

Estado actual del trasplante renopancreático

Current Status of the Kidney-Pancreas Transplant

Pablo Daniel Uva^{1,2}, Alejandra Quevedo¹, Josefina Rosés¹, María Fernanda Toniolo¹, Roxana Pilotti¹, Eduardo Chuluyan^{1,2}, Luis Re¹

RESUMEN

El trasplante de páncreas es un tratamiento alternativo para la diabetes. Sus modalidades e indicaciones son: 1) trasplante de páncreas simultáneo con riñón para pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o con nefropatía diabética en estadio terminal en tratamiento sustitutivo o próximo al mismo; 2) trasplante de páncreas después de riñón para pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con un trasplante renal funcionando; 3) trasplante de páncreas aislado para pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con hipoglucemias aperceptivas que requieren internaciones o rescate de terceros. Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 seleccionados pueden ser candidatos a trasplante de páncreas. La selección de donantes es muy importante, el donante ideal es fallecido por traumatismo craneoencefálico, menor de 45 años, con un peso entre 30 y 90 kg, con un IMC menor a 30kg/m², hemodinámicamente estable y sin antecedentes de paro cardiorespiratorio ni hipotensión sostenida. Hay varias estrategias de derivación de la función endócrina (sistémica y portal) y exócrina (entérica o vesical), la más utilizada es la derivación sistémica y entérica. En el manejo perioperatorio se destacan estrategias para mantener una buena presión de perfusión tisular, un control estricto de glucemia, para prevenir la trombosis del injerto debe implementarse un plan de antiagregación y anticoagulación, todo lo anterior junto a una profilaxis antibiótica, antifúngica y antiviral. Los esquemas clásicos de inmunosupresión

incluyen una inducción con esteroides y anticuerpos deplecionantes de linfocitos T y un mantenimiento con un triple esquema con esteroides, tacrolimus y micofenolato. La clasificación de Banff distingue rechazos celulares y humorales. La base del tratamiento del rechazo celular incluye pulsos de esteroides y anticuerpos deplecionantes de linfocitos T, mientras que los rechazos humorales requieren de plasmaféresis e inmunoglobulina endovenosa. Las principales complicaciones postoperatorias son el sangrado, la pancreatitis, la trombosis del injerto y las fístulas anastomóticas. En cuanto a los resultados, el trasplante de páncreas presenta, a cinco años, una supervivencia del paciente del 90% y un 77% del injerto pancreático. Las modalidades de trasplante solitario presentan menor supervivencia alejada del injerto. En Argentina hay una actividad de trasplante de páncreas de entre 60 y 80 trasplantes anuales. La reglamentación del INCUCAI prevé la inscripción anticipada en lista de espera de pacientes con nefropatía terminal con depuración de creatinina menor a 30 ml/min.

PALABRAS CLAVE: trasplante renopancreático; riñón; páncreas; renopáncreas; insuficiencia renal; diabetes

ABSTRACT

Pancreas transplantation is an alternative treatment for diabetes. Its modalities and indications are the following: 1) simultaneous pancreas and kidney transplantation: type

1) Instituto de Trasplantes y Alta Complejidad (ITAC-Nephrology), Buenos Aires, Argentina

2) Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFY-BO), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Universidad de Buenos Aires (CONICET-UBA), Buenos Aires, Argentina

Correspondencia:

Dr. Pablo Daniel Uva
ORCID: 0000-0001-7317-3875
paduva@yahoo.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 19-05-2020

Corregido: 08-06-2020

Aceptación: 16-06-2020

1 diabetes mellitus patients with end-stage diabetic nephropathy (in replacement treatment or close to it); 2) pancreas transplantation after kidney: type 1 diabetes mellitus patients with a functioning kidney transplant; 3) isolated pancreas transplantation: type 1 diabetes mellitus patients with unperceived hypoglycemia requiring hospitalization or rescue by third parties. Some of the screened type 2 diabetes mellitus patients may be pancreas transplantation candidates. Choosing a donor is very important: the ideal donor should be a deceased one who died due to intracranial injury, under 45 years of age, weighing between 30 and 90 kg, with a BMI below 30kg/m², hemodynamically stable and having no history of cardiopulmonary arrest or sustained hypotension. There exist various strategies to divert the endocrine function (systemic and portal) and the exocrine function (vesical or enteric), systemic and enteric diversion being the most commonly used. Among the techniques which stand out during perioperative management, we could mention maintaining a good tissue perfusion, a strict glycemic control, an antiaggregation/anticoagulation plan to prevent graft thrombosis and antibiotic, antifungal and antiviral prophylactic treatment. Classic immunosuppression schemes consist of induction with T cell depleting steroids and antibodies and keeping a three-drug treatment including steroids, tacrolimus and mycophenolate. Banff classification draws a distinction between cellular and humoral rejection. The basis for cellular rejection treatment includes steroid-pulse therapy and T-cell depleting antibodies, while humoral rejection requires plasmapheresis and endovenous immunoglobulin. The main postoperative complications are bleeding, pancreatitis, graft thrombosis and anastomosis fistula. As for the results, the survival rate 5 years after pancreas transplantation is 90% for patients and 77% for pancreatic grafts. Isolated transplantation presents a lower long-term survival of the graft. In Argentina, between 60 and 80 pancreas transplants are performed every year. INCUCAI regulations provide for early registration on the waiting list for patients suffering from end-stage nephropathy with a creatinine clearance lower than 30 mL/min.

KEYWORDS: kidney-pancreas transplant; kidney; pancreas; renopancreas; renal insufficiency; diabetes

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es considerada una epidemia con una prevalencia estimada de 642.000.000 de personas para el año 2040.⁽¹⁾ Esta enfermedad se caracteriza por la alteración del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, como consecuencia de la disminución en la producción de insulina, de su acción o de ambas. En su evolución, presenta complicaciones agudas que ponen en riesgo la vida del paciente (coma, cetoacidosis) y complicaciones crónicas resultantes del daño micro y macrovascular (nefropatía, retinopatía, enfermedad vascular periférica, neuropatía periférica y autonómica). El estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial Research Group) demostró que el control estricto de la glucemia puede retardar la aparición de las complicaciones crónicas, sin embargo, cuanto más intensivo es el tratamiento con insulina se presentan más episodios de hipoglucemias como contrapartida.⁽²⁾ En nuestro medio la DM constituye la principal causa de enfermedad renal crónica terminal (ERCT), de ceguera y de amputaciones no traumáticas.

El primer trasplante de páncreas fue realizado en el año 1966 por el equipo del Dr. Richard Lillehei de la Universidad de Minnesota. Apenas dos años después, el Dr. Mario Chapo Bortagaray realizó el primer trasplante pancreático en la Argentina empleando un páncreas parcial (cuerpo y cola) implantado en el cuello. Actualmente, en nuestro país se realizan entre 65 a 80 trasplantes pancreáticos anuales.

Indicaciones

Los objetivos del trasplante de páncreas son: restablecer el control metabólico para lograr euglucemia sostenida sin el aporte de insulina exógena; eliminar las complicaciones agudas de la diabetes; prevenir, detener, enlentecer o revertir las complicaciones crónicas de la diabetes; mejorar la calidad y la expectativa de vida del paciente. Debido a que el trasplante pancreático presenta riesgos inherentes a la cirugía y al tratamiento inmunosupresor, en la mayoría de los pacientes diabéticos sin insuficiencia renal, el tratamiento de elección continúa siendo la administración de insulina (excepto en casos seleccionados). Sin embargo, cuando el paciente presenta ERCT y requiere un trasplante renal (que ya lo expone a la cirugía y al tratamiento inmunosupresor) el

agregado del trasplante de páncreas presenta más beneficios que riesgos. Existen, entonces, tres modalidades de trasplante pancreático:⁽³⁾

1) Trasplante simultáneo de riñón y páncreas (SPK). Es la modalidad más común (78%) indicada en pacientes diabéticos tipo 1 con nefropatía en estadio terminal. Se considera trasplante anticipado (*preemptive* en la literatura inglesa) cuando el paciente todavía no recibe terapia de reemplazo renal.

2) Trasplante de páncreas después de trasplante renal (PAK). Indicado en pacientes diabéticos tipo 1 con un trasplante renal funcionante (14%). El paciente debe estar libre de episodios de rechazo agudo en los últimos 6-12 meses. Se recomienda un filtrado glomerular de 55 ml/min, si el paciente no recibe inhibidores de la calcineurina, o de 40 ml/min si ya los recibe, ya que esta medicación es nefrotóxica y constituye el pilar de la inmunosupresión en el trasplante de páncreas.

3) Trasplante de páncreas aislado (PTA). Indicado en pacientes diabéticos tipo 1, sin nefropatía terminal, que presentan episodios de hipoglucemias aperceptivas que requieren internación y/o rescate de terceros (8%). Esta labilidad presenta un riesgo de vida y afecta la calidad de vida del paciente y de su entorno familiar. Se recomienda que el paciente tenga un filtrado glomerular > 60 ml/min para evitar la progresión de su nefropatía posterior al trasplante pancreático aislado. Ocasionalmente, este trasplante se puede indicar en pacientes con progresión de las complicaciones secundarias de la diabetes a pesar del tratamiento insulínico adecuado.

Pacientes con diabetes tipo 2

Actualmente se considera que para desarrollar diabetes tipo 2 no alcanza con la condición de resistencia a la insulina, sino que debe existir además una incapacidad del páncreas para hacer frente a esta condición. En pacientes diabéticos tipo 2 insulinoquirientes seleccionados, el trasplante de páncreas presenta resultados similares a pacientes con diabetes tipo 1. Actualmente la diabetes tipo 2 representa casi el 15% de los trasplantes renopancreáticos simultáneos según el Registro Internacional de Trasplante de Páncreas

(International Pancreas Transplant Registry, IPTR). La mayoría de los centros utilizan los siguientes criterios de selección: pacientes insulinoquirientes por más de 5 años, con requerimientos menores a 1 u/kg peso/día, péptido C en ayunas menor a 10 mg/dL, edad menor a 60 años, índice de masa corporal (IMC) menor a 30-32 y buena función cardiovascular.⁽⁴⁾

Contraindicaciones

Como en todo trasplante, los riesgos de una cirugía de alta complejidad y el uso de inmunosupresión de largo plazo deben ser menores que aquellos del tratamiento alternativo. Algunas contraindicaciones son la edad mayor a 60 años, IMC mayor a 32, enfermedad cardíaca no corregible (coronaria, fracción de eyección menor a 30% o infarto agudo de miocardio reciente), neoplasias malignas (se requiere 5 años libres de enfermedad para la mayoría de ellas), adicción a drogas o alcohol y mala adherencia a los tratamientos.

Selección de donantes

En el trasplante de páncreas la selección del donante tiene un especial impacto en los resultados del postrasplante inmediato por la incidencia de complicaciones que pueden derivar en la pérdida del injerto o fallecimiento del paciente. Son contraindicaciones absolutas el antecedente de diabetes, traumatismo del páncreas, tumores malignos (con algunas pocas excepciones) e infecciones transmisibles del donante. Los factores que aumentan el riesgo de pérdida del injerto por complicaciones perioperatorias (denominadas en conjunto falla técnica) son: edad mayor a 45 años, IMC mayor a 30 kg/m², donantes pediátricos con peso menor a 30 kg (por el tamaño de sus vasos), tiempo de isquemia fría mayor a 12 horas, el donante a corazón parado, el uso de inotrópicos en dosis altas o por tiempo prolongado, la causa de muerte por accidente cerebrovascular y el antecedente de parada cardíaca.⁽⁵⁻⁶⁾ En cuanto al laboratorio, signos de disfunción renal, alteración en las enzimas hepáticas y pancreáticas (amilasa y lipasa) pueden indicar un mal mantenimiento del donante (inestabilidad hemodinámica, hipotensión sostenida, etc.). Asimismo, la inspección del páncreas por un ablacionista entrenado permite descartar aquellos órganos con infiltración de grasa, edema significativo y consistencia aumentada. La hiperglucemia puede ser una respuesta fisiológica

a la muerte encefálica que convendrá corregir para no exigir al páncreas durante el mantenimiento.⁽⁷⁾ El tiempo prolongado de internación en terapia intensiva del donante puede aumentar la incidencia de colonización por gérmenes multiresistentes que aumentan la morbimortalidad del receptor. Por último, debemos mencionar que algunos centros utilizan el donante vivo de páncreas parcial (cuerpo y cola). La experiencia es muy escasa y no se ha generalizado debido al riesgo de diabetes en el donante.⁽⁸⁾ Todas las variables anteriores deben valorarse en su conjunto, teniéndose en cuenta el riesgo acumulable entre ellas.

En síntesis, el donante ideal de páncreas sería aquel fallecido por trauma craneoencefálico, menor de 45 años, con un peso entre 30 y 90 kg, con un IMC menor a 30 kg/m², hemodinámicamente estable, sin antecedentes de paro cardiorespiratorio ni hipotensión sostenida y con bajo riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas.

Estrategia y técnica quirúrgica

El trasplante de páncreas vascularizado se realiza en conjunto con un segmento de duodeno, y existen varias estrategias de drenaje de la secreción endócrina (vena porta) y exócrina (duodeno) del páncreas. La derivación endócrina puede ser sistémica (al sistema de vasos ilíacos o cava) o portal (drenando la vena porta al sistema porta del receptor). La derivación exócrina puede ser entérica o vesical. La derivación portal, aunque en teoría es más fisiológica, no ha demostrado diferencias metabólicas en el receptor y, debido a su mayor complejidad, es utilizada solamente en un 20% de los centros.⁽⁹⁾ La derivación vesical resulta más segura en el perioperatorio por tener menor morbilidad, pero en el mediano plazo presenta mayores complicaciones.⁽¹⁰⁾ La derivación entérica es la más utilizada (90% de los trasplantes en el mundo).

Manejo perioperatorio

Es importante tener protocolizado el manejo perioperatorio en lo que se refiere a la administración de fluidos, el monitoreo glucémico, la profilaxis antimicrobiana y la prevención de la trombosis del injerto pancreático. Durante la cirugía es importante mantener una buena presión de perfusión tisular, particularmente en el momento del desclampeo, para lo cual se recomienda la administración de fluidos por sobre los vasopresores.

En el trasplante renopancreático simultáneo debe tratarse la poliuria del postoperatorio inmediato con reposición volumen a volumen las primeras 24 horas. Todas estas medidas están dirigidas a evitar la disfunción del injerto renal y el consiguiente requerimiento de diálisis postoperatoria, ya que la función retardada del injerto renal es un factor de riesgo para la trombosis del injerto pancreático.⁽¹¹⁾ Idealmente el paciente debe ingresar a quirófano sin hipoglucemia ni hiperglucemia, la cual se debe corregir para tener cerca de 200 mg/dL al momento del desclampeo. Deben realizarse controles de glucemia cada 20-30 minutos después del desclampeo para detectar hipoglucemias severas que deben ser rápidamente tratadas. Este monitoreo debe continuarse en forma horaria durante las primeras 24 horas. Durante el implante se administra manitol (15 g) para disminuir el edema pancreático post-reperusión, algunos centros también administran octreotide. Existen varias estrategias de antiagregación y anticoagulación,⁽¹²⁻¹³⁾ nosotros empleamos aspirina 100 mg/día antes de la cirugía y heparina 10.000 UI/día en bomba de infusión endovenosa los primeros días y subcutánea en adelante hasta la externación. Se realiza profilaxis antibiótica (cotrimoxazol + ampicilina-sulbactam o piperacilina-tazobactam), antifúngica (fluconazol) y antiviral (ganciclovir). Es recomendable el control de la perfusión de los injertos con ecodoppler inmediatamente después del implante y en los primeros días.

En caso de trasplante de páncreas solitario, algunas consideraciones especiales son: considerar un esquema de antiagregación *versus* anticoagulación más agresivo por mayor incidencia de trombosis del injerto, probablemente debido a ausencia de uremia. En general, debido a que el paciente tiene buena función renal se puede dejar un aporte generoso de líquidos en las primeras 24 horas.

Aspectos inmunológicos y seguimiento alejado

El trasplante de páncreas requiere una inducción similar a un trasplante renal de mediano o alto riesgo inmunológico. El esquema de inducción incluye habitualmente el uso de esteroides y anticuerpos deplecionantes de linfocitos T (Timoglobulina). El esquema de mantenimiento más frecuentemente utilizado consiste en un triple esquema con esteroides, tacrolimus y micofenolato.

En pacientes con trasplante de páncreas

simultáneo con riñón o después de riñón, el seguimiento postrasplante del paciente incluye el habitual seguimiento del paciente trasplantado renal y sus habituales comorbilidades (hipertensión, anemia, trastornos del metabolismo fosfocálcico, prevención de tumores). El monitoreo de la función del injerto pancreático se realiza con el control de enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa) y del control glucémico, con determinación de glucemia en ayunas mensual y con un control metabólico más extenso cada 6-12 meses, que incluye una prueba de tolerancia oral a la glucosa, determinación de péptido C plasmático y de hemoglobina glicosilada. En casos de derivación vesical, la determinación de amilasuria puede ser útil para el monitoreo del páncreas ya que la misma se encuentra disminuida en casos de rechazo.⁽¹⁴⁾ Es recomendable el monitoreo de anticuerpos anti-HLA cada 6-12 meses.⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

Debido al potencial riesgo de fístulas pancreáticas pocos centros realizan biopsias del injerto pancreático en pacientes con disfunción del injerto. En pacientes con trasplante de páncreas y riñón simultáneo con disfunción pancreática muchos centros comienzan con una biopsia renal suponiendo el rechazo sincrónico de ambos órganos. Sin embargo, debido a la existencia de un 60% de rechazos asincrónicos, recomendamos la biopsia del injerto pancreático en ocasiones de disfunción del mismo.⁽¹⁷⁾

La clasificación de rechazo más empleada es la de Banff,⁽¹⁸⁾ en ella se distinguen rechazos celulares y humorales. Existen tres grados de rechazo celular agudo de páncreas (leve, moderado y severo), de acuerdo a la cantidad de inflamación (septal, multifocal o difusa) y al grado de arteritis.

El tratamiento del rechazo celular agudo son los pulsos de corticoides, con el agregado de anticuerpos deplecionantes de linfocitos T (Timoglobulina) en los grados 2 y 3. En los rechazos humorales, el tratamiento de elección incluye la plasmaféresis y la inmunoglobulina endovenosa (IVIG).⁽¹⁹⁾

Complicaciones postoperatorias

La complicación quirúrgica más frecuente es el sangrado,⁽²⁰⁾ se presenta en aproximadamente el 20% de los casos debido a la antiagregación y anticoagulación. En general, requiere de una laparotomía, evitando sobre corregir la anticoagulación por el riesgo de trombosis. La pancreatitis del injerto se presenta como un

cuadro de dolor sobre el injerto pancreático que se palpa con mayor consistencia. El diagnóstico es clínico y se trata con reposo digestivo, nutrición parenteral total y antibióticos. La trombosis es la complicación más temida y puede ser venosa o arterial. Los factores que aumentan su incidencia (al igual que la pancreatitis) son la edad del donante, la infiltración grasa y edema pancreático, los vasopresores y la diálisis postrasplante.⁽¹²⁾ Tiene una incidencia del 3-8% y su tratamiento es la pancreatectomía del injerto. Las fístulas de la anastomosis duodeno yeyunal son de gran morbilidad. Se diagnostican por el débito entérico del drenaje y el cuadro de peritonitis (fiebre, dolor, repercusión hemodinámica). El tratamiento es quirúrgico y se realiza con lavado de cavidad y cierre de la fístula con desfuncionalización en Y de Roux. Según la gravedad del cuadro clínico puede requerir la pancreatectomía del injerto. La fístula de la anastomosis duodenovesical presenta menor morbilidad por ser de orina y jugo pancreático. Puede resolverse con la permanencia de la sonda vesical o requerir una revisión de esta. La derivación vesical, sin embargo, presenta a mediano plazo complicaciones urológicas (cistitis, hematuria, uretritis), infecciosas (urinarias a repetición) y metabólicas (acidosis metabólica y deshidratación) que, en su conjunto, requieren su conversión a entérica en un 30% durante el primer año.⁽¹⁰⁾

Resultados

El último análisis del IPTR reporta que la supervivencia del paciente es del 97% al año y de 90% a los 5 años, para las tres modalidades de trasplante. Estos resultados son superiores a la alternativa terapéutica de permanecer en diálisis con diabetes, la cual presenta una mortalidad de 5 años superior al 50% y superior a la alternativa de trasplante renal solitario para los PAK.

La supervivencia del injerto pancreático es del 89% al año y del 77% a los 5 años para SPK, entre el 85% y 67% para PAK y entre el 82% y 58% para PTA, respectivamente.⁽²¹⁾ Durante los primeros 3 meses postrasplante la causa más frecuente de pérdida de función del injerto pancreático es la denominada falla técnica (que incluye la trombosis, la pancreatitis, las fístulas y la infección intraabdominal) y se presenta en el 6 a 8% de los casos, siendo más frecuentes en páncreas solitarios que en páncreas simultáneos con riñón. Luego del primer año, las causas más frecuentes son de base

inmunológica o muerte con injerto funcionante. La pérdida por causa inmunológica es del 6% a 4 años en SPK y aumenta a 13% en PAK y a 21% en PTA, debido a la detección más tardía en las modalidades de trasplante de páncreas solitario por no contar con disfunción del injerto renal como marcador centinela del rechazo pancreático. Según el IPTR, no existen diferencias en la supervivencia del injerto pancreático entre las derivaciones exócrinas intestinal y vesical. Tampoco existen diferencias significativas entre pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 y tipo 2 seleccionados.⁽²²⁾ La supervivencia del injerto renal es del 95% al año y del 91% a los 5 años.

Con respecto al trasplante renopancreático anticipado, los estudios reportan que esta cohorte tiene mayor supervivencia del paciente en relación con aquellos en terapia de reemplazo sustitutivo renal.⁽²³⁾

Situación actual del trasplante renopancreático en Argentina

La actividad de trasplante renopancreático en Argentina ha tenido un impulso muy importante durante la primera década del siglo, manteniendo una producción estable en los últimos 10 años.

La reglamentación del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) sobre trasplante de páncreas y renopáncreas establece una prioridad para el implante simultáneo de riñón y páncreas cuando hay un donante cadavérico ideal. Esto significa que, por un lado, cuando hay un donante ideal se abre la lista renopancreática, quedando el otro riñón para la lista renal. Por otro lado, indica una prioridad del trasplante simultáneo de riñón y páncreas sobre el trasplante solitario (PAK, PTA), cuya lista pancreática se abre una vez cada 15 implantes renopancreáticos. La reglamentación permite la inscripción en lista de espera de pacientes con ERCT sin tratamiento sustitutivo, con una depuración de creatinina < 30ml/min, permitiendo la oportunidad del trasplante anticipado o *preemptive*.⁽²⁴⁾

Actualmente la lista de espera para trasplante renopancreático simultáneo en Argentina ronda los 160 pacientes, muy por debajo del estimado de 600 a 700 pacientes con diabetes tipo 1 (o tipo 2 seleccionados menores de 45 años) en diálisis.⁽²⁵⁾

Según un reporte del INCUCAI del año 2019, sobre la actividad de trasplante entre los años 2006

al 2018, el trasplante renopancreático fue de 60 a 85 trasplantes anuales. Las principales características de los donantes empleados fueron con causa de muerte traumatismo endocraneano (70%) y con un promedio de edad de 24,5 años.

En trasplante simultáneo de riñón y páncreas, la supervivencia del paciente fue del 95% al mes, del 86% al año y del 77% a los 5 años. La supervivencia del injerto pancreático fue del 85% al mes, del 74% al año y del 63% a los 5 años.⁽²⁶⁾

BIBLIOGRAFÍA

- 1) IDF Diabetes Atlas [Internet]. 9th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2019. Disponible en: <<https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>>(consulta: 18/03/2020).
- 2) Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
- 3) Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(9):555-62. doi: 10.1038/nrendo.2013.138.
- 4) Orlando G, Stratta RJ, Light J. Pancreas transplantation for type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Organ Transplant.* 2011;16(1):110-5. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283424d1f.
- 5) 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(4):837-45. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02996.x.
- 6) Vinkers MT, Rahmel AO, Slot MC, Smits JM, Scharek WD. How to recognize a suitable pancreas donor: a Eurotransplant study of preprocurement factors. *Transplant Proc.* 2008;40(5):1275-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.03.142.
- 7) Odorico JS, Heisey DM, Voss BJ, Steiner DS, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, et al. Donor factors affecting outcome after pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 1998;30(2):276-7. doi: 10.1016/s0041-1345(97)01263-3.
- 8) Kirchner VA, Finger EB, Bellin MD, Dunn TB, Gruessner RW, Hering BJ, et al. Long-term outcomes for living pancreas donors in the modern era. *Transplantation.* 2016;100(6):1322-8. doi: 10.1097/TP.0000000000001250.

- 9) Bazerbachi F, Selzner M, Marquez MA, Norgate A, Aslani N, McGilvray ID, *et al.* Portal venous versus systemic venous drainage of pancreas grafts: impact on long-term results. *Am J Transplant.* 2012;12(1):226-32. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03756.x.
- 10) Wai PY, Sollinger HW. Long-term outcomes after simultaneous pancreas-kidney transplant. *Curr Opin Organ Transplant.* 2011;16(1):128-34. doi: 10.1097/MOT.0b013e328341b0b5.
- 11) Parajuli S, Muth BL, Astor BC, Redfield RR, Mandelbrot DA, Odorico JS, *et al.* Delayed kidney graft function in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients is associated with early pancreas allograft failure. *Am J Transplant.* 2020;20(10):2822-31. doi: 10.1111/ajt.15923.
- 12) Farney AC, Rogers J, Stratta RJ. Pancreas graft thrombosis: causes, prevention, diagnosis, and intervention. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012;17(1):87-92. doi: 10.1097/MOT.0b013e32834ee717.
- 13) Aboalsamh G, Anderson P, Al-Abbassi A, McAlister V, Luke PP, Sener A. Heparin infusion in simultaneous pancreas and kidney transplantation reduces graft thrombosis and improves graft survival. *Clin Transplant.* 2016;30(9):1002-9. doi: 10.1111/ctr.12780.
- 14) Marks WH, Borgström A, Sollinger H, Marks C. Serum immunoreactive anodal trypsinogen and urinary amylase as biochemical markers for rejection of clinical whole-organ pancreas allografts having exocrine drainage into the urinary bladder. *Transplantation.* 1990;49(1):112-5. doi: 10.1097/00007890-199001000-00025.
- 15) Cantarovich D, De Amicis S, Akl A, Devys A, Vistoli F, Karam G, *et al.* Posttransplant donor-specific anti-HLA antibodies negatively impact pancreas transplantation outcome. *Am J Transplant.* 2011;11(12):2737-46. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03729.x.
- 16) Uva PD, Quevedo A, Roses J, Toniolo MF, Pilotti R, Chuluyan E, *et al.* Anti-Hla donor-specific antibody monitoring in pancreas transplantation: role of protocol biopsies. *Clin Transplant.* 2020;34(8):e13998. doi: 10.1111/ctr.13998.
- 17) Uva PD, Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Toniolo MF, Quevedo A, Dotta AC, *et al.* Graft dysfunction in simultaneous pancreas kidney transplantation (SPK): Results of concurrent kidney and pancreas allograft biopsies. *Am J Transplant.* 2019;19(2):466-74. doi: 10.1111/ajt.15012.
- 18) Loupy A, Haas M, Solez K, Racusen L, Glotz D, Seron D, *et al.* The Banff 2015 Kidney Meeting Report: current challenges in rejection classification and prospects for adopting molecular pathology. *Am J Transplant.* 2017;17(1):28-41. doi: 10.1111/ajt.14107.
- 19) Papadimitriou JC, Drachenberg CB. Distinctive morphological features of antibody-mediated and T-cell-mediated acute rejection in pancreas allograft biopsies. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012;17(1):93-9. doi: 10.1097/MOT.0b013e32834ee754.
- 20) Hampson FA, Freeman SJ, Ertner J, Drage M, Butler A, Watson CJ, *et al.* Pancreatic transplantation: surgical technique, normal radiological appearances and complications. *Insights Imaging.* 2010;1(5-6):339-47. doi: 10.1007/s13244-010-0046-3.
- 21) Stratta RJ, Gruessner AC, Gruessner RWG. The past, present, and future of pancreas transplantation for diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab J.* 2018;2(3):1-9.
- 22) Gruessner AC, Gruessner RW. Long-term outcome after pancreas transplantation: a registry analysis. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016;21(4):377-85. doi: 10.1097/MOT.0000000000000331.
- 23) Wiseman AC, Huang E, Kamgar M, Bunnapradist S. The impact of pre-transplant dialysis on simultaneous pancreas-kidney versus living donor kidney transplant outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(4):1047-58. doi: 10.1093/ndt/gfs582.
- 24) Argentina. Instituto Nacional Único Coordinador de Ablación e Implante. Resolución N° 59 (3/12/2010). [Establécense pautas relacionadas con los datos que deberán remitirse a los Organismos Jurisdiccionales de Ablación e Implante para la correcta y eficiente organización de los registros de lista de espera y trasplante]. *Boletín Oficial* (20/12/2010).
- 25) Argentina. Central de Reportes y Estadísticas del SINTRA (CRESI) [Internet]. Disponible en: <<https://cresi.incucai.gov.ar/IniciarCresiFromSintra.do>> (consulta: 18/03/2020).
- 26) Argentina. Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante. Registro Nacional de Procuración y Trasplante. *Reporte de trasplante renal y renopancreático* [Internet]. Buenos Aires: INCUCAI, 2019. Disponible en: <<https://cresi.incucai.gov.ar/IniciarCresiFromSintra.do>> (consulta: 18/03/2020).