

# TRASPLANTE DE PÁNCREAS E ISLOTES

## Sung Ho Hyon

Profesor Titular Clínica Quirúrgica, Instituto Universitario \*  
Jefe del Programa de Trasplante Renopancreático \*

## Pablo Ezequiel Huespe

Médico Adscripto, Programa de Trasplante Renopancreático\*

## Aldo Sebastián Oggero

Fellow, Programa de Trasplante Renopancreático\*

\*Hospital Italiano de Buenos Aires.

### Sumario

- 1) Modalidades del trasplante
- 2) Indicaciones de trasplante de páncreas vascularizado
- 3) Indicaciones de trasplante de islotes pancreáticos
- 4) Técnica quirúrgica del páncreas vascularizado
  - a) Cirugía donante
  - b) Cirugía de banco
  - c) Cirugía en el receptor
  - d) Consideraciones técnicas
- 5) Aislamiento y purificación de islotes pancreáticos
- 6) Preparación de islotes
- 7) Trasplante de islotes pancreáticos
- 8) Fenómenos posteriores al trasplante
- 9) Inmunosupresión en trasplante de páncreas e islotes
- 10) Resultados
- 11) Comentarios y conclusiones
- 12) Bibliografía

## 1) Modalidades del trasplante

El páncreas puede trasplantarse:

- a) como órgano entero, es decir, vascularizado y
- b) como islotes de Langerhans. Los islotes se obtienen por digestión del páncreas con una enzima llamada colagenasa<sup>61</sup>.

De acuerdo a los requerimientos de cada paciente, tanto el páncreas vascularizado como

---

**Hyon SH, Huespe PE, OGGERO AS:** Trasplante de páncreas e islotes. En Enciclopedia Cirugía Digestiva, F. Galindo y col. [www.sacd.org.ar](http://www.sacd.org.ar) Tomo IV-493, pág. 1-

los islotes pueden trasplantarse en forma simultánea con el riñón, consecutiva a un trasplante renal previo, o en forma solitaria. Las indicaciones para las diferentes modalidades descritas serán . explicadas en los párrafos siguientes.

## 2) Indicaciones de trasplante de páncreas vascularizado

El trasplante de páncreas es un procedimiento clínicamente establecido que tiene indicación principalmente en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1, o insulino dependiente (DMID)<sup>1,39,57,58,79</sup>. Asimismo el trasplante de páncreas puede utilizarse para casos seleccionados de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) habiendo un aumento constante en la tasa de trasplante en este subgrupo<sup>22</sup>. Los criterios de indicación de trasplante de páncreas en DMT2 buscan maximizar el beneficio del trasplante<sup>21,52</sup>, existen diversos criterios :

- Edad menor a 55-60 años
- BMI <30-32 kg/m<sup>2</sup>
- Péptido-C <2ng/mL
- Requerimiento de insulina
- Insuficiencia renal crónica (diálisis o clearance de creatinina < 20 mL/min)
- Bajo riesgo cardiovascular
- Al menos 5 años desde el diagnóstico de diabetes

Se utilizarán las siguientes siglas en inglés para describir las diferentes modalidades de trasplante de páncreas vascularizado, de acuerdo a la oportunidad del mismo con respecto al trasplante renal:

**a) SPK** (simultaneous pancreas and kidney transplant), para el trasplante simultáneo de páncreas y riñón ;

**b) PAK** (pancreas after kidney), para el trasplante de páncreas luego del trasplante renal ; y

**c) PTA** (pancreas transplant alone), para el trasplante de páncreas solitario.

El PAK está indicado en pacientes con DMID que han recibido en una instancia previa un trasplante renal. En estos pacientes se ha observado que un trasplante pancreático exitoso aumenta la supervivencia del riñón, probablemente por restitución de la regulación normal de la glucemia y la limitación de los factores responsables de una nueva nefropatía diabética.

El PAK también se indica en pacientes con neuropatía que tienen la posibilidad de recibir un injerto renal de un donante vivo, lo cual presenta ventajas inmunológicas y disminuye el tiempo en lista de espera. El páncreas se trasplanta en un segundo tiempo, con un órgano proveniente de un donante cadavérico.

El PTA encuentra indicación en la diabetes lábil<sup>80</sup>, sin falla renal. Se trata de un grupo de pacientes que presenta fluctuaciones extremas de los niveles de glucemia, con imposibilidad de lograr un control adecuado aún con esquemas de insulinización intensificada. Cuando carecen además de la capacidad de prevenir los episodios de hipoglucemia por no presentar los signos y síntomas prodrómicos (unawareness), se hallan expuestos a situaciones de alto riesgo. En estos pacientes, un páncreas puede restablecer las condiciones fisiológicas de regulación glucosa/insulina<sup>79</sup>. Es necesario, sin embargo, analizar en cada caso los riesgos relacionados con la inmunosupresión y si éstos realmente aventajan a los del manejo de la diabetes<sup>78, 4-5,14</sup>.

Estudios diseñados para evaluar la calidad de vida de pacientes trasplantados de páncreas, en cualquiera de sus modalidades, han mostrado que los mismos prefieren estar bajo inmunosu-

presión pero libres de insulina, por sobre su situación antes del trasplante<sup>83-44-45</sup>. La modalidad SPK tiene indicación en pacientes diabéticos con insuficiencia renal terminal (clearance de creatinina <40 mL/min), la mayoría de los cuales se encuentra en diálisis. La inmunosupresión ya sería necesaria por el injerto renal y el agregado de un páncreas en forma simultánea podría además dejarlos libres de insulina. La restitución de la función de las células  $\beta$  pancreáticas, dañadas en la DMID, mejora inmediatamente la calidad de vida de estos pacientes al eliminar la necesidad de controles glucémicos e inyecciones frecuentes de insulina. Más a mediano y largo plazo, podría prevenir la aparición de las complicaciones secundarias de la diabetes (nefropatía, retinopatía, vasculopatía, neuropatía, etc.). En el caso de que ya estuviesen instaladas se buscaría frenar su progresión<sup>10,49,83</sup>. Sigue siendo motivo de estudio la inclusión, para trasplante vascularizado, de pacientes con antecedentes de cardiopatía severa. Aunque existen centros donde el procedimiento no se contraindica<sup>72</sup>, la mayoría acepta solamente pacientes menores de 50 años de edad, con función cardíaca y vasos periféricos adecuados<sup>77</sup>.

### 3) Indicaciones de trasplante de islotes pancreáticos

Desde su comienzo, el trasplante simultáneo de islotes y riñón se realizaba en pacientes que tendrían indicación de trasplante simultáneo de páncreas y riñón, pero que presentaban un riesgo elevado por edad (mayor de 45 años), deterioro de la función cardiovascular (fracción de eyección menor a 40%) o daño periférico (lesión de vasos ilíacos) que imposibiliten la realización de las anastomosis entre los vasos del injerto y el receptor<sup>63</sup>. Las indicaciones tanto para el trasplante de islotes consecutivo a trasplante

renal como el de islotes solitarios, se superpusieron con las indicaciones para páncreas vascularizado, pero con la ventaja de tratarse de un procedimiento mínimamente invasivo<sup>29</sup>. Aunque el trasplante de islotes estuvo relegado durante mucho tiempo con respecto al trasplante de páncreas vascularizado, recientemente el número de casos se ha incrementado de manera importante en virtud de los avances logrados a partir de 2000 por el grupo de Edmonton, en Alberta, Canadá<sup>71</sup>. A lo largo de estas dos décadas se estableció que las indicaciones para trasplante de islotes pancreáticos quedan reservadas para pacientes que presentan test de péptido-C negativo con diabetes lábil o hipoglucemias graves recurrentes. En particular, se incluyen en este grupo a aquellos pacientes que no presentan pródromos de hipoglucemia o que estas últimas afectan seriamente la calidad de vida<sup>55,66,67</sup>. Todos estos acontecimientos deben ocurrir en pacientes en los cuales se les efectuó un correcto monitoreo glucémico y las correcciones de insulinas correspondientes por un grupo de endocrinólogos especialistas en diabetes<sup>24</sup>. Existe un tercer grupo de pacientes que se benefician del trasplante de islotes. Este grupo queda constituido por pacientes a los cuales se le realizó una pancreatometomía total por causas benignas o pancreatitis crónica, en la cual el autotrasplante aminora la diabetes postoperatoria<sup>60</sup>.

El trasplante de islotes posterior al trasplante renal es aún motivo de controversia. Se deben considerar las potenciales complicaciones relacionadas con este tipo de trasplante, las que pueden incluir tanto la pérdida del injerto renal como el desarrollo de diversas enfermedades relacionadas a la inmunosupresión. Este tipo de trasplante quedaría reservado para aquellos pacientes con un trasplante renal alejado con adecuada función y que sean negativos para infección por virus BK. Este virus, presenta en el receptor un alto riesgo de leucemias o nefropatía

BK secundario a la depleción de células T que se originaría al aumentar la inmunosupresión<sup>48</sup>.

## 4) Técnica quirúrgica del páncreas vascularizado

Si bien existe un gran número de variantes técnicas, a continuación se describe la utilizada por la mayoría de los centros de trasplante del mundo.

### a) Cirugía en el donante

Se utiliza la técnica de ablación multiorgánica, que permite obtener varios órganos del mismo donante (corazón, pulmones, hígado, páncreas, riñones, intestino, etc.). Por tóraco-laparotomía mediana se ingresa en la cavidad abdominal y luego de una inspección minuciosa para descartar patologías que contraindiquen la ablación (tumores, traumatismos, malformaciones, etc.), se disecan y reparan la aorta abdominal en el tramo comprendido entre las arterias renales y la bifurcación de los vasos ilíacos por un lado, y la vena porta por encima del borde superior del páncreas, por el otro. Este paso tiene como objetivo preparar los grandes vasos para colocar las cánulas por las cuales se hará la infusión de las soluciones de preservación. Si bien el acceso portal puede hacerse desde la vena mesentérica inferior, esto está proscrito en el caso de ablación pancreática debido a la posibilidad de daño endotelial de la vena esplénica que podría causar el pasaje de la cánula de infusión. A continuación se diseca y se deja reparada la aorta supracelíaca a nivel de su ingreso abdominal, por detrás del esófago. Luego se disecan prolijamente las estructuras del hilio hepático y del tronco celíaco, identificando la arteria hepática, la vena porta, el conducto biliar y la arteria esplénica. En todos los

casos deben identificarse variantes anatómicas vasculares, especialmente la existencia de una arteria hepática derecha naciendo de la mesentérica superior, o de una arteria hepática izquierda emergiendo de la coronaria estomáquica. El tiempo pancreático propiamente dicho consiste en acceder a la trascavidad de los epiplones a través del epiplón mayor, disecar el duodenopáncreas por maniobra de Vautrin-Kocher, y separar el páncreas de las estructuras vecinas con sección y ligadura cuidadosa para evitar futuras fístulas linfáticas, fístulas pancreáticas y hemorragias.

El páncreas se ablaciona en unidad con el duodeno, ya que el drenaje de la secreción exocrina del páncreas se hará a través de una anastomosis entre la segunda porción duodenal del injerto y el intestino delgado del receptor. Durante la cirugía debe evitarse la manipulación directa del páncreas para no causar lesiones del parénquima. Una ayuda importante puede ser la utilización del bazo como “manija” para movilizar el páncreas en diferentes direcciones, de acuerdo a las necesidades de la operación.

La perfusión de los órganos in situ se realiza con soluciones de preservación enfriadas a 4°C. Inmediatamente después de colocar un clamp en la aorta supracelíaca (momento en el cual comienza el tiempo de isquemia fría), y de seccionar la vena cava suprahepática, se inicia la infusión de solución de Belzer (solución de la Universidad de Wisconsin), tanto por la cánula aórtica como por la cánula portal. Al mismo tiempo se coloca hielo picado estéril dentro de la cavidad abdominal. La finalidad de este paso es lavar la sangre de los órganos, reemplazándola con las soluciones de preservación. Luego de pasar un máximo de 2 litros de la solución de preservación se ocluye la arteria esplénica para evitar la edematización del páncreas<sup>11</sup>. Con el fin de prevenir la congestión del órgano debe verificarse que el drenaje venoso se encuentre

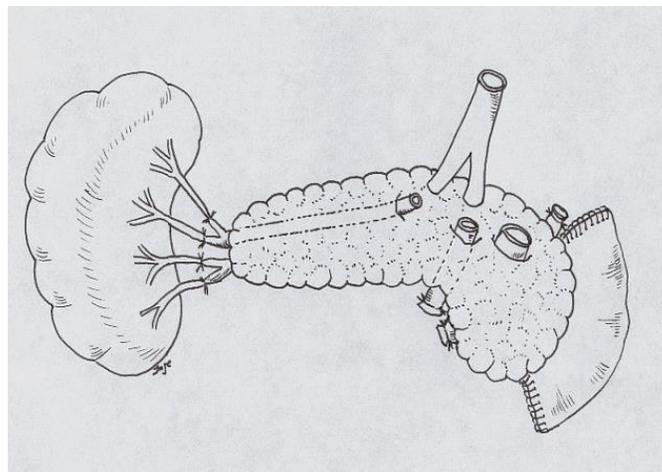
perfectamente permeable. Una vez lavados y enfriados los órganos, se completa la disección del hilio hepato-pancreático y se separan las estructuras que acompañarán al hígado por un lado y al duodenopáncreas por el otro. De esta manera se ablaciona el páncreas preservando la porción proximal de la arteria mesentérica superior y la arteria esplénica seccionada, quedando dos pedículos arteriales para la revascularización. La vena porta se secciona a nivel del borde superior del páncreas, tratando de preservar por lo menos 1cm desde la unión espleno-mesaraica. La operación se completa con la nefrectomía bilateral y la obtención de los segmentos de arteria y vena ilíacas (primitivas y su bifurcación interna y externa) del mismo donante, necesarias para la reconstrucción vascular del páncreas en la cirugía de banco.

## b) Cirugía de banco

Esta fase del trasplante se practica fuera de la cavidad abdominal del donante, sobre una mesa quirúrgica auxiliar. Tiene 3 objetivos:

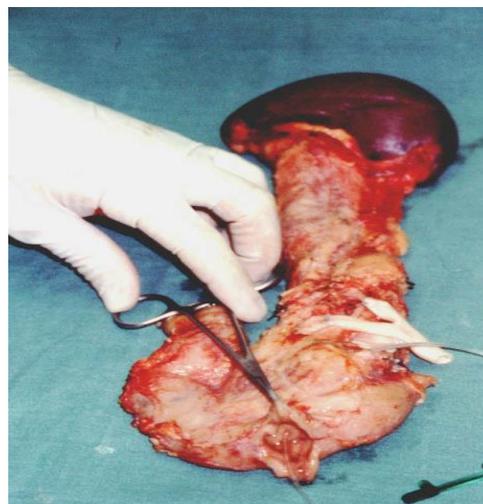
- a) liberar el páncreas del tejido fibro-adiposo circundante, preservando en todo momento la integridad de la cápsula para evitar futuras fístulas;
- b) preparar el segmento de duodeno para la anastomosis con el yeyuno (derivación exocrina);  
y
- c) reconstruir los pedículos arterial y venoso. Para reconstruir la arteria se utiliza el segmento en "Y" obtenido del donante (la arteria ilíaca en su bifurcación interna y externa), y se realiza una anastomosis término-terminal entre la ilíaca interna y la arteria esplénica del páncreas y la ilíaca externa y la arteria mesentérica superior del páncreas<sup>6,46</sup>. De esta manera, queda una "Y" invertida con un pedículo único libre para la anastomosis con la arteria del receptor. Con

respecto a la vena porta, la misma puede prolongarse con un segmento de vena ilíaca obtenida del donante (Figs. 1 y 2)



**Figura Nro. 1**

Páncreas obtenido para trasplante (cara posterior) con sus principales estructuras. El duodeno cerrado en sus extremos proximal y distal se utilizará para el drenaje de la secreción exocrina. El bazo se reseca luego de revascularizar el órgano. (Dibujo: Inge Meisen)



**Figura Nro 2**

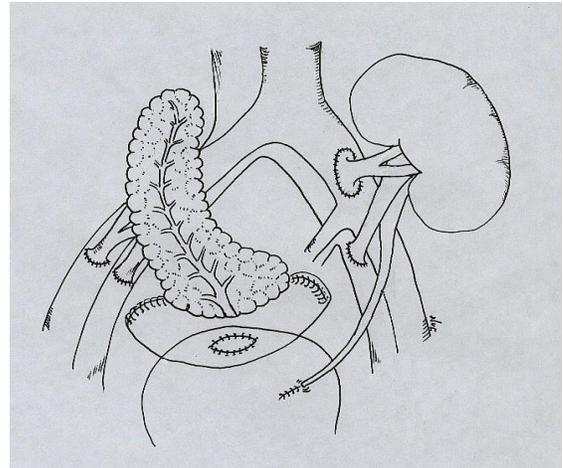
Páncreas con la reconstrucción arterial terminada en la que se utiliza un graft de arteria ilíaca primitiva con sus ramas interna y externa (obtenida del mismo donante de órganos), la cual se anastomosa a la arteria mesentérica superior y la arteria esplénica del páncreas. En esta figura también se observa el duodeno abierto para mostrar la posición de la ampolla de Vater, la cual ha sido canulada a través del colédoco (Foto Dr. P.F. Argibay).

### c) Cirugía en el receptor

Tanto el páncreas como el riñón se trasplantan de manera heterotópica. Es decir, que no ocupan el sitio anatómico normal, como sí ocurre en el caso del hígado, del corazón o de los pulmones. Si bien existen diferentes maneras de colocar los injertos, en el caso del trasplante simultáneo de páncreas y riñón, este último se ubica en la fosa ilíaca izquierda, en posición intra- o extraperitoneal, con anastomosis de los vasos renales del injerto a los vasos ilíacos del receptor. Por otro lado, el páncreas se implanta en la fosa ilíaca derecha, en posición intraperitoneal, con anastomosis arterial de la "Y" reconstruida del injerto a la arteria ilíaca primitiva derecha del receptor, y de la vena porta del injerto a la vena ilíaca externa del receptor (en el caso de derivación sistémica) o a una rama portal (en el caso de derivación portal).

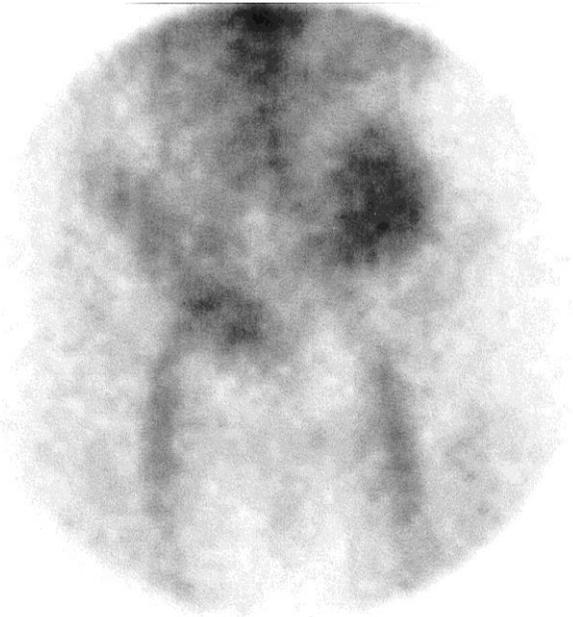
El drenaje de la secreción exocrina del páncreas puede realizarse de dos maneras: a) a través de una anastomosis lateral del duodeno del injerto a la vejiga del receptor; b) por medio de una anastomosis latero-lateral del duodeno a un asa yeyunal o ileal del receptor, sin necesidad de construir una "Y" de Roux. Cabe mencionar que la segunda opción es la más frecuentemente utilizada en la actualidad.

El trasplante renal se realizará con los vasos ilíacos izquierdos de acuerdo a técnica convencional, es decir, con anastomosis uréterovesical (Fig. 3). Dentro de las 24 horas posteriores al trasplante, se evaluará la perfusión de los órganos por ultrasonografía Doppler y por centellografía o angio tomografía computarizada, si fuera necesario (Fig. 4).



**Figura Nro. 3**

Esquema de la posición de los órganos en el trasplante simultáneo de páncreas y riñón. En este caso, la derivación exocrina de páncreas se ha realizado a la vejiga. (Dibujo: Inge Meisen)



**Figura Nro. 4**

Centellografía con Tc 99-DPTA. Se observan el riñón en la fosa ilíaca izquierda y el páncreas en la fosa ilíaca derecha. El cálculo de los índices de perfusión y de resistencia son parámetros útiles en la evaluación principalmente del riñón. R, riñón; P, páncreas. (Foto: Hospital Italiano de Buenos Aires)

En el caso de derivación exocrina a la vejiga, entre las 2 y 3 semanas posteriores al trasplante se retirará la sonda vesical, previa realización de una cistografía para confirmar la ausencia de fístulas (Fig. 5).



**Figura Nro. 5**

Cistografía post-trasplante. Se realiza a través de la sonda vesical antes de retirar la misma, para confirmar la ausencia de fístulas de la anastomosis duodeno-vesical o de los extremos duodenales cerrados. D, duodeno; V, vejiga. (Foto: Hospital Italiano de Buenos Aires)

## d) Consideraciones técnicas

El drenaje venoso al sistema porta tendría, teóricamente, la ventaja de evitar la hiperinsulinemia (consecuencia de la anastomosis a la circulación sistémica), y así favorecería el metabolismo lipídico, disminuyendo la progresión de la ateromatosis. No hay por el momento estudios concluyentes en este aspecto<sup>37</sup>. En cuanto a la derivación de la secreción exocrina del páncreas, la técnica más comúnmente

utilizada hasta 1995 fue a través de una anastomosis del duodeno a la vejiga<sup>50,81</sup>. El drenaje al intestino delgado, por otro lado, es más fisiológico, evita la acidosis metabólica asociada a la pérdida de bicarbonato por orina y elimina las complicaciones urólogas causadas por la presencia de enzimas pancreáticas en la vejiga. No obstante estas ventajas, cabe mencionar que una anastomosis entre el páncreas y el intestino crea el riesgo potencial de una fístula pancreático-intestinal, que podría ser peligrosa en un paciente inmunosuprimido<sup>13,23,27,38,47</sup>.

Cuando la secreción exocrina queda drenada a la vejiga es posible utilizar los niveles de amilasa urinaria como un indicador de rechazo pancreático. Así, la caída de la amilasa urinaria, asociada a aumento de amilasa y lipasa plasmáticas, son utilizados por algunos grupos en la práctica clínica como parámetros precoces de disfunción pancreática por rechazo, aún mucho antes de la aparición de los signos endocrinológicos, como la hiperglucemia<sup>34</sup>.

En los casos de SPK, es sabido que la mayoría de los episodios de rechazo comprometen a ambos órganos de manera concomitante. En esta situación podrían obviarse las dificultades relacionadas con el diagnóstico de rechazo pancreático, ya que el monitoreo de la función renal hace las veces de "centinela" de la integridad del páncreas<sup>19,75,76</sup>. Hasta 1995, más del 90% de los trasplantes pancreáticos se realizaron con drenaje exocrino a la vejiga. A partir de entonces, los casos con derivación exocrina al intestino fueron aumentando progresivamente y ya en el año 2002, 77% de los SPK, 54% de los PAK y 54% de los PTA habían sido realizados con drenaje entérico<sup>57</sup>.

En la actualidad, salvo pocas excepciones, todos los centros de trasplante pancreático utilizan la derivación exocrina al intestino.

## 5) Aislamiento y purificación de islotes pancreáticos

Los páncreas para aislamiento de islotes deben ser ablacionados y preservados bajo las mismas condiciones que para trasplante vascularizado. Aunque para el caso de trasplante de islotes podrían aceptarse donantes con mayores índices de masa corporal, ya que el componente de trombosis vascular no estaría relacionado en este tipo de injerto<sup>31</sup>.

El proceso de obtención de islotes se realiza en un laboratorio de aislamiento celular, dentro de un gabinete de flujo laminar y consiste en separar los islotes pancreáticos, que se utilizarán para trasplante, del tejido acinar circundante. Incluye varios pasos y tiene como objetivo obtener una suspensión de islotes pancreáticos (que constituyen el 1-2% de todo el páncreas).

Es crucial la cantidad de islotes que se obtengan para ser trasplantados. Se ha definido que se necesita un mínimo de 5000 islotes equivalentes (IEQ) por kilogramo de peso corporal del receptor para aumentar las posibilidades de lograr insulino independencia. Dado que los islotes pueden tener diferentes tamaños, no basta con conocer el número de islotes que se trasplantan, sino que ha sido necesario establecer una unidad de medida más objetiva. De este modo, se considera un "islote equivalente", a un islote cuyo diámetro es de 150 micrones. Así, si un islote midiera 300 micrones de diámetro, tendríamos 2 islotes equivalentes. Por el contrario, un islote de 50 micrones de diámetro representaría 0.33 islotes equivalentes<sup>25,69</sup>.

El procedimiento de aislamiento comienza con la distensión del órgano mediante la inyección de colagenasa tipo I, II y proteasas neutras por el conducto de Wirsung (Fig. 6)<sup>2</sup>.



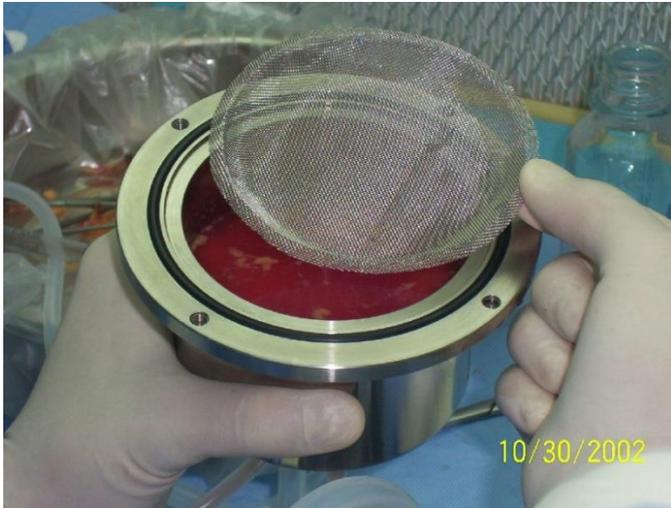
**Figura Nro. 6**

Páncreas para aislamiento de islotes. En un gabinete de flujo laminar se inyecta la enzima colagenasa a través del conducto de Wirsung, el cual ha sido previamente canulado. (Foto: Dr. S. H. Hyon)



**Figura Nro-7**

Cámara de Ricordi con fragmentos de páncreas previamente distendidos con colagenasa. (Foto: Dr. S. H. Hyon)



**Figura Nro 8**

Compartimiento inferior de la cámara de Ricordi con malla divisoria (450 micrones de sección). (Foto: Dr. S. H. Hyon)

Luego se secciona el órgano en varios fragmentos y se lo introduce en una cámara de digestión, conocida como cámara de Ricordi, por el investigador que la diseñó<sup>61</sup> (Fig. 7). Esta cámara, que tiene una capacidad de 500 mL, está compuesta por dos compartimentos separados por una malla de 450 micrones de tamaño de poro, con conductos de ingreso y egreso de soluciones (Fig. 8). Los fragmentos de páncreas distendidos con colagenasa se ubican en el compartimiento inferior junto a varias esferas acero inoxidable. El sistema se lleva a 37°C (temperatura óptima de actividad de la enzima) mientras se hace recircular la solución de colagenasa a través de los conductos de entrada y salida, y se da agitación a la cámara. De esta manera, la digestión química se complementa con una disrupción mecánica, facilitada por el movimiento de las esferas (Fig. 9).

## 6) Preparación de los islotes

A medida que el páncreas se va digiriendo, los fragmentos menores a 450 micrones lograrán atravesar la malla divisoria y serán recogidos a la salida de la cámara. Este proceso debe ser

controlado de tal manera que los islotes consigan separarse del tejido acinar, pero evitando la pérdida de los mismos por sobredigestión. Debido a que el producto que se obtiene de la digestión pancreática contiene una alta proporción de tejido acinar, la mayor parte del mismo será eliminada en el paso siguiente mediante el proceso de purificación. La purificación consiste en separar los islotes pancreáticos de los acinos por un gradiente de densidad en una centrífuga similar a las utilizadas para la aféresis de los componentes hemáticos (modelo Cobe 2991, Gambro BCT, Lakewood, Colorado, EE.UU.). De esta manera, la preparación celular



**Figura Nro.9**

Cámara cerrada, conteniendo fragmentos de páncreas para iniciar la digestión. Se observan las tubuladuras de ingreso por la parte inferior y de egreso por la parte superior. (Foto: Dr. S. H. Hyon)

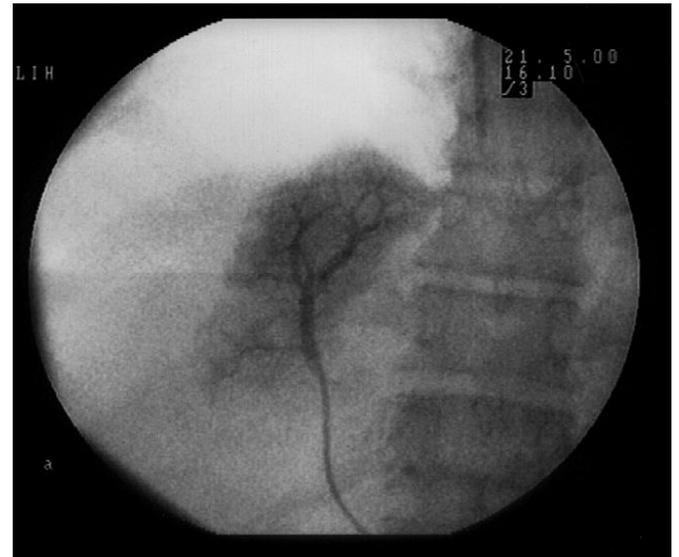
preparación celular para trasplante clínico tendrá una relación islotes/acinos de alrededor de 75% de pureza. Antes del trasplante, se obtendrán muestras para determinar la viabilidad de los islotes (células vivas vs. muertas); la funcionalidad (secreción de insulina en respuesta a diferentes concentraciones de glucosa, in vitro); la ausencia de gérmenes (tinción de Gram y cultivo); y el número equivalente de islotes

(cantidad de islotes si todos tuvieran 150 micrones de diámetro) <sup>61</sup>.

## 7) Trasplante de islotes pancreáticos

El sitio de implante más comúnmente utilizado es el hígado. El procedimiento se realiza a través de un catéter colocado en la vena porta intrahepática, el cual puede colocarse por recanalización de la vena umbilical (que desemboca en el lóbulo izquierdo del hígado) <sup>28</sup>, canalización de alguna tributaria de las venas mesentéricas superior o inferior, o, más habitualmente, por punción percutánea del hígado. En el último caso, luego de identificar la vena porta y sus ramas por ultrasonografía, se punza con una aguja tipo Chiba de 21 gauge y por técnica de Seldinger y control fluoroscópico intermitente se introduce un catéter de 4 french en la vena porta <sup>53,69</sup>. Antes de comenzar la infusión debe obtenerse una portografía para confirmar la posición del catéter (Fig. 10). Por medio de una llave de tres vías, el catéter se conectará por un lado a un monitor para la presión venosa portal y por otro a la bolsa estéril conteniendo la suspensión de islotes pancreáticos. La infusión celular debe realizarse lentamente y controlando la presión de la vena porta. Aunque poco frecuentes, las complicaciones potenciales del procedimiento son: sangrado del sitio de punción hepático, trombosis portal y aumento de la presión intraportal <sup>42,43,70,73</sup>. Para evitar el sangrado, al tiempo de retirar el catéter intraportal se ocluye el trayecto del mismo introduciendo un tapón de esponja de gelatina biodegradable. Como profilaxis de la trombosis portal, se indica heparina sódica (35 U/kg peso del receptor). Dos tercios de la dosis se inyectan por vía portal y el resto se agrega a la suspensión celular. Por tratarse de un procedimiento mínimamente invasivo, el mismo puede realizarse en un quirófano o en una sala para

procedimientos endovasculares (h emodinamia o angiografía digital) bajo sedación y anestesia local. El monitoreo post-trasplante incluye laboratorios de función hepática, ultrasonografía-Doppler hepático, glucemia, péptido-C y hemoglobina glicosilada.



**Figura Nro. 10**

Portografía por inyección de sustancia de contraste iodado a través de la vena umbilical recanalizada. Este estudio se realiza para confirmar la posición intraportal del catéter, antes de la infusión de los islotes pancreáticos. (Foto: Hospital Italiano de Buenos Aires)

## 8) Fenómenos posteriores al trasplante

Una vez trasplantados los islotes, ocurren diferentes fenómenos de daño celular que pueden afectarlos con diferentes grados de severidad. Algunas de las más estudiadas son:

- a) Reacción inflamatoria instantánea mediada por factores hemáticos (instant blood mediated inflammatory reaction, IBMIR).
- b) Formación de trombos.

- c) Actividad de especies reactivas del oxígeno.
- d) Hiperglucemia intraportal.
- e) Presencia de endotoxinas provenientes de patógenos intestinales.
- f) Daño mediado por citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF-alfa, etc.).

Si bien no ahondaremos en cada uno de estos fenómenos, en términos generales el daño sobre los islotes está mediado por: hipoxia, citoquinas y anticuerpos, rechazo y estrés oxidativo. Múltiples líneas de investigación han propuesto distintas alternativas para prevenir el daño, incluyendo la utilización de moléculas tales como VEGF y mSOS, el añadido de células mesenquimáticas o el encapsulamiento de islotes en alginato. Algunas de estas estrategias han logrado aumentar la viabilidad de los islotes, con resultados clínicos similares al trasplante vascularizado. Sin embargo, su verdadera utilidad aún no ha sido demostrada en forma consistente<sup>54,68</sup>.

## 9) Inmunosupresión en trasplante de páncreas e islotes

Se describirán los esquemas de inmunosupresión para las modalidades de trasplante más utilizados:

### a) Trasplante simultáneo de páncreas y riñón o simultáneo de islotes y riñón:

Si bien existen diferentes combinaciones de drogas inmunosupresoras, el esquema más usado en la actualidad incluye inducción con anticuerpos anti-cadena alfa del receptor de interleuquina-2 (IL-2): daclizumab o basiliximab; y mantenimiento con micofenolato mofetil (inhibi-

dor de la síntesis de purinas, 2 g/día); tacrolimus (también denominado FK-506, anti-calcineurínico, precarga con 0.15 mg/kg/día, luego 0.20 mg/kg/día) y corticoides (prednisolona 0.5 mg/kg, con descenso de la dosis a 0.15 mg/kg a los 3 meses)<sup>17,18</sup>.

### b) Trasplante de islotes solitarios:

Debido a que tanto los corticoides como el tacrolimus a las dosis utilizadas para trasplante vascularizado son deletéreos para los islotes, en el caso de trasplante de islotes solitarios no se administran corticoides y el tacrolimus se utiliza a dosis bajas. Así, la inducción puede realizarse con basiliximab y el mantenimiento con tacrolimus (1 mg/día para llegar a un nivel plasmático de 3 a 6 ng/mL) y rapamicina (también llamado sirolimus, inhibidor del ciclo celular de linfocitos en fase G1, 0.2 mg/kg, luego 0.1 mg/kg para nivel plasmático entre 12 y 15 ng/mL)<sup>7,32,33-35,47</sup>. Este esquema, que fue publicado en 2000 y significó un importante avance clínico, es conocido como Protocolo de Edmonton, por el centro donde se diseñó (Universidad de Alberta, Edmonton, Canadá)<sup>71</sup>.

## 10) Resultados

Desde el primer trasplante pancreático en 1966 hasta la actualidad se han realizado en el mundo más de 50.000 procedimientos.

Se acepta que el trasplante renopancreático es el mejor tratamiento disponible para pacientes con diabetes y nefropatía urémica, ya que ofrece los mejores resultados a corto y largo plazos. Logra la insulino-independencia, evita, disminuye y hasta puede revertir las complicaciones secundarias de la diabetes<sup>9,36</sup>.

La supervivencia del paciente a tres años post-trasplante ha superado el 93%, mientras que el funcionamiento de los órganos a tres años ha

superado el 89% y 93% para el páncreas y el riñón respectivamente<sup>20</sup>.

En cuanto a los resultados económicos, el trasplante renopancreático ha demostrado ser la estrategia más costo efectiva en comparación con la permanencia en diálisis y el trasplante renal (\$102.422, \$317.746 y \$156.042 dólares estadounidenses, respectivamente)<sup>15</sup>.

Es importante señalar que la diabetes es la primera causa de muerte en diálisis y que la supervivencia a 5 años de un paciente diabético que dializa es menor al 50%<sup>41,73</sup>. Si comparamos estos datos con los de supervivencia post-trasplante, que para cualquier categoría se ubica cerca del 90%, queda claro que el trasplante cambia marcadamente el pronóstico de estos pacientes.

Por otro lado, en lo referente al trasplante de islotes, el objetivo principal en la actualidad es prevenir los episodios de hipoglucemia, aunque lo ideal sería también lograr insulino-independencia. Hasta hace dos décadas, menos del 10% de los receptores de islotes pancreáticos alcanzaba esta última meta<sup>30</sup>. Si bien la causa seguramente era multifactorial, jugaban un papel decisivo la insuficiente cantidad de islotes trasplantados, la destrucción de los mismos por la respuesta inmune del receptor y **paradójicamente, el daño causado por ciertas** drogas inmunosupresoras, como los corticoides y FK-506, indicados para protegerlos. Con la introducción de protocolos de inmunosupresión sin corticoides y el aumento de la masa celular a través de 2 a 4 implantes secuenciales de islotes, el grupo de Edmonton comunicó en 2000, 100% de insulino-independencia a 1 año del trasplante en 7 pacientes diabéticos lábiles sin insuficiencia renal<sup>71</sup>. La extensión de este protocolo a otros centros y con un número mayor de pacientes mostró que los mejores resultados se obtuvieron en los programas con mayor experiencia en

trasplante de islotes<sup>66</sup>. De todas maneras, los resultados iniciales de estos grupos confirmaron que luego del trasplante de islotes es posible obtener índices de insulino-independencia similares a los alcanzados históricamente con el trasplante de páncreas vascularizado, con la ventaja de evitar las complicaciones asociadas a la cirugía de implante del páncreas. Aun cuando no logren quedar totalmente libres de insulina, la mayoría de los receptores de islotes pancreáticos reduce los requerimientos diarios de la hormona, optimizando los valores de hemoglobina glicosilada (sinónimo de mejor control metabólico), y disminuyen significativamente los episodios de hipoglucemia. Dado que una de las indicaciones principales del trasplante de islotes solitarios (en ausencia de insuficiencia renal) es la presencia de episodios frecuentes de hipoglucemia refractarias al tratamiento intensivo con insulina, los beneficios mencionados constituyen de por sí una importante mejoría en la calidad de vida de estos pacientes.

De acuerdo con datos del Collaborative Islet Transplant Registry, publicados en enero de 2017 (sobre 1086 trasplantes de islotes realizados en el mundo), cerca del 75% de los pacientes que reunieron una serie de factores favorables, lograron insulino-independencia a 1 año y más del 40% de ellos continuó libre de insulina a los 5 años. Sin embargo, el mayor beneficio se observó en la ausencia de episodios de hipoglucemia, dado que entre 90% y 100% de estos mismos pacientes mantuvieron esta condición por más de 5 años<sup>84</sup>.

## 11) Comentarios y conclusiones

El trasplante simultáneo de páncreas y riñón se considera en la actualidad el mejor tratamiento existente para pacientes diabéticos insulino-dependientes con insuficiencia renal

terminal, presentando altos índices de supervivencia tanto de los receptores, como de los injertos pancreático y renal. Es, por otro lado, la única manera de restituir la regulación fisiológica de la glucemia. El trasplante de islotes pancreáticos ha demostrado recientemente que puede alcanzar y mantener normoglucemia sin requerimiento de insulina por períodos prolongados. Los nuevos desafíos son lograr resultados consistentes con islotes provenientes de un solo páncreas (en lugar de dos a cuatro), y diseñar esquemas de inmunosupresión a la vez efectivos y con mínima toxicidad tanto para las células como para los pacientes. En el mejor de los casos, sería ideal que se pudieran trasplantar sin necesidad de drogas inmunosupresoras. Una de las estrategias que se está desarrollando en este sentido, es la de incluir los islotes en cápsulas de material biocompatible, como por ejemplo el alginato, que posee la característica de permitir el pasaje transmembrana de glucosa e insulina, pero que harían de barrera para los elementos del sistema inmune del receptor. Por el momento, no se ha logrado mantener por períodos prolongados la viabilidad y la funcionalidad de los islotes trasplantados dentro de estas cápsulas<sup>12</sup>. Sin embargo, aun cuando un páncreas donante fuera suficiente para dejar libre de insulina a un paciente diabético, la escasez de órganos asociado a la creciente incidencia de diabetes en todo el mundo, hace prever que no sería posible cubrir la demanda de islotes para trasplantar a todos los potenciales candidatos. Es así que se ha planteado la necesidad de encontrar fuentes alternativas de islotes pancreáticos. En esta dirección, se ha propuesto la utilización de tejido proveniente de otras especies, como por ejemplo el cerdo, siendo esta disciplina denominada xenotrasplante. Si bien no ha alcanzado formalmente la etapa clínica, se han hecho grandes progresos en este campo, especialmente teniendo en cuenta que todas las células porcinas poseen en su membrana galactosil  $\alpha$ -1,3 galactosa (Gala1-3Gal), un azúcar

contra el cual los seres humanos presentan anticuerpos preformados, y que desencadenarían una respuesta inmune inmediata, denominada rechazo hiperagudo.

Una de las líneas de investigación en la que ha trabajado nuestro grupo es la transdiferenciación celular, en la cual se busca transformar fibroblastos del paciente en células productoras de insulina con la utilización del sistema CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats). El sistema CRISPR para edición genética es un sistema guiado por secuencias de RNA de activación de la transcripción. Esta herramienta permite una activación altamente específica de secuencias de ADN, entre ellas el gen productor de la insulina. Aparte de su especificidad y efectividad, el sistema CRISPR permite la reprogramación celular transformando, por ejemplo, un fibroblasto en una célula productora de insulina sin la necesidad de utilizar células madre, otras células pluripotenciales, vectores virales o estrategias de desmetilación<sup>16</sup>. Si bien CRISPR ha demostrado resultados in vitro muy prometedores en el tratamiento de la diabetes, todavía no se ha alcanzado la etapa de aplicación clínica<sup>56</sup>.

Finalmente, se ha propuesto recientemente la posibilidad de utilizar, con fines exclusivamente terapéuticos, la clonación de células humanas como fuente de células pluripotenciales capaces de desarrollar diferentes tejidos, entre ellos islotes pancreáticos para el tratamiento de la diabetes<sup>27,59</sup>. Si bien existen por el momento importantes problemas tanto técnicos como éticos por resolver, este procedimiento podría resultar en una provisión prácticamente ilimitada de islotes pancreáticos que además, si tuvieran origen en un potencial receptor y por ende fueran genéticamente idénticos al mismo, no generarían rechazo y podrían trasplantarse sin necesidad de inmunosupresión.

## 12) Bibliografía

1. **AMERICAN DIABETES ASSOCIATION:** Position Statement: Pancreas Transplantation in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl.1) S105.
2. **ANSITE, J.** y col. Purified human pancreatic islets, viability estimation of islet using fluorescent dyes (FDA/PI) — standard operating procedure of the NIH Clinical Islet Transplantation Consortium. *CellR4* 3, e1378 (2015)
3. **ARZOUNI AA, VARGAS-SEYMOUR A, NARDI N, J F KING A, JONES PM.** Using Mesenchymal Stromal Cells in Islet Transplantation. *Stem Cells Transl Med.* 2018 Aug;7(8):559-563. doi: 10.1002/sctm.18-0033. Epub 2018 May 11. Review. PubMed PMID: 29749717; PubM
4. **BARROU Z, SEAQUIST ER, ROBERTSON RP.:** Pancreas transplantation in diabetic human normalizes hepatic glucose production during hypoglycemia. *Diabetes* 1994; 43:661-666.
5. **BOLINDER J, WAHRENBERG H, LINDE B, TYDEN G, GROTH CG, OSTMAN S.:** Improved glucose counterregulation after pancreas transplantation in diabetic patients with unawareness of hypoglycemia. *Transplant Proc* 1991; 23:1667-1669.
6. **BOUDJEMA K, WOLF P, JAECK D, CINQUALBRE J.:** Techniques de transplantation du pancreas. *Encycl Med Chir (Paris-France), Techniques Chirurgicales - Appareil digestif* 1994;40-899, 10 p.
7. **BRATTSTROM C, SÄWE J, TYDEN G, HERLENIUS G, CLAESSION K, ZIMMERMAN J, GROTH CG. :** Kinetics and dynamics of single oral doses of sirolimus in sixteen renal transplant recipients. *Ther Drug Monit* 1997; 19(4):397-406.
8. **BRUNI A, BORNSTEIN S, LINKERMANN A, SHAPIRO AMJ.** Regulated Cell Death Seen through the Lens of Islet Transplantation. *Cell Transplant.* 2018 Jun;27(6):890-901. doi: 10.1177/0963689718766323. Epub 2018 May 30. Review. PubMed PMID: 29845882; PubMed
9. **CIANCIO G, BURKE GW.** Type 2 Diabetes: Is Pancreas Transplantation an Option? *Curr Diab Rep.* 2014;14(11):1-6.
10. **CLARK CM, LEE DA.:** Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 332:1210-1217.
11. **D'ALESSANDRO AM, STRATTA RJ, SOLLINGER HW, KALAYOGLU M, PIRSCH JD, BELZER FO.:** Use of UW solution in pancreas transplantation. *Diabetes* 1989; 38(Suppl.1):7-9.
12. **DE VOS P, VAN STRAATEN JF, NIEUWENHUIZEN AG, DEGROOT M, PLOEG RJ, DE HAAN BJ, VAN SCHILFGAARDE R.:** Why do microencapsulated islet grafts fail in the absence of fibrotic overgrowth? *Diabetes* 1999; 48(7):1381-8.
13. **DEL PIZZO JJ, JACOBS SC, BARTLETT ST, SKLAR GN.** Urological complications of bladder-drained pancreatic allografts. *Br J Urol* 1998; 81(4):543-7.
14. **DIEM P, REDMON JB, ABID M, MORAN A, SUTHERLAND DER, HALTER JB, ROBERTSON RP.:** Glucagon, catecholamine and pancreatic polypeptide secretion in type I diabetic recipients of pancreas allografts. *J Clin Invest* 1990; 86:2008-2013.
15. **DOUZDJIAN, V.FERRARA, D. SILVESTRI, G.** Treatment strategies for insulin-dependent diabetics with ESRD: A cost- effectiveness decision analysis model. *American Journal of Kidney Diseases.*1998;31;5;794-802.
16. **GIMÉNEZ CA, IELPI M, MUTTO A, GROSEMBACHER L, ARGIBAY P, PEREYRA-BONNET F.** CRISPR-on system for the activation of the endogenous human INS gene. *Gene Ther.* 2016;23(6):543-7.
17. **GRUESSNER RW, SUTHERLAND DE, DRANGSTVEIT MB,TROPPMANN C, GRUESSNER AC.:** Use of FK506 in pancreas transplantation. *Transpl Int* 1966; 9(Suppl.1):S251-7.
18. **GRUESSNER RW, SUTHERLAND DE, DRANGSTVEIT MB, WEST M, GRUESSNER AC.:** Mycophenolate mofetil and tacrolimus for induction and maintenance therapy after pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30(2):518-20.
19. **GRUESSNER RWG, DUNN DL, TZARDIS PJ, TOMADZE G, MOUDRY-MUNNS KC, MATAS AJ, NAJARIAN JS, SUTHERLAND DER.:** Simultaneous pancreas and kidney transplants versus single kidney transplants and previous kidney transplants in uremic patients and single pancreas transplants in nonuremic diabetic patients. Comparison of rejection, morbidity, and long-term outcome. *Transplant Proc* 1990; 20:622-623.
20. **GRUESSNER AC, GRUESSNER RWG.** Long-term outcome after pancreas transplantation: a registry analysis. *Curr Opin Organ Transplant* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2016 Jun 22]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27258580>
21. **GRUESSNER AC, GRUESSNER RWG.** Pancreas transplantation of US and Non-US cases from 2005 to 2014 as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud.* 2016;13(1):35-58.
22. **GRUESSNER AC, GRUESSNER RWG.** Pancreas Transplantation for Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in the United States: A Registry

- Report. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2018;47(2):417–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.01.009>
23. **HAKIM NS, GRUESSNER AC, PAPALIS BE, TROPPMANN C, DUNN DL, SUTHERLAND DE, GRUESSNER RW:** Duodenal complications in bladder-drained pancreas transplantation. *Surgery* 1997; 121(6):618-24.
  24. **HERING, B. J. y col.** Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 39, 1230–1240 (2016).
  25. **HERING, B. J. y col.** Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 293, 830–835 (2005).
  26. **HICKEY DP, BAKTHAVATSALAN R, BANNON CA, O'MALLEY , CORR J, LITTLE DM.:** Urological complications of pancreatic transplantation. *J Urol* 1997; 157(6):2042-2048.
  27. **HWANG WS, RYU YJ, PARK JH, PARK ES, LEE EG, KOO JM, CHUN HY, LEE BC, KANG SK, KIM SJ, AHN C, HWANG JH, PARK KY, CIBELLI JB, MOON SY.:** Evidence of Pluripotent Human Embryonic Stem Cell Line Derived from a Cloned Blastocyst. *Science*, 12 February 2004 (10.1126/science. 1094515), [Epub ahead of print]].
  28. **HYON SH, CEBALLOS MC, BARBICH M, GROPPA R, GROSEMBACHER L, VIEIRO MM, BARCAN L, ALGRANATI S, LITWAK L, ARGIBAY PF.:** Effect of the Embolization of Completely Unpurified Islets on Portal Vein Pressure and Hepatic Biochemistry in Clinical Practice. *Cell Transplant* 2004; 13:61-65.
  29. **HYON SH, PEKOLJ J, BARBICH M, GIUDICE C, LITWAK L, GROPPA R, MATTERA J, ARGIBAY P.:** Laparoscopic cholecystectomy and islet cell transplantation in a type I diabetic patient. *Transplant Proc* 1997; 29(4):2089-90.
  30. **INTERNATIONAL ISLET TRANSPLANT REGISTRY** 2001; 8(1):1-20.
  31. **KADDIS, J. S., DANOBEITIA, J. S., NILAND, J. C., STILLER, T. & FERNANDEZ, L. A.** Multicenter analysis of novel and established variables associated with successful human islet isolation outcomes. *Am. J. Transplant.* 10, 646–656 (2010).
  32. **KAHAN BD.:** Sirolimus: a new agent for clinical renal transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2):48-50.
  33. **KELLY PA, GRUBER SA, BEHBOD F, KAHAN BD.:** Sirolimus, a new, potent immunosuppressive agent. *Pharmacotherapy* 1997; 17(6):1148-56.
  34. **KLASSEN DK, HOEN SARIC EW, WEIR MR, PAPADIMITRIOU JC, DRACHENBERG CB, JOHNSON L, SCHWEITZER EJ, BARTLETT ST.:** Isolated pancreas rejection in combined kidney pancreas transplantation. *Transplantation* 1996;61(6):974-7.
  35. **KNETEMAN NM, LAKEY JR, WAGNER T, FINEGOOD D.:** The metabolic impact of rapamycin (sirolimus) in chronic canine islet graft recipients. *Transplantation* 1996; 61(8):1206-10.
  36. **KNIGHT S, VOGEL T, FRIEND P.** Pancreas transplantation. *Surg (United Kingdom)*. 2017;35(7):397–403.
  37. **KONIGSRAINER A, FOGER BH, MIESENBOCK G, PATSCH JR, MARGREITER R.:** Pancreas transplantation with systemic endocrine drainage leads to improvement in lipid metabolism. *Transplant Proc* 1994; 26:501-502.
  38. **KUO PC, JOHNSON LB, SCHWEITZER EJ, BARTLETT ST.:** Simultaneous pancreas/kidney transplantation -- a comparison of enteric and bladder drainage of exocrine pancreatic secretions. *Transplantation* 1997; 63(2):238-43.
  39. **LARSEN JL, STRATTA RJ.:** Pancreas transplantation: a treatment option for insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 1996; 22(2):139-146.
  40. **LI X, MENG Q, ZHANG L.** The Fate of Allogeneic Pancreatic Islets following Intraportal Transplantation: Challenges and Solutions. *J Immunol Res*. 2018;2018:2424586. Published 2018 Sep 23. doi:10.1155/2018/2424586
  41. **MALLICK NP, JONES E, SELWOOD N.:** The European (European Dialysis and Transplantation Association-EuropeanRenal Association) Registry. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:176-187.
  42. **MEHIGAN DG, BELL WR, ZUIDEMA GD, EGGLESTON JC, CAMERON JL.:** Disseminated intravascular coagulation and portal hypertension following pancreatic islet autotransplantation *Ann Surg*. 1980; 191(3):287-93
  43. **MEMSIC L, BUSUTTIL RW, TRAVERSO LW.:** Bleeding esophageal varices and portal vein thrombosis after pancreatic mixedcell autotransplantation. *Surgery*. 1984; 95(2):238-42
  44. **MILDE FK, HART LK, ZEHR PS.:** Pancreatic transplantation. Impact on the quality of life of diabetic renal transplant recipients. *Diabetes Care* 1995 ;18(1) :93-95.
  45. **MILDE FK, HART LK, ZEHR PS.:** Quality of life of pancreatic Transplant recipients. *Diabetes Care* 1992 ;15(11) : 1459-1463.
  46. **MIZRAHI SS, JONE JW, BENTLEY FR.:** Preparing for pancreas transplantation : Donor selection, retrieval technique, preservation, and back-table preparation. *Transplant Rev* 1996 ;10(1) :1-12.
  47. **MOLNAR KIMBER KL.:** Mechanism of action of rapamycin (Sirolimus, Rapamune). *Transplant Proc* 1996 ;28(2) : 964-9.
  48. **MUJTABA, M. y col.** BK virus nephropathy in simultaneous pancreas kidney transplant: a potentially preventable cause of kidney allograft loss. *Clin. Transplant.* 26, E87–E93 (2012)
  49. **NATHAN DM.:** Long -term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ;328:1676-1684.

50. **NGHIEM DD, CORRY RJ.**: Technique of simultaneous pancreaticoduodenal transplantation with urinary drainage of pancreatic secretion. *Am J Surg* 1987 ;153 :405-10.
51. **NYMANN T, SHOKOUH AMIRI MH, ELMER DS, STRATTA RJ, GABER AO.**: Diagnosis, management, and outcome of late duodenal complications in portal-enteric pancreas transplantation : case reports. *J Am Coll Surg* 1977; 185(6) :560-6.
52. **ORLANDO G, STRATTA RJ, LIGHT J.** Pancreas transplantation for type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Organ Transplant.* 2011;16(1):110–5.
53. **OWEN RJ, RYAN EA, O'KELLY K, LAKEY JR, MCCARTHY MC, PATY BW, BIGAM DL, KNETEMAN NM, KORBUTT GS, RAJOTTE RV, SHAPIRO AM.**: Percutaneous transhepatic pancreatic islet cell transplantation in type 1 diabetes mellitus: radiologic aspects. *Radiology* 2003 ;229(1):165-70
54. **PEPPER AR, BRUNI A, SHAPIRO AMJ.** Clinical islet transplantation: is the future finally now? *Curr Opin Organ Transplant.* 2018 Aug;23(4):428-439. doi: 10.1097/MOT.0000000000000546. Review. PubMed PMID: 29847441.
55. **PEPPER A.R, GALA-LOPEZ B, ZIFF O, SHAPIRO AMJ.** “Current status of clinical islet transplantation,” *World Journal of Transplantation*, vol. 3, no. 4, pp. 48–53, 2013.
56. **PEREYRA-BONNET F, GIMENO ML, ARGUMEDO NR, IELPI M, CARDOZO JA, GIMÉNEZ CA,** y col.. Skin fibroblasts from patients with type 1 diabetes (T1D) can be chemically transdifferentiated into insulin-expressing clusters: A transgene-free approach. *PLoS One.* 2014;9(6).
57. **PIRSCH JD, ANDREWS C, HRICIK DE, JOSEPHSON MA, LEICHTMAN AB, LU CY, MELTON CB, RAO VK, RIGGIO RR, STRATTA RJ, WEIR MR.**: Pancreas transplantation for diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(3):444-50.
58. **PORTE D JR, BAKER L, BOLLINGER RR, GENUTH S, SCHARP DW, SUTHERLAND DER.**: Pancreas transplantation for patients with diabetes mellitus (Technical Review). *Diabetes Care* 1992; 15:1668-1672.
59. **RAMIYA VK, MARAIST M, ARFORS KE, SCHATZ DA, PECK AB, CORNELIUS JG.**: Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells. *Nat Med.* 2000; 6(3):278-82.
60. **RICKELS MR, ROBERTSON RP.** Pancreatic Islet Transplantation in Humans: Recent Progress and Future Directions. *Endocr Rev.* 2019 Apr 1;40(2):631-668. doi: 10.1210/er.2018-00154. Review. PubMed PMID: 30541144; PubMed Central PMCID: PMC6424003.
61. **RICORDI C, HERING BJ, LONDON NJM, RAJOTTE RV, GRAY DWR, SOCCI C, ALEJANDRO R, CARROLL PB, BRETZEL RG, SCHARP DW.**: En: Ricordi C, ed. 1892-1992 One Century of Transplantation for Diabetes. *Pancreatic Islet cell Transplantation.* Austin: R.G. Landes Company, 1992:132-142).
62. **RICORDI C, LACY PE, FINKE EH, OLACK BJ, SCHARP DW.**: Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes* 1988; 37:413-20.
63. **RICORDI C.**: Human islet cell transplantation: new perspectives for an old challenge. *Diabetes Rev* 1996; 4(3):356-369.
64. **ROBERTSON RP.** Islet transplantation as a treatment for diabetes a work in progress. *N Engl J Med* 2004; 350(7):694-705)
65. **RYAN EA, LAKEY JR, PATY BW, IMES S, KORBUTT GS, KNETEMAN NM, BIGAM D, RAJOTTE RV, SHAPIRO AM.**: Successful islet transplantation: continued insulin reserve provides long-term glycemic control. *Diabetes* 2002; 51(7):2148-57)
66. **RYAN EA, BIGAM D, SHAPIRO AM.** Current indications for pancreas or islet transplant. *Diabetes Obes Metab.* 2006 Jan;8(1):1-7. Review. PubMed PMID:16367876.
67. **S.LABLANCHE, S. BOROT, A. WOJTUSCISZYN** y col. “Five-year metabolic, functional, and safety results of patients with type 1 diabetes transplanted with allogenic islets within the Swiss- French GRAGIL Network,” *Diabetes Care*, vol. 38, no. 9, pp.
68. **SHAPIRO AM,** Pokrywczynska M, Ricordi C. Clinical pancreatic islet transplantation. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 May;13(5):268-277. doi: 10.1038/nrendo.2016.178. Epub 2016 Nov 11. Review. PubMed PMID: 27834384.
69. **SHAPIRO, A.** Islet transplantation in type 1 diabetes: ongoing challenges, refined procedures, and long-term outcome. *Rev. Diabet. Stud.* 9, 385–406 (2012).
70. **SHAPIRO AM, LAKEY JR, RAJOTTE RV, WARNOCK GL, FRIEDLICH MS, JEWELL LD, KNETEMAN NM.**: Portal vein thrombosis after transplantation of partially purified pancreatic islets in a combined human liver/islet allograft. *Transplantation* 1995; 59(7):1060-3.
71. **SHAPIRO AM, LAKEY JR, RYAN EA, KORBUTT 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* 2000; 343(4):230-8.
72. **SCHWEITZER EJ, ANDERSON L, KUO PC, JOHNSON LB, KLASSEN DK, HOEHN SARIC E, WEIR MR, BARTLETT ST.**: Safe pancreas transplantation in patients with coronary artery disease. *Transplantation* 1997; 63(9):1294-9.
73. **SECCHI A, DI CARLO V, MARTINENGI S, LA ROCCA E, CALDARA R, SPOTTI D, SLAVIERO G, STANDACHER C, FERRARI G, POZZA G.**: Effect of pancreas transplantation on life expectancy, kidney function

- and quality of life in uremic type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991;34(Suppl.1):S141-S144.
74. **SMINK AM, DE VOS P.** Therapeutic Strategies for Modulating the Extracellular Matrix to Improve Pancreatic Islet Function and Survival After Transplantation. *Curr Diab Rep.* 2018 May 19;18(7):39. doi: 10.1007/s11892-018-1014-4. Review. PubMed PMID:
  75. **SOLLINGER HW, STRATTA RJ, D'ALESSANDRO AM, KALAYOGLU MM, PIRSCH JD, BELZER FO.:** Experience with simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Ann Surg* 1988; 208:478-483.
  76. **SOLLINGER HW.** Current status of simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26:375-378.
  77. **STRATTA RJ, TAYLOR RJ, WAHL TO, DUCKWORTH WC, GALLAGHER TF, KNIGHT TF, FISCHER JL, NEUMANN TV, MILLER S, LANGNAS AN, OZAKI CF, BYNON JS, WIDE LG, CASSLING RS, TAYLOR AJ, SHAW BW JR.:** Recipient selection and evaluation for vascularized pancreas transplantation. *Transplantation* 1993; 55:1090-1096.
  78. **STRATTA RJ, WEIDE LG, SINDHI R, SUDAN D, JERIUS JT, LARSEN JL, CUSHING K, GRUNE MT, RADIO SJ.:** Solitary pancreas transplantation. Experience with 62 consecutive cases. *Diabetes Care* 1997; 20(3):362-8.
  79. **SUTHERLAND DER, GRUESSNER RWG, GORES PF, BRAYMAN K, WAHOFF D, GRUESSNER A.:** Pancreas transplantation: an update. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11(4):337-363.
  80. **SUTHERLAND DER, GRUESSNER RWG, MOUDRY-MUNNS KC, GRUESSNER AC, ZEHRER CL, GROSS CR, NAJARIAN JS.:** Pancreas transplants alone in nonuremic patients with labile diabetes. *Transplant Proc* 1994; 26:446-7.
  81. **SUTHERLAND DER.:** International Pancreas Transplant Registry Newsletter, Vol. 9(1), University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA, 1997, p.1-12.
  82. **SUTHERLAND DER.:** International Pancreas Transplant Registry Newsletter, Vol. 15(1), University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA, 2003, p.1-27.
  83. **THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP.** 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; 29:977-986.
  84. **THE CITR COORDINATING CENTER AND INVESTIGATORS.** 10th Collaborative Islet Transplant Registry 2017 Annual Report. Consultado por Internet (12 de julio de 2020): [https://citregistry.org/system/files/10AR\\_Scientific\\_Summary.pdf](https://citregistry.org/system/files/10AR_Scientific_Summary.pdf)
  85. **ZEHRER CL, GROSS CR.:** Quality of life of pancreas transplant recipients. *Diabetologia* 1991; 34 (Suppl.1): S145-S149.