmente de dos donantes cadáver distintos) en tratamiento de inducción con daclizumab, sirolimus y tacrolimus, sin

esteroides; todos tenían HbA1c normal sin insulina exógena después de un año<sup>106</sup>. La extensión de este estudio a un seguimiento medio de 23 meses en una serie de 15 receptores ha limitado en parte la euforia inicial, ya que sólo 11 de los 15 permanece sin necesidad exógena de insulina<sup>107</sup>. En cualquier caso, constituye la experiencia más importante de trasplante de islotes por sus resultados. Otros protocolos que se ponen en marcha en la actualidad se basan en el descrito, que se ha denominado «protocolo de Edmonton» y que se basa en una potente inmunosupresión libre de esteroides y una exquisita técnica de aislamiento de islotes en volumen suficiente<sup>108</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sutherland DER, Gruessner A: Long-term function (> 5 years) of pancreas grafts from the international pancreas transplant registry database. *Transplant Proc* 27: 2977-2980, 1995.
2. www.unos.org/data/anrpt00
3. Sutherland DER, Cecka M, Gruessner AC: Report from the International Pancreas Transplant Registry - 1998. *Transplant Proc* 31: 597-601, 1999.
4. Sudan D, Sudan R, Stratta R: Long-term outcome of simultaneous kidney-pancreas transplantation: analysis of 61 patients with more than 5 years follow-up. *Transplantation* 69: 550-555, 2000.
5. Peddi VR, Munda R, Demmy AM, First MR: Long-term outcome in simultaneous kidney and pancreas transplant recipients with functioning allografts at 1-year posttransplantation. *Transplant Proc* 31:608-609, 1999.
6. Gruessner RWG, Sutherland DER, Dunn DL, Najarian JS, Gruessner AC: > 10 year follow-up after pancreas transplantation. *Am J Transplant* 1 (Supl. 1): 160, 2001 [Abstract].
7. Kinkhabwala M, Wilkinson A, Danovitch G, Rosenthal JT, Tooley TK, Sanford A, Imagawa D, Rudich S. The role of whole organ pancreas transplantation in the treatment of type 1 diabetes. *Am J Surg* 171: 516-520, 1996.
8. Humar A, Johnson, EM, Gillingham, KJ, Sutherland DER, Payne WD, Dunn DL, Wrenshall LE, Najarian JS, Gruessner RW, Matas AJ: Venous thromboembolic complications after kidney and kidney-pancreas transplantation: A multivariate analysis. *Transplantation* 65: 229-234, 1998.
9. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, Wolfe RA, Port FK, Agodoa L, Kaufman DB, Kaplan B: The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 71: 82-90, 2001.
10. Ojo A, Wolfe RA, Agodoa LY, Held PJ, Port FK, Leavey SF, Callard SE, Dickinson DM, Schmourer RL, Leichtman AB: Prognosis after primary transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: multivariate analysis from the United States Renal Data System. *Transplantation* 66: 1651-1659, 1998.
11. Robertson RP, Davis C, Larsen JL, Stratta RJ, Sutherland DER. Pancreas and islet transplantation for patients with diabetes (Technical review). *Diabetes Care* 23: 112-116, 2000.
12. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2000. Pancreas transplantation for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23 (Supl. 1): S85, 2000.
13. Cheung AHS, Sutherland DER, Gillingham KJ, McHugh LE, Moudry-Munns KC, Dunn DL, Najarian JS, Matas AJ: Simultaneous pancreas-kidney transplant versus kidney transplant alone in diabetic patients. *Kidney Int* 41: 924-929, 1992.
14. Douzdjian, V, Abecassis, MM, Corry, RJ, Hunsicker, LG: Simultaneous pancreas-kidney versus kidney-alone transplants in diabetics: increased risk of early cardiac death and acute rejection following pancreas transplants. *Clin Transplant* 8: 246-251, 1994.
15. Manske CL, Wang Y, Thomas W: Mortality of cadaveric kidney transplantation versus combined kidney-pancreas transplantation in diabetic patients. *Lancet* 364: 1658-1662, 1995.
16. Tyden G, Bolinder J, Solders G, Brattstrom C, Tibell A, Groth CG: Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 67: 645-648, 1999.
17. Smets YF, Westendorp RG, van der Pijl JW, de Charro FT, Ringers J, de Fitjer JW, Lemkes HHP: Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Lancet* 353: 1915-1919, 1999.
18. Becker BN, Brazy PC, Becker YF, Odorico JS, Pintar TJ, Collin BH, Pirsch JD, Levenson GE, Heisey DM, Sollinger HW: Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 57: 2129-2135, 2000.
19. Bunnapradist S, Cho YW, Wilkinson A, Danovitch GM, Cecka JM: Kidney allograft and patient survival in type 1 diabetic recipients of cadaveric kidney alone versus simultaneous kidney/pancreas transplants: a UNOS multivariate analysis. *Transplantation* 69: S270, 2000 [Abstract].
20. Gruessner, RW, Dunn, DL, Gruessner, AC, Matas, AJ, Najarian, JS, Sutherland, DE: Recipient risk factors have an impact on technical failure and patient and graft survival rates in bladder-drained pancreas transplants. *Transplantation* 57: 1598-1606, 1994.
21. Marcén R, Lamas S, Orofino L, Quereda C, Barcia F, Castro JM, Alonso P, Ortuño J: Dipyridamole <sup>201</sup>-thallium perfusion imaging for the study of ischemic heart disease in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 12: 773-777, 1989.
22. Marwick TH, Steinmuller DR, Underwood DA, Hobbs RE, Go RT, Swift C, Braun WE: Ineffectiveness of dipyridamole spect thallium imaging as a screening technique for coronary artery disease in patients with end-stage renal failure. *Transplantation* 49: 100-103, 1989.
23. Holley JL, Fenton RA, Arthur RS: Thallium stress testing does not predict cardiovascular risk in diabetic patients with end-stage renal disease undergoing cadaveric renal transplantation. *Am J Med* 90: 563-570, 1991.
24. Vanderberg BF, Rossen JD, Grover-McKay M, Shammas NW, Burns TL, Reza K: Evaluation of diabetic patients for renal and pancreas transplantation, noninvasive screening for coronary artery disease using radionuclide methods. *Transplantation* 9: 1230-1235, 1996.
25. Herzog CA, Marwick TH, Pheley AM, White CW, Rao VT, Dick CD: Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 33: 1080-1090, 1999.
26. Kennedy, WR, Navarro, X, Goetz, FC, Sutherland, DE, Najarian, JS: Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 322: 1031-1037, 1990.
27. Navarro, X, Kennedy, WR, Loewenson, RB, Sutherland, DER: Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction, and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes* 39: 802-806, 1990.
28. Humar A, Kandaswamy R, Granger D, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DER: Decreased surgical risks of



- pancreas transplantation in the modern era. *Ann Surg* 231: 269-275, 2000.
29. Gruessner AC, Sutherland DER: Analysis of United States (US) and non-US pancreas transplants as reported to the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) and to the United Network for Organ Sharing (UNOS). Cecka JM, Terasaki PI, editors. *Clinical Transplants* 1998. Los Angeles: Ucla Tissue Typing Laboratory; 1999. p. 53-71.
  30. Sollinger HW, Knechtle SJ, Reed A, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Belzer FO, Pirsch J: Experience with 100 consecutive simultaneous kidney-pancreas transplants with bladder drainage. *Ann Surg* 214: 703-710, 1991.
  31. Diem P, Abid M, Redmon JB, Sutherland DER, Robertson RP: Systemic venous drainage of pancreas allografts as independent cause of hyperinsulinemia in type I diabetic recipients. *Diabetes* 39: 534-540, 1990.
  32. West M, Gruessner AC, Metrakos P, Sutherland DER, Gruessner RWG: Conversion from bladder to enteric drainage after pancreaticoduodenal transplantation. *Surgery* 124: 883-893, 1998.
  33. Stratta RJ, Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Reddy S, Egidi F, Grewal HP, Gaber LW: A prospective comparison of systemic bladder versus portal-enteric drainage in vascularized pancreas transplantation. *Surgery* 127: 217-226, 2000.
  34. Kuo, PC, Johnson, LB, Schweitzer, EJ, Bartlett, ST: Simultaneous pancreas/kidney transplantation: A comparison of enteric and bladder drainage of exocrine pancreatic secretions. *Transplantation* 63: 238-243, 1997.
  35. Bloom RD, Olivares M, Rehman L, Raja RM, Yang S, Badosa F: Long-term pancreas allograft outcome in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 64: 1689-1695, 1997.
  36. Sollinger, HW, Odorico, JS, Knechtle, SJ, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Pirsch JD: Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg* 228: 284-296, 1998.
  37. Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Hathaway DK, Hamontree L, Kitabchi AE, Gaber LW, Saad MF, Britt LG: Results of pancreas transplantation with portal venous and enteric drainage. *Ann Surg* 221: 613-622, 1995.
  38. Reddy KS, Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Elmer D, Gaber AO: Surgical complications after pancreas transplantation with portal-enteric drainage. *Transplant Proc* 31: 617-618, 1999.
  39. Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Egidi F, Grewal HP, Kizilisik AT, Nezakatgoo N, Gaber LW, Gaber AO: Simultaneous kidney-pancreas transplantation with portal-enteric drainage and tacrolimus/mycophenolate mofetil-based immunosuppression. *Am J Transplant* 1 (Supl. 1): 428, 2001 [Abstract].
  40. Pérez R, Troppmann C, McVicar J, Cecka JM: The immunologic advantage of portal venous drainage of the pancreas allograft in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am J Transplant* 1 (Supl. 1): 286, 2001 [Abstract].
  41. Philosophie B, Wiland AM, Klassen DK, Schweitzer EJ, Farny AC, Colonna JO, Foster C, Frank AM, Jarrell BE, Bartlett ST: Immunologic protection of kidney by portal venous drainage of the pancreas in simultaneous pancreas kidney transplantation. *Am J Transplant* 1 (Supl. 1): 286, 2001 [Abstract].
  42. Tyden G: Status of pancreatic transplantation with enteric drainage: 30 years world experience. *Transplant Proc* 30: 244-245, 1998.
  43. Stratta RJ: Optimal immunosuppression in pancreas transplantation. *Transplant Proc* 31: 619-621, 1999.
  44. Cantarovich, D Karam G, Giral-Classe M, Hourmant M, Dantal J, Blancho G, LeNormand L, Soullillou JP: Randomized comparison of triple therapy and antithymocyte globulin induction treatment after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Kidney Int* 54: 1351-1356, 1998.
  45. Pascual J, Ortuño J: Nuevos inmunosupresores de inducción en trasplante renal. *Med Clin (Barc)*, 2001 (en prensa).
  46. Thistlethwaite JR, Nashan B, Hall M, Chodof L, Lin TH on behalf of the Global Simulect Study Group: Reduced acute rejection and superior 1-year renal allograft survival with basiliximab in patients with diabetes mellitus. *Transplantation* 70: 784-790, 2000.
  47. Elkhammas EA, Henry ML, Demirag A, Carmona MM, Bumgardner GL, Pelletier RP y cols.: Basiliximab vs OKT3 in primary simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Transplantation* 69: S407, 2000 [Abstract].
  48. Odorico J, Elkhammas E, Secchi A, Rigotti P, Somberg K, Giraault D: A multicenter trial of Simulect® in combination with Neoral®, Cellcept® and steroids for the prevention of acute rejection in kidney-pancreas transplantation: a low rate of rejection without recurrent diabetes mellitus. *Transplantation* 69: S409, 2000 [Abstract].
  49. Leone JP, Taylor RJ: Basiliximab induction versus no induction in simultaneous kidney pancreas transplantation using mycophenolate/tacrolimus/prednisone maintenance immunosuppression. *Transplantation* 69: S410, 2000 [Abstract].
  50. Siegel C, Mead J, Buell J, Yoshida A, Newell K, Woodle ES, y cols.: Comparison of daclizumab vs ATGAM induction in kidney pancreas transplantation. *Transplantation* 67: S223, 1999 [Abstract].
  51. Van der Werf WJ, Reed AI, Hemming AW, Fujita S, Patton PR, Crabtree J, Srinivas T, Howard RJ: Two doses of daclizumab provides effective induction for simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Am J Transplant* 1 (Supl. 1): 430, 2001 [Abstract].
  52. Stratta RJ, Alloway RR, Lo A, Hodge E, The PIVOT Investigators: A multicenter, open-label, comparative trial of 2 daclizumab dosing strategies vs. No antibody induction in combination with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroids in simultaneous kidney-pancreas transplantation: 6 months analysis. *Am J Transplant* 1 (Supl. 1): 159, 2001 [Abstract].
  53. Reddy KS, Stratta RJ, Shokouh-Amiri H, Alloway R, Somerville T, Egidi MF, Gaber LW, Gaber OA: Simultaneous kidney-pancreas transplantation without antilymphocyte induction. *Transplantation* 69: 49-54, 2000.
  54. Barama A, Perner F, Beauregard-Zollinger L: Absorption profiling of cyclosporin therapy for de novo kidney transplantation: a prospective randomized study comparing sparse sampling to trough monitoring. *Transplantation* 69: S162, 2000 [Abstract].
  55. Stratta RJ: Simultaneous use of tacrolimus and mycophenolate mofetil in combined pancreas-kidney transplant recipients: A multi-center report. The FK/MMF Multi-Center Study Group. *Transplant Proc* 29: 654-655, 1997.
  56. Stegall MD, Simon M, Wachs ME, Chan L, Nolan C, Kam I: Mycophenolate mofetil decreases rejection in simultaneous pancreas-kidney transplantation when combined with tacrolimus or cyclosporine. *Transplantation* 64: 1695-1700, 1997.
  57. Merion RM, Henry ML, Melzer JS, Sollinger HW, Sutherland DER, Taylor RJ: Randomized, prospective trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute renal allograft rejection after simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transplantation* 70: 105-111, 2000.
  58. Odorico JS, Pirsch JD, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Sollinger HW: A study comparing mycophenolate mofetil to azathioprine in simultaneous pancreas kidney transplantation. *Transplantation* 66: 1751-1759, 1998.

59. Gruessner RW, Sutherland DE, Drangstveit MB, Wrenshall L, Humar A, Gruessner AC: Mycophenolate mofetil in pancreas transplantation. *Transplantation* 66: 318-323, 1998.
60. Klassen DK, Oh JM, Wiland AM, Fink JC, Weir MR, Bartlett ST. Long-term pancreas allograft survival in mycophenolate mofetil treated pancreas recipients compared to azathioprine treated pancreas recipients. *Am J Transplant* 1 (Supl. 1): 213, 2001 [Abstract].
61. Bartlett ST, Schweitzer EJ, Johnson LB, Kuo PC, Papadimitrou JC, Drachenberg PC, Klassen DIC, Hoehn-Saric EW, Weir MR, Imbembo AL: Equivalent success of simultaneous pancreas kidney and solitary pancreas transplantation: A prospective trial of tacrolimus immunosuppression with percutaneous biopsy. *Ann Surg* 224: 440-452, 1996.
62. Gruessner RWG, Burke GW, Stratta R, Sollinger H, Benedetti E, Marsh C, Stock P, Boudreaux JP, Martin M, Drangstveit MB, Sutherland DER, Gruessner A: A multicenter analysis of the first experience with FK506 for induction and rescue therapy after pancreas transplantation. *Transplantation* 61: 261-273, 1996.
63. Jordan ML, Shapiro R, Gritsch HA, Egidi F, Khanna A, Vivas CA, Scatlebury VP, Fung JJ, Starzl TE, Corry RJ: Long-term results of pancreas transplantation under tacrolimus immunosuppression. *Transplantation* 67: 266-272, 1999.
64. Kaufman DB, Leventhal JR, Stuart J, Abecassis MM, Fryer JP, Stuart FP: Mycophenolate mofetil and tacrolimus as primary maintenance immunosuppression in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 67: 586-593, 1999.
65. Jordan ML, Chakrabarti P, Luke P, Shapiro R, Vivas CA, Scatlebury VP, Fung JJ, Starzl TE, Corry RJ: Results of pancreas transplantation after steroid withdrawal under tacrolimus immunosuppression. *Transplantation* 69: 265-271, 2000.
66. Gruessner RWG, Sutherland DER, Parr E, Humar A, Kandaswamy R, Gruessner AC. Improvements from steroid withdrawal after pancreas transplantation: 1-year results of a prospective, randomized open-label study. *Am J Transplant* 1 (Supl. 1): 158, 2001 [Abstract].
67. Saudek F, Malaise J, Margreiter R, EUOSPK Study Group: Tacrolimus versus cyclosporine in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation. Preliminary results of a multicentre trial. *Am J Transplant* 1 (Supl. 1): 159, 2001 [Abstract].
68. MacAllister VC, Gao Z, Peltekian K, Domingues J, Mahalati K, MacDonald AS: Sirolimus-tacrolimus combination immunosuppression. *Lancet* 355: 376-377, 2000.
69. Odorico JS, Pirsch JD, Becker BN, Sollinger HW: Experience with rapamycin in pancreas transplantation. *Am J Transplant* 1 (Supl. 1): 160, 2001 [Abstract].
70. Gruessner RWG, Nakhleh R, Tzardis P, Schechner R, Gruessner AC, Matas AJ, Najarian JS, Sutherland DE: Rejection patterns after simultaneous pancreaticoduodenal-kidney transplants in pigs. *Transplantation* 57: 756-760, 1994.
71. Benedetti E, Najarian JS, Gruessner AC, Nakhleh RE, Troppmann C, Hakim NS, Pirenne J, Sutherland DE, Gruessner RW: Correlation between cystoscopic biopsy results and hypoamylasuria in bladder-drained pancreas transplants. *Surgery* 118: 864-872, 1995.
72. Munn SR, Engen DE, Barr D, Carpenter HA, Perkins JD: Differential diagnosis of hypoamylasuria in pancreas allograft recipients with urinary exocrine drainage. *Transplantation* 49: 359-362, 1990.
73. Kuhr CS, Davis CL, Barr D, McVicar JP, Perkins JD, Bachi CE, Alpers CE, Marsh LCL: Use of ultrasound and cystoscopically guided pancreatic allograft biopsies and transabdominal renal allograft biopsies: Safety and efficacy in kidney-pancreas transplant recipients. *J Urol* 153: 316-321, 1995.
74. Nakhleh RE, Sutherland DER, Tzardis P, Schechner R, Gruessner RW: Correlation of rejection of the duodenum with rejection of the pancreas in a pig model of pancreaticoduodenal transplantation. *Transplantation* 56: 1353-1356, 1993.
75. Gross CR, Limwattananon C, Matthees B, Zehrer JL, Savik K: Impact of transplantation on quality of life in patients with diabetes and renal dysfunction. *Transplantation* 70: 1736-1746, 2000.
76. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339: 69-75, 1998.
77. Navarro X, Sutherland DER, Kennedy WR: Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 42: 727-736, 1997.
78. Nankivell BJ, Lau SG, Chapman JR, O'Connell PJ, Fletcher JP, Allen RDM: Progression of macrovascular disease after transplantation. *Transplantation* 69: 574-581, 2000.
79. Wicks MN, Hathaway DK, Shokouh-Amiri MH, Elmer DS, McCulley R, Burlew B, Gaber AO: Sustained improvement in cardiac function 24 months following pancreas-kidney transplant. *Transplant Proc* 30: 333-334, 1998.
80. Gaber AO, El-Gebely S, Sugathan P, Elmer DS, Hathaway DK, McCulley RB, Shokouh-Amiri MH, Burlew BS: Early improvement in cardiac function occurs for pancreas-kidney but not diabetic kidney alone transplant recipients. *Transplantation* 59: 1105-1112, 1995.
81. Cowan PA, Hathaway DK, Wicks MN, Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Gaber AO: Sustained improvement in cardiomyopathy following pancreas-kidney transplantation: a four-year follow-up. *Am J Transplant* 1 (Supl. 1): 182, 2001 [Abstract].
82. Robertson RP, Diem P, Sutherland DER: Time-related, cross-sectional and prospective follow-up of pancreatic endocrine function after pancreas allograft transplantation in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 34: S57-S60, 1991.
83. Katz H, Homan M, Velosa J, Robertson P, Rizza R: Effects of pancreas transplantation on postprandial glucose metabolism. *N Engl J Med* 325: 1278-1283, 1991.
84. Landgraf R, Nusser J, Piepl RL, Fiedler F, Illner WD, Abenroth D, Land W. Metabolic and hormonal studies of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetologia*; 34 (Supl. 1): S61-S67, 1991.
85. Hughes TA, Gaber AO, Amiri HS, Wang X, Elmer DS, Winsett RP, Hathaway DK, Hughes SM, Ghawji M: Lipoprotein composition in insulin-dependent diabetes mellitus with chronic renal failure: Effect of kidney and pancreas transplantation. *Metabolism* 43: 333-347, 1994.
86. Larsen JL, Stratta RJ, Ozaki CF, Taylor RJ, Miller SA, Duckworth WC: Lipid status after pancreas-kidney transplantation. *Diabetes Care* 15: 35-42, 1992.
87. Katz HH, Nguyen TT, Velosa JA, Robertson RP, Rizza R: Effects of systemic delivery of insulin on plasma lipids and lipoprotein concentrations in pancreas transplant recipients. *Mayo Clin Proc* 69: 231-236, 1994.
88. Bagdade JD, Teuscher AU, Ritter MC, Eckel RH, Robertson RP: Alterations in cholesteryl ester transfer, lipoprotein lipase, and lipoprotein composition after combined pancreas-kidney transplantation. *Diabetes* 47: 113-118, 1998.
89. Pesavento TE, Cosio FG, Pelletier RP, Elkhammas EA, Henry ML, Ingram BS, Ferguson RM: Improved patient survival in kidney-pancreas transplant recipients treated with HMG CoA reductase inhibitors. *Am J Transplant* 1 (Supl. 1): 287, 2001 [Abstract].
90. Barrou Z, Seaquist ER, Robertson RP: Pancreas transplantation in diabetic humans normalizes hepatic glucose pro-

- duction during hypoglycemia. *Diabetes* 43: 661-666, 1994.
91. Kendall DM, Rooney DP, Smets YF, Bolding LS, Robertson RP: Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycemia in patients with long-standing type I diabetes and autonomic neuropathy. *Diabetes* 46: 249-257, 1997.
  92. Allen RD, Al-Harbi IS, Morris JG, Clouston PD, O'Connell PJ, Chapman JR, Nankivell BJ: Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: determinants of recovery. *Transplantation* 63: 830-838, 1997.
  93. Gaber AO, Cardoso S, Pearson S, Abell T, Gaber L, Hathaway D, Alakkad M, Cromer R, Britt LG: Improvement in autonomic function following combined pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 23: 1660-1662, 1991.
  94. Wang Q, Klein R, Moss SE, Klein BEK, Hoyer BS, Burke K, Sollinger HW: The influence of combined kidney-pancreas transplantation on the progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 101: 1071-76, 1994.
  95. Petersen MR, Vine AK: Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation. The University of Michigan Pancreas Transplant Evaluation Committee. *Ophthalmology* 97: 496-500, 1990.
  96. Scheider A, Meyer-Schwickerath E, Nusser J, Land W, Landgraf R. Diabetic retinopathy and pancreas transplantation: a 3-year follow-up. *Diabetologia* 34 (Supl. 1): S95-S99, 1991.
  97. Konigsrainer A, Miller K, Steurer W, Kieselbach G, Aichberger C, Ofner D, Margreiter R. Does pancreas transplantation influence the course of diabetic retinopathy? *Diabetologia* 34 (Supl. 1): S86-S88, 1991.
  98. Pearce IA, Ilango B, Sells RA, Wong D: Stabilisation of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. *Br J Ophthalmol* 84: 736, 2000.
  99. Barbosa J, Steffes MW, Sutherland DER, Connert JE, Rao KV, Mauer SM: Effect of glycemic control on early diabetic renal lesions. A 5-year randomized controlled clinical trial of insulin-dependent diabetic kidney transplant recipients. *J Am Med Assoc* 272: 600-606, 1994.
  100. Fioretto P, Mauer SM, Bilous RW, Goetz FC, Sutherland DE, Steffes MW: Effects of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. *Lancet* 342: 1193-1196, 1993.
  101. Barrou BM, Gruessner AC, Sutherland DER, Gruessner RWG: Pregnancy after pancreas transplantation in the cyclosporine era. *Transplantation* 65: 524-527, 1998.
  102. Gores PF, Najarian JS, Stephanian E, Lloveras JJ, Kelley SL, Sutherland DE: Insulin independence in type I diabetes after transplantation of unpurified islets from single donor with 15-deoxyspergualin. *Lancet* 341: 19-21, 1993.
  103. International Islet Transplant Registry: Vol. 6, N.º 1, 1996.
  104. Bennet W, Sundberg B, Groth CG, Brendel MD, Brandhorst D, Brandhorst H, Bretzel RG, Elgue G, Larsson R, Nilsson B, Korsgren O: Incompatibility between human blood and isolated islets of Langerhans: a finding with implications for clinical intraportal islet transplantation? *Diabetes* 48: 1907-1914, 1999.
  105. Maffi P, Bertuzzi F, Guiducci D, Socci C, Aldrighetti L, Nano R, Salvioni M, Secchi A, Di Carlo V. Pre and perioperative management influences the clinical outcome of islet transplantation. *Am J Transplant* 1 (Supl. 1): 181, 2001 [Abstract].
  106. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 343: 230-238, 2000.
  107. Shapiro AMJ, Ryan EA, Rajotte RV, Korbitt GS, Kin T, O'Kelly K, Warnock GL, Bigam DL, Kneteman NM, Lakey JRT: Two-year insulin independence and metabolic follow-up after islet-alone transplantation in autoimmune diabetes. *Am J Transplant* 1 (Supl. 1): 243, 2001 [Abstract].
  108. Hering BJ, Kandaswamy, Harmon JV, Ansite J, Clemmings S, Sakai T, Zabloski J, Duderstadt K, Jacobsen K, Gibson C, Paraskevas S, Eckman P, Nakano M, Sawada T, Zhang HJ, Sutherland DER, Bluestone JA: Insulin independence after single donor islet transplantation in type 1 diabetes with hOCT3γ-1 (ala-ala), sirolimus and tacrolimus therapy. *Am J Transplant* 1 (Supl. 1): 180, 2001 [Abstract].