



Capítulo 49

Trasplante de riñón y páncreas

José Manuel González-Posada Delgado, Mercedes Cabello Díaz,
María José Ricart Brulles

1. INTRODUCCIÓN
2. OPCIONES QUIRÚRGICAS
3. SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DEL PACIENTE
4. SELECCIÓN DEL DONANTE
5. TRATAMIENTO EN EL TRASPLANTE RENOPANCREÁTICO
6. COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE DE RIÑÓN Y PÁNCREAS
7. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO PANCREÁTICO Y RENAL
8. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE
9. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética es la primera causa de inicio de tratamiento sustitutivo por insuficiencia renal crónica terminal. Aunque el riesgo de insuficiencia renal crónica terminal es mayor en la diabetes tipo 1, la alta prevalencia de diabetes tipo 2 hace que ésta contribuya a un mayor porcentaje de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal por nefropatía diabética.

La incidencia de diabetes tipo 1 varía según los países y regiones. Esta incidencia es mínima ($< 1/100.000/\text{año}$ en menores de 14 años) en países como China, Venezuela, Perú y Pakistán, y máxima ($> 20/100.000/\text{año}$ en menores de 14 años) en otros como Finlandia, Suecia, Portugal, Noruega, Canadá o Reino Unido, con un incremento del 3-5% anual. Por otra parte,

una baja incidencia de insuficiencia renal crónica terminal secundaria a diabetes tipo 1 (< 5 pacientes por millón de habitantes) se ha informado en Bélgica, Australia y Nueva Zelanda; intermedia (5-10 pacientes por millón de habitantes) en Austria, España (Cataluña), Noruega y Holanda, y alta (> 10 pacientes por millón de habitantes) en Dinamarca, Estados Unidos, Finlandia, Suecia y Reino Unido. Sin embargo, la incidencia de insuficiencia renal crónica terminal secundaria a diabetes tipo 1 está disminuyendo gracias al mejor control glucémico, lipídico, de la presión arterial, etc. De los pacientes diabéticos que inician tratamiento sustitutivo, el porcentaje de diabéticos tipo 1 varía entre el 20 y el 50%. En algunos países escandinavos, la alta incidencia de diabetes tipo 1 hace que la proporción entre diabéticos tipo 1 y 2 en tratamiento sustitutivo sea del 50%.

Actualmente, el trasplante pancreático es la única opción terapéutica que permite mantener al paciente euglucémico sin riesgo de hipoglucemia grave. La supervivencia del paciente diabético con insuficiencia renal crónica en diálisis se incrementa tras el trasplante renal, y aunque asociar un trasplante de páncreas incrementa el riesgo de morbilidad precoz posttrasplante, sus ventajas a largo plazo parecen claras. Los beneficios esperados del trasplante de páncreas, además de un aumento en la supervivencia del paciente y mejor calidad de vida, son la normalización de la glucemia y la cifras de hemoglobina A1c sin necesidad de insulina, y mejor control lipídico y de la presión arterial, que podría ralentizar y a veces revertir las lesiones microangiopáticas y macroangiopáticas, y reducir con ello el riesgo cardiovascular.

2. OPCIONES QUIRÚRGICAS

Se describen en la **tabla 1**. En relación con la función renal del receptor y momento del trasplante de páncreas, se han definido 3 opciones:

Tabla 1
Opciones quirúrgicas del trasplante de páncreas

- En función de la situación clínica
 - Trasplante simultáneo de riñón y páncreas (70-90%)
 - Trasplante de páncreas tras trasplante renal (10-20%)
 - Trasplante de páncreas aislado (10%)
- En función de la derivación del páncreas exocrino
 - Derivación entérica
 - Derivación vesical
- En función de la anastomosis venosa
 - Portal
 - Sistémico

- *Trasplante simultáneo de riñón y páncreas*, para pacientes con diabetes tipo 1 e insuficiencia renal crónica terminal (puede realizarse de forma preventiva antes de iniciar la diálisis).
- *Trasplante de páncreas tras trasplante renal*, para los que han recibido un trasplante renal previo.
- *Trasplante de páncreas aislado* en pacientes sin nefropatía previa.

La derivación del páncreas exocrino puede ser:

- **Entérica**, con anastomosis terminolateral de segmento duodenal donante a intestino delgado del receptor (intraperitoneal). A su vez, en la derivación entérica la anastomosis venosa puede ser **sistémica**, a venas ilíacas, **o portal**, a vena mesentérica inferior del receptor.
- **Vesical**, mediante pancreatoduodenocistostomía, normalmente extra-peritoneal.

El trasplante simultáneo de riñón y páncreas con derivación entérica y anastomosis venosa sistémica es la opción quirúrgica más utilizada en la actualidad. Las ventajas, en el paciente con insuficiencia renal crónica terminal, sobre el trasplante de páncreas tras trasplante renal son su realización en un único acto quirúrgico y, si funcionan ambos injertos al año, una mayor supervivencia del paciente y del injerto renal a largo plazo. Por el contrario, el trasplante de páncreas tras trasplante renal, sobre todo si el trasplante renal se realiza de donante vivo, permite una menor exposición a la diálisis y un menor riesgo de muerte del paciente a corto plazo. La derivación entérica tiene como ventajas la menor tasa de complicaciones urológicas, infecciones urinarias, problemas metabólicos (acidosis grave) y pancreatitis, y como inconvenientes que las complicaciones quirúrgicas son más graves, así como la imposibilidad de monitorizar la amilasuria para el diagnóstico de rechazo del injerto. El drenaje portal parece más fisiológico y se reduce la hiperinsulinemia, pero su ventaja en los resultados está por demostrar.

3. SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DEL PACIENTE

Los criterios de selección del paciente candidato a trasplante simultáneo de riñón y páncreas universalmente aceptados son, además de los del trasplante renal: diabetes mellitus tipo 1 con insuficiencia renal crónica terminal (se puede realizar antes del inicio de la diálisis), edad menor de 50 años (opcionalmente puede valorarse una mayor edad), ausencia de cardiopatía isquémica, y ausencia de úlceras isquémicas activas. Las amputaciones, la amaurosis y la neuropatía autonómica no contraindican el trasplante, aunque conllevan mayor morbilidad. En casos excepcionales puede ofertarse esta opción a pacientes con diabetes mellitus tipo 2, siempre que lleven varios años en tratamiento con insulina, no tengan sobrepeso y las

cifras de péptido C no sean muy elevadas. Los resultados son similares a los de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

En la evaluación, además de las pruebas requeridas para el trasplante renal, se precisa una valoración cardiológica más exigente para descartar cardiopatía coronaria (mibidipiridamol, ecocardiografía de esfuerzo con dobutamina o dipiridamol) y/o coronariografía, así como una evaluación de sector arterial aortiliaco mediante técnicas de imagen (angiotomografía computarizada o arteriografía).

Una vez aceptado el paciente, el trasplante se realiza con compatibilidad ABO y prueba cruzada negativa, sin esperar compatibilidad HLA, para acortar los tiempos de isquemia. No obstante, una mejor compatibilidad DR se ha asociado con mejor supervivencia.

Las indicaciones del trasplante de páncreas tras trasplante renal son:

- Trasplante renal previo con buena función del injerto (aclaramiento de creatinina >40 ml/min).
- Los pacientes con nefropatía del injerto (proteinuria o tasa de filtración glomerular muy baja) deberían biopsiarse, pero no parecen buenos candidatos.
- Edad menor de 55 años (puede ampliarse), además de los estudios requeridos para el trasplante simultáneo de riñón y páncreas.

Las indicaciones del trasplante de páncreas aislado según la American Diabetes Association son:

- Diabetes mellitus tipo 1.
- Historia frecuente de complicaciones agudas graves (hipoglucemia o hiperglucemia, cetoacidosis).
- Problemas clínicos o emocionales incapacitantes en tratamiento con insulina.
- Fallo de mostrado de la insulina para prevenir y evitar complicaciones agudas.

4. SELECCIÓN DEL DONANTE

Una adecuada selección del donante es fundamental para optimizar los resultados. Los criterios de selección del donante de páncreas son, además de los de donante renal (ausencia de neoplasia, enfermedad infecciosa activa transmisible al receptor, etc.), edad entre 10 y 50 años, y ausencia de obesidad (índice de masa corporal <30 kg/m²) y pancreatitis aguda activa o crónica. Las contraindicaciones son: historia de diabetes mellitus (tipo 1, tipo 2 o gestacional), cirugía pancreática previa, traumatismo pancreático, abuso crónico de alcohol, hipotensión o hipoxemia prolongada con reper-

cusión analítica renal, hepática y/o pancreática, y edema o infiltración grasa grave del páncreas (observada durante la extracción). Son factores de riesgo de fallo de función primaria del páncreas las transfusiones masivas pre-extracción, la esplenectomía previa y la estancia prolongada en unidad de vigilancia intensiva del donante.

5. TRATAMIENTO EN EL TRASPLANTE RENOPANCREÁTICO

El **tratamiento inmunosupresor** es similar al del trasplante renal, aunque, dada la mayor frecuencia de rechazo en el trasplante simultáneo renal y pancreático, con más frecuencia se utiliza una terapia más agresiva. Normalmente se emplea inducción con anticuerpos policlonales (antitimocitos y antilinfocitos) o monoclonales (OKT3, más en desuso) durante 5-14 días, asociada a un anticalcineurínico (ciclosporina A/tacrolimus), preferentemente tacrolimus, micofenolato mofetil o sódico (Myfortic®). La utilización de los anticuerpos monoclonales anti-CD25 como inducción, así como el uso de tacrolimus, micofenolato mofetil o sódico y prednisona sin inducción ha ofrecido buenos resultados. La supresión de esteroides a los 3 o 6 meses no repercute en los resultados.

En el momento del trasplante y durante un período variable, los pacientes reciben **profilaxis antimicrobiana**:

- *Antibacteriana*, generalmente con cefalosporinas (cefotaxima, cefazolina y/o vancomicina).
- *Antifúngica* con fluconazol.
- *Antivírica* con ganciclovir/valganciclovir y trimetoprima-sulfametosazol como en el trasplante renal.

Algunos centros utilizan **profilaxis antitrombótica** (del injerto o venosa profunda) con heparina de bajo peso molecular y/o ácido acetilsalicílico. Si bien la heparina de bajo peso molecular no es universalmente utilizada, el mayor riesgo de pancreatectomía como consecuencia de trombosis del injerto frente al riesgo de sangrado hace aconsejable su uso.

6. COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE DE RIÑÓN Y PÁNCREAS

Las complicaciones del trasplante simultáneo de riñón y páncreas contribuyen al aumento de la estancia media hospitalaria y de la morbilidad cuando se compara con el trasplante renal. Pueden clasificarse en **médicas** y **quirúrgicas** y, según el momento de aparición, en *precoces* y *tardías* (tabla 2).

Tabla 2

Principales complicaciones del trasplante renopancreático

- Inmunológicas: rechazo agudo (15-70%)
- Infecciosas*
 - Tracto urinario (20-70%)
 - Intraabdominales (15%)
 - Oportunistas (citomegalovirus, herpes, hongos)
- Quirúrgicas*
 - Fístula pancreática
 - Fuga pancreática
 - Trombosis del injerto
 - Absceso intraabdominal
 - Peritonitis y colecciones líquidas (derivación entérica)
 - Pancreatitis por reflujo (derivación vesical)
 - Hematuria grave (derivación vesical)
 - Uretritis y estenosis ureteral (derivación vesical)
 - Hemorragia intraabdominal o gastrointestinal (derivación entérica)
- Metabólicas: acidosis y deshidratación (derivación vesical)
- Otras: pancreatitis, infarto de miocardio

**Varían según la derivación sea entérica o vesical.*

En el del trasplante simultáneo de riñón y páncreas la incidencia de **rechazo agudo del injerto** ha disminuido con los nuevos protocolos inmunosupresores (15-40%). Cuando ocurre, se produce en más del 50% de los casos en el injerto renal, en el 30% en ambos injertos y en menos del 10% sólo en el páncreas. Ello es importante porque la monitorización de la diuresis y la creatinina plasmática, junto con la biopsia renal, pueden facilitar el diagnóstico precoz en la mayoría de los casos. El rechazo aislado del páncreas en el trasplante simultáneo de riñón y páncreas, en el de páncreas tras trasplante renal o en el de páncreas aislado representa un problema diagnóstico, ya que al actuar contra el tejido acinar, la hiperglucemia es un signo tardío. El aumento de amilasemia es muy sensible pero poco específico, y la reducción de la amilasuria no puede realizarse en la derivación entérica, siendo el incremento de la lipasa plasmática un signo más específico. La biopsia pancreática es el método diagnóstico de elección, pero no está exenta de riesgos. El tratamiento es similar al del rechazo del injerto renal, aunque es más frecuente la necesidad de administrar anticuerpos antilinfocitarios o anti-CD3 (OKT3) por resistencia a esteroides.

Las **infecciones** son más frecuentes y graves que en el trasplante renal. No son infrecuentes las bacteriemias por microorganismos grampositivos y gramnegativos, debidos a catéteres centrales, sonda urinaria e infección de la herida quirúrgica, como en el trasplante renal. En la derivación entérica, las infecciones intraabdominales precoces pueden ser difusas (peritonitis) o

localizadas (abscesos) y se asocian con frecuencia a otras complicaciones (trombosis, fuga o fístula pancreática y pancreatitis), y los gérmenes que se aíslan con más frecuencia son los estafilococos, los enterococos, los microorganismos gramnegativos y las candidas. La presentación clínica puede variar desde molestias abdominales inespecíficas a signos de peritonitis. Las infecciones requieren tratamiento con antibióticos de amplio espectro y punción-drenaje o abordaje quirúrgico. La infección por citomegalovirus puede producir pancreatitis del injerto, fuga pancreática por afectación del segmento duodenal del donante o perforación intestinal. El diagnóstico y tratamiento, en todos los casos, debe ser precoz y agresivo.

Las **complicaciones quirúrgicas** más graves son, sin duda, la *trombosis del injerto*, la *fuga pancreática* y la *fístula pancreática*, y contribuyen a un alto porcentaje de las pérdidas del páncreas. Las trombosis del injerto suelen ser venosas, y están relacionadas, si son precoces, más que con la técnica quirúrgica, con edema pancreático, alteraciones de la microcirculación y estados de hipercoagulabilidad, mientras que si son más tardías se asocian a rechazo. La profilaxis con anticoagulación y manejo cuidadoso del injerto tanto en la extracción, como en la cirugía de banco o en el implante es la mejor forma de evitarlas. Si son completas requieren trasplantectomía para evitar un síndrome tóxico, a veces con coagulación intravascular diseminada. Las fugas y fístulas pancreáticas suelen deberse a problemas en la técnica quirúrgica, rechazo agudo, pancreatitis, duodenitis por reperfusión y/o infección por citomegalovirus. Las leves, en la derivación vesical, pueden tratarse de forma conservadora. Las que aparecen en la derivación entérica requieren cirugía urgente. Son complicaciones urológicas que aparecen en la derivación vesical la pancreatitis por reflujo que suele resolverse mediante sondaje vesical, la hematuria grave, y la uretritis y la estenosis uretral por irritación continua del epitelio uretral debida a las enzimas pancreáticas.

La *hemorragia intraabdominal* suele deberse a la cirugía o a la anticoagulación. Si tras corregirse el trastorno de la coagulación persiste, es necesaria la relaparotomía. El *sangrado gastrointestinal* manifestado por melenas no es infrecuente, y en la mayoría de los casos responde a medidas conservadoras. De persistir durante varios días con repercusión en el hematocrito o alteración hemodinámica está indicada una valoración endoscópica alta (gastroscopia) o baja (colonoscopia) para descartar lesiones sangrantes. Si las pruebas son normales puede requerirse una revisión quirúrgica. El sangrado gastrointestinal que aparece precozmente suele estar relacionado con la cirugía y más raramente deberse a úlcera gástrica o duodenal o a angiodisplasia intestinal. El sangrado tardío suele ser consecuencia de úlceras isquémicas en el segmento duodenal, infección por citomegalovirus y rechazo agudo o crónico del segmento duodenal. La arteriografía puede, además de ser diagnóstica, ser terapéutica tras embolización del vaso sangrante.

La *acidosis metabólica* y la *deshidratación* se han considerado **complicaciones metabólicas**. Se deben a pérdida urinaria de secreción pancreática en la derivación vesical. Requieren tratamiento con CO_3HNa en dosis altas por vía oral y en ocasiones ingreso hospitalario y fluidoterapia intravenosa.

La **pancreatitis del injerto** es una complicación frecuente en el posoperatorio y se debe a diferentes causas. Precozmente, la lesión por preservación (ha disminuido con la solución de Wisconsin), la manipulación o el rechazo suelen ser la causa. Las fugas o fístulas pancreáticas producen aumento de la amilasemia. En la derivación vesical, la retención urinaria dificulta el drenaje exocrino y puede ocasionar pancreatitis por reflujo, lo que puede ocurrir en la derivación entérica por estenosis en la duodenoenterostomía, o por estenosis de la ampolla por rechazo o posbiopsia. La infección por citomegalovirus o la trombosis pueden ser causas de hiperamilasemia. Se ha descrito mayor frecuencia de **trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar** en el trasplante simultáneo renal y pancreático frente al trasplante renal aislado.

La **hiperglucemia** puede deberse a disfunción del injerto de cualquier causa, inadecuada secreción de insulina por fármacos (generalmente tacrolimus aunque también por ciclosporina), o resistencia a la insulina por esteroides o sobrepeso. Si bien la **hipoglucemia** grave es rara, pueden observarse formas leves tras la ingesta de hidratos de carbono como consecuencia de la hiperinsulinemia.

Al año del trasplante, alrededor de un 25% de los pacientes con derivación vesical son sometidos a derivación entérica. Las causas más frecuentes son: fístula vesical, complicaciones uretrales, hematuria grave e infecciones urinarias de repetición.

7. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO PANCREÁTICO Y RENAL

La supervivencia del injerto pancreático (según datos del registro americano Scientific Renal Transplant Registry [SRTR]) es del 85, 78, 70 y 54% a 1, 3, 5 y 10 años, respectivamente, en el trasplante simultáneo de riñón y páncreas, e inferiores en el trasplante de páncreas tras trasplante renal y el trasplante de páncreas aislado.

La supervivencia del injerto renal en el trasplante simultáneo de riñón y páncreas es del 94, 85 y 76% a 1, 3 y 5 años, respectivamente. Estas cifras son ligeramente inferiores a las del trasplante renal aislado de donante vivo y similares a las del trasplante renal aislado de donante fallecido. Sin embargo, mientras que la supervivencia del injerto renal desciende poste-

riormente un 5% cada año en el trasplante renal aislado de donante vivo y en el simultáneo de riñón y páncreas, la del trasplante de donante fallecido lo hace en un 8% anual, y llega al 10% tras los 5 años. Dado que la supervivencia del injerto renal censurada para muerte del paciente es sólo ligeramente superior en el trasplante renal de donante vivo en comparación con el trasplante simultáneo de riñón y páncreas y el trasplante renal de donante fallecido, la mortalidad del paciente es un factor importante en la supervivencia no ajustada del injerto renal. Por otro lado, factores relacionados con el donante (menor edad en el trasplante simultáneo de riñón y páncreas), el receptor (menor tiempo en diálisis en el trasplante renal de donante vivo y mayor comorbilidad en el de donante fallecido) y el trasplante (mejor compatibilidad en el trasplante de donante vivo y de fallecido, y tiempos de isquemia más cortos en el trasplante simultáneo de riñón y páncreas y sobre todo en el de riñón de donante vivo) influyen en la supervivencia del injerto renal.

8. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE

En el trasplante simultáneo de riñón y páncreas, si bien está claro que la supervivencia del paciente es superior al del paciente en lista de espera, las diferencias trasplante renal de donante vivo y fallecido son menos concluyentes. A corto plazo (<5 años), aunque existe una mejor supervivencia del paciente en el trasplante simultáneo de riñón y páncreas y en el de riñón de donante vivo, éstas desaparecen cuando se ajustan factores relacionados con el donante. La mortalidad en el primer año en el trasplante simultáneo de riñón y páncreas es un 3% superior a la del trasplante renal aislado debido a una mayor complejidad quirúrgica y complicaciones, infecciones y enfermedades cardiovasculares. Los pacientes con ambos injertos funcionantes tras el primer año del trasplante presentan una mejor supervivencia a largo plazo que los sometidos a trasplante renal de donante vivo o fallecido. Ante estos datos parece claro que el trasplante simultáneo de riñón y páncreas es la opción de elección en pacientes seleccionados con diabetes mellitus tipo 1 e insuficiencia renal crónica terminal, siendo el trasplante renal de donante vivo una buena alternativa, que mejora la supervivencia si se realiza un trasplante de páncreas posteriormente.

9. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dean PG, Kudva YC, Stegall MD. Long term benefits of pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:85-90.
- Morata Ch, S  ller M, Doler B, Schmidt J, Nawroth PP, Opelz G. Metabolic control improves long-term renal allograft and patients survival in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1557-63.

- Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001;71:82-90.
- Pirsch JD, Odorico JS, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Becker BN, Sollinger HW. Posttransplant infection in enteric versus bladder-drained simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998;66:1746-50.
- Smets YF, Westendorp RG, Van de Pijl JW, de Charro FT, Ringers J, de Fijter JW, et al. Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Lancet* 1999;353:1915-9.
- Sollinger HW, Messing EM, Eckhoff DE, Pirsch JD, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, et al. Urological complications in 210 consecutive simultaneous pancreas-kidney transplants with bladder drainage. *Ann Surg* 1993;218:561-8.
- Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Pirsch JD. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg* 1998;228:284-96.
- Tesi RJ, Henry ML, Elkhmmas EA, Davies EA, Ferguson RM. The frequency of rejection episodes after combined kidney-pancreas transplant—the impact on graft survival. *Transplantation* 1994;58:424-30.
- Weiss AS, Smits G, Wiseman AC. Twelve-month pancreas graft function significantly influences survival following simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:988-95.
- Young BY, Gill J, Huang E, Takemoto SK, Anastasi B, Shah T, et al. Living donor kidney versus simultaneous pancreas-kidney transplant in type 1 diabetics: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:845-52.