

ARTÍCULO DE REVISIÓN

TRASPLANTE PANCREÁTICO COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EN LA DIABETES MELLITUS DE DIFÍCIL CONTROL

PANCREAS TRANSPLANTATION AS A THERAPEUTIC ALTERNATIVE IN NON RESPONSIVE DIABETES MELLITUS

Cárdenas-Quirós, María Fabiola¹; Rojas-Chaves, Sebastián²; Sanabria-Castro, Alfredo³; Jacobo-Elizondo, Jeffrey⁴, Balmaceda-Meza, Andrea⁵; Leandro Sandí, Vladimir y Echeverri-McCandless, Ann⁷.

¹Sección de Cirugía, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social, Merced, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9126-2553> correo: dramfcq@gmail.com

²Unidad de Investigación, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social, Merced, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1810-3388> Correo drtansebas@gmail.com

³Unidad de Investigación, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social, Merced, San José, Costa Rica y Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3977-2046>. Correo: asccheo@yahoo.com

⁴Departamento de Farmacovigilancia, Oficina Central, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, San José, Costa Rica. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-4517-2263>

⁵Unidad de Investigación, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social, Merced, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://0000-0002-1712-5673> Correo andrea_bm07@hotmail.com

⁶Unidad de Soporte Nutricional, Sección de Medicina, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica. <https://orcid.org/0000-0002-4457-9814>

⁷Unidad de Investigación, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social, Merced, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6846-0183>. Correo: aeverri@clinicaviasanjuan.com

RESUMEN: La creciente incidencia de diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, así como la ineffectividad de la terapéutica actual en pacientes de difícil control, ha llevado a la necesidad de ampliar la disponibilidad de opciones de tratamiento para este sector poblacional, buscando novedosos tratamientos que brinden resultados a corto y mediano plazo y un menor número de complicaciones secundarias. Es por esto por lo que a través de la historia se han desarrollado múltiples intentos de trasplantar el órgano encargado de contrarrestar los elevados niveles de glucosa en sangre provocados por este padecimiento.

Hoy en día existe una gran cantidad de literatura que demuestra la ventaja del trasplante de páncreas en comparación con otras opciones de tratamiento en pacientes con diabetes complicada y / o enfermedad renal en etapa terminal.

La siguiente revisión proporciona una exploración del trasplante de páncreas desde su inicio dando a conocer los pioneros en la técnica, su desarrollo durante el tiempo, hasta la actualidad y una vista general sobre los tipos de trasplante pancreático, sus diversas indicaciones, así como técnicas innovadoras, la inmunosupresión actualmente utilizada; las principales y más frecuentes complicaciones observadas durante este procedimiento y una proyección al futuro del trasplante de páncreas en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Palabras clave: Trasplante de páncreas; trasplante de islotes pancreáticos; diabetes mellitus tipo 1; diabetes mellitus tipo 2; intervención quirúrgica. **Fuente:** DeCS/MeSH.

Recibido: 10 Febrero 2022. Aceptado: 20 Marzo 2022. Publicado: 20 Abril 2022.

ABSTRACT: The growing incidence of type 1 and type 2 diabetes, as well as the ineffectiveness regarding current therapy in difficult-to-control patients, has led to the need in expanding treatment options for this specific population, specifically seeking novel treatments that provide results in the short and medium term and few complications. Throughout history, multiple attempts have been made to effectively transplant the organ responsible for counteracting high blood glucose levels caused by diabetes.

Today, an increasing amount of literature demonstrates the advantage of whole pancreas transplantation when compared to other treatment options in patients with complicated diabetes and/or end stage renal disease.

The following review provides an exploration in pancreas transplantation since its beginning, referring to the pioneers in the procedure, its development over time, and leading up to the current techniques. Also, the types of pancreatic transplantation, its various indications, as well as innovative techniques, the immunosuppression currently used, the main and most frequent complications observed in this procedure and future directions in pancreas transplantation for the treatment of diabetes mellitus are reviewed.

Key words: Pancreas transplantation; islets of Langerhans transplantation; diabetes mellitus, type 1; diabetes mellitus, type 2; surgical procedure. **Source:** NLM, MeSH.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es la causa principal de enfermedad renal crónica y *end-stage renal disease* en el mundo (1,2). En este sentido, el trasplante pancreático es una alternativa para el manejo de los pacientes diabéticos de difícil control, ya que, en caso de ser exitoso, provee una optimización en el metabolismo de la glucosa. Este artículo se escribe con el objetivo de dar a conocer la importancia de un procedimiento quirúrgico utilizado como una alternativa terapéutica para una enfermedad médica crónica que afecta a un porcentaje importante de la población. En las

siguientes secciones se describen las técnicas quirúrgicas utilizadas, su desarrollo y se proporciona una visión general sobre los tipos de trasplante usados actualmente, así como indicaciones y sus respectivas complicaciones. Finalmente, se ofrece una proyección al futuro del trasplante de páncreas en el tratamiento de la diabetes mellitus en pacientes de difícil control.

MÉTODOS Y MATERIALES

Se realizó una búsqueda de artículos de carácter científico a nivel de las principales bases de datos de carácter médico (Pubmed, Medline, Cochrane



Library, and BMJ Best Practice, SciELO, Google Scholar), en idioma inglés y español que incluyera estudios principalmente de entre el 2012 al 2021, mediante el uso de las siguientes palabras clave: *Pancreas Transplantation, Islets of Langerhans Transplantation, Diabetes Mellitus, Type 1*, Trasplante de Páncreas, Islotes de Langerhans, y Tratamiento Quirúrgico de Diabetes Mellitus con el objetivo de realizar una revisión bibliográfica actualizada del trasplante pancreático como alternativa terapéutica de la diabetes mellitus. Los resultados obtenidos en las diversas búsquedas se encontraron entre los 100 y los 1200 después de la combinación de las distintas palabras claves, aquellos que discutían las distintas técnicas del trasplante pancreático utilizado como tratamiento para la diabetes mellitus complicada fueron seleccionados, mientras que aquellos artículos cuyo enfoque principal era el trasplante de riñón en pacientes con diabetes, o aquellos donde el tratamiento de diabetes no era el objetivo fueron excluidos.

HISTORIA DEL TRASPLANTE PANCREÁTICO

El primer trasplante de páncreas fue llevado a cabo en diciembre de 1966 en el Hospital Mayo Memorial de Minneapolis, por R. Lillehei y W. Kelly, quienes trasplantaron un riñón y un páncreas en una paciente diabética en tratamiento con diálisis. Este consistió en un injerto segmentario con ligación del conducto pancreático, gracias al cual la paciente alcanzó una adecuada funcionalidad de ambos órganos y un corto periodo de tiempo libre de insulina. Posteriormente, desarrolló una pancreatitis con compromiso del injerto con subsecuente rechazo renal, que ameritó la extirpación de injerto pancreático y culminó con el fallecimiento a causa de un embolismo pulmonar (3). Este primer caso sirvió como prototipo de morbilidad y enseñanza acerca de la complejidad que conlleva este procedimiento, no obstante, despertó el interés a nivel mundial.

Debido a que las secreciones exocrinas constituyen una de las principales complicaciones de este procedimiento se realizaron esfuerzos para su derivación, ejemplo de esto es el estudio de la

irradiación de injerto (4) y el drenaje de la secreción, a través de duodeno-yeyunostomía en Y de Roux. En 1967, R. Lillehei y W. Kelly, nuevamente, realizan un trasplante utilizando la técnica de derivación a duodeno, así como altas dosis de esteroides como consecuencia del hallazgo de nuevas técnicas de inmunosupresión (5). Sin embargo, en esta ocasión se dio una afectación duodenal relacionada con el rechazo (6).

En 1971, Gliedman realizó una anastomosis del conducto de Wirsung con el uréter nativo como técnica de derivación exocrina (7) y, para 1983, Sallinger desarrollaría una anastomosis del segmento pancreático con la vejiga conocida como *técnica de derivación vesical*. Esta técnica permitió la determinación de amilasa urinaria como marcador de rechazo. Fue ampliamente utilizada durante la década de los años noventa, a pesar de ello, presentó gran cantidad de complicaciones de tipo urinario (uretritis, hematuria, fistula urinaria o acidosis metabólica) (8-11). Por ello, en 1984, Starz inició un programa de trasplante que regresaba a la práctica original de derivación intestinal, lo que la convirtió en la técnica de preferencia de los años subsiguientes (12,13).

Entre 1974 y 2000 se registraron alrededor de 447 intentos de trasplante de islotes pancreáticos, como tratamiento de la DM tipo 1. No obstante, los resultados de estos intentos generalmente fueron desalentadores, donde menos del 10 % de los pacientes adquirió independencia de la insulina y solo el 28 % presentó péptido C detectable por un año (14). En el año 2000, la introducción del protocolo Edmonton como método de implantación de islotes pancreáticos en el tratamiento de la DM tipo 1 proporcionó un giro, ya que los primeros pacientes lograron mantener la independencia de la insulina durante un año. Este protocolo práctica la inmunosupresión libre de corticoesteroides con la utilización de anticuerpos monoclonales anti-CD25 (mAb) como inductores y tacrolimus o sirolimus como terapia de mantenimiento (15).

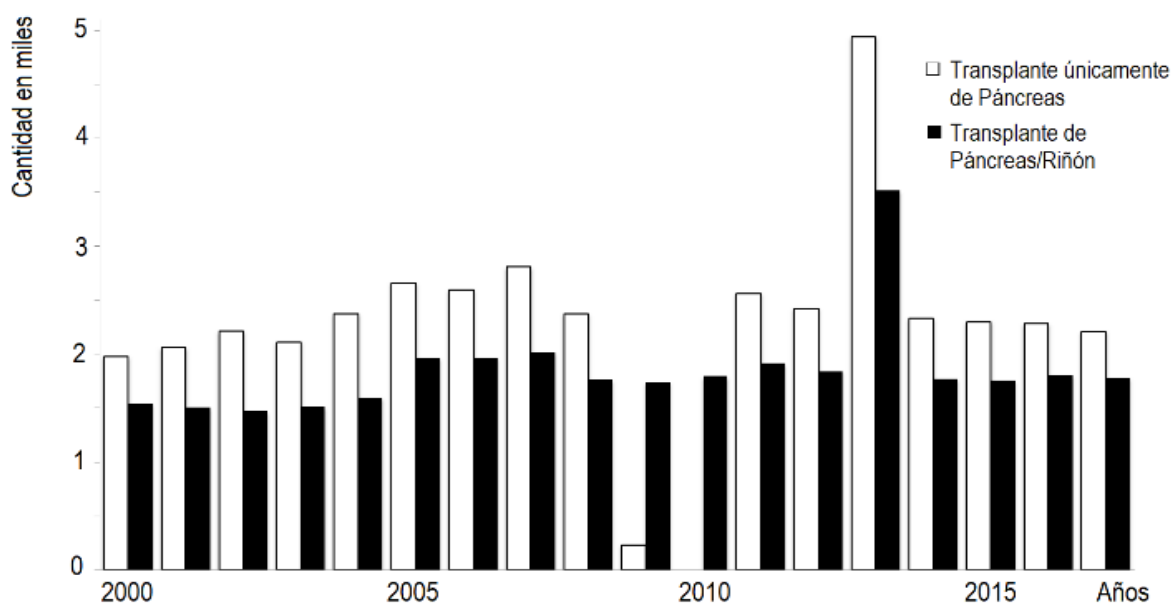


EPIDEMIOLOGIA DEL TRASPLANTE PANCREÁTICO

Los últimos informes del Registro Científico de Receptores de Trasplantes (SRTR, por sus siglas en inglés) y del Registro Internacional de Trasplantes de Páncreas (IPTR, por sus siglas en inglés) incluyen más de 56 000 trasplantes de páncreas realizados a la fecha alrededor del mundo, con más de 32 000 solo en Estados Unidos de América

(16,17). A pesar de este exponencial crecimiento, se ha observado, en los últimos 10 años, una disminución significativa en la cantidad de trasplantes pancreáticos realizados globalmente (ver Figura No. 1).

Figura No. 1. Cantidad de trasplantes de páncreas entre el 2000 y el 2017 (16).

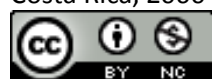


Nota: figura elaborada por los autores.

Las razones para este declive son de carácter multifactorial, entre ellas: las altas tasas de mortalidad luego de la realización de un trasplante de páncreas posterior al renal (PAK) o de un trasplante de páncreas únicamente (PTA) (18,19). Esta disminución también es atribuible a la renuencia tanto del personal médico como de los pacientes a la hora de considerar el trasplante de páncreas como una opción para el reemplazo de insulina (20,21), así como al riesgo 10 veces mayor de desarrollar complicaciones cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal terminal.

TIPOS DE TRASPLANTE

El trasplante simultáneo páncreas-riñón (SPK) es el más común de todos los tipos de trasplante pancreático (22-24), con frecuencia se recomienda un trasplante combinado de riñón y páncreas para pacientes con diabetes grave y enfermedad renal crónica que presentan una tasa de filtración glomerular (eGFR) menor a 20 mL/min/1,73 m² (25). En este tipo de trasplante los órganos usualmente provienen de un solo donador fallecido. No obstante, se ha observado que si el páncreas proviene de un donante fallecido y el riñón de un donante vivo, el injerto adquiere funcionalidad con mayor rapidez y esta situación



conlleva a una reducción significativa de los tiempos de espera de donación **(26,27)**.

El trasplante de páncreas después de trasplante renal (PAK) se realiza generalmente en pacientes diabéticos que han recibido previamente un trasplante de riñón. Esta modalidad obedece, principalmente, a una menor mortalidad en comparación con los trasplantes SPK, así como una reducción en el tiempo de espera **(22,23,26)**.

El trasplante de páncreas (PTA) constituye únicamente una opción para pacientes con complicaciones agudas y potencialmente mortales de la diabetes, como la cetoacidosis, desconocimiento de la hipoglucemia e intolerancia a la administración de la terapia con insulina. En tales casos la PTA puede restaurar la homeostasis de la glucosa, así como proporcionar independencia del tratamiento hipoglicemiante. Sin embargo, deben considerarse los riesgos de la inmunosupresión de por vida **(28)**.

Debido a que todos los procedimientos anteriormente descritos constituyen una cirugía mayor, con complicaciones como la dependencia a la inmunosupresión, se desarrolló el trasplante de islotes pancreáticos como una alternativa atractiva al trasplante de páncreas de órganos sólidos, donde no se requiere cirugía abdominal mayor en el receptor **(29)**.

El reemplazo de islotes presenta dos variaciones, trasplante alogénico que incluye islotes recolectados de donantes de órganos fallecidos, utilizados en pacientes con diabetes tipo 1, y el autotrasplante, que se realiza después de una pancreatectomía total utilizando islotes extraídos del páncreas del individuo para prevenir o reducir la gravedad de la diabetes después de la extracción de la glándula **(30-34)**.

Los trasplantes de páncreas presentan altas tasas de supervivencia. En este sentido, son más altas para los trasplantes de SPK, con una tasa de supervivencia de injerto de un año entre 86 a 89 % y ligeramente más bajas para PTA (78-87 %) y PAK

(75-80 %). Luego de cinco años del trasplante, las tasas de función del injerto siguen siendo elevadas para SPK (72-85 %) en comparación con PTA (55-77 %) y PAK (55-64 %) **(16)**. Inicialmente, el trasplante de islotes pancreáticos generó la independencia de la insulina con tasas de 10 % al año. A pesar de ello, los avances tecnológicos y quirúrgicos han incrementado significativamente los resultados, con lo que se han logrado tasas de independencia de insulina de aproximadamente 66 % a un año, y entre 44 % - 50 % tres años después del trasplante. Inclusive, se han reportado tasas de hasta 70 % de independencia a siete años de seguimiento **(35,36)** (ver Figura No. 2).

INDICACIONES

Las indicaciones o los criterios para considerar un trasplante de páncreas son específicos de cada centro hospitalario. Inicialmente la DM tipo 1 solía ser un criterio obligatorio para optar por un trasplante de páncreas, sin embargo, hoy día se realizan cada vez más trasplantes de páncreas para el manejo de la DM tipo 2, así como para pancreatitis crónica y neoplasias que requieren de pancreatectomía total.

El trasplante de páncreas y riñón tipo SPK o PAK es una opción terapéutica para los pacientes con diabetes mellitus que requieren tratamiento con insulina y que presentan enfermedad renal crónica avanzada o en fase terminal. Mientras que el trasplante PTA se reserva para los pacientes diabéticos insulino-dependientes que presentan una función renal normal o levemente disminuida asociado a complicaciones por hipoglucemias, variaciones extremas en los niveles de glucosa y repercusión en la calidad de vida.

La United Network for Organ Sharing (UNOS) definió 2 indicaciones o criterios principales para la considerar esta opción de tratamiento:

1. La terapia con insulina y la deficiencia absoluta de insulina endógena demostrada por un péptido C de menos de 2ng/mL, o
2. Terapia con insulina y un péptido C de más de 2ng/mL y un índice de masa corporal (IMC) de menos de 28 kg/m².



Sin embargo, los datos del Registro Internacional de Trasplantes de Páncreas (IPTR, por sus siglas en inglés), sugieren que la medición de los niveles de péptido C es en gran medida irrelevante en términos de selección de pacientes o de predicción de resultados. Asimismo, otros puntos de corte en diversos hospitales para la exclusión de candidatos a SPK o PAK, son un índice de masa corporal (IMC)

> 28Kg/m² o la edad mayor a 50 años. Sin embargo estos criterios no son los únicos utilizados, alternativamente, otros centros trasplantan pacientes hasta los 65 años de edad y con un IMC de 30 a 35 Kg/m² (37,38).

Figura No. 2. Principales diferencias entre trasplante de páncreas y trasplante de islotes pancreáticos.

	Transplante de Páncreas	Transplante de Islotes pancreáticos
Año de primer reporte	1966	1974
Insulinodependencia 1 año 5 años	86 - 89% 50 - 70%	66% 50 - 70%
Función injerto a 5 años	72%	70%
Abordaje Quirúrgico	Laparotomía Cirugía Mayor	Radiología Intervencional Minimamente invasivo
Complicaciones	Trombosis Pancreatitis Peritonitis Trastornos Metabólicos	Hemorragia Trombosis vena porta Hematoma intrahéptico
Mortalidad	Baja (2-4%)	Excepcionalmente baja (0% aprox)
Número de donadores	1	Variable
Experiencia global (cantidad de pacientes)	56.000	3.500 aprox

Nota: elaborado por los autores.

Debido a que el tamaño del calibre de los vasos pancreáticos puede predisponer un proceso trombótico en el injerto, rara vez los menores de 5 años se consideran como donadores. Por su parte donantes con IMC superior a 30 presentan mayor riesgo de infiltración grasa y pancreatitis en el trasplante de órgano sólido, sin embargo estos candidatos presentan beneficios para la donación de islotes debido al mayor peso glandular y rendimiento (39). Por otro lado, órganos provenientes de pacientes fallecidos con muerte cardiaca presentan menos probabilidades de

producir en el receptor hiperglicemia y de liberar citoquinas proinflamatorias en comparación con los de muerte cerebral, contribuyendo a la viabilidad del aloinjerto.

La tasa de filtración glomerular requerida para los candidatos a trasplantes es de GFR ≤20 mL/ min o dependencia del tratamiento con diálisis por tiempo prolongado. En general, un requerimiento diario muy alto de insulina sugiere que el paciente puede tener resistencia a la insulina o anticuerpos anti-insulina por lo que estos pacientes pueden



tener menos probabilidades de beneficiarse del trasplante de páncreas sólido **(22,40)**.

Las principales indicaciones para el trasplante de islotes solo son DM tipo 1 (péptido C negativo), complicada con episodios hipoglicémicos graves, a pesar de un tratamiento y control adecuado, son duración de DM Tipo 1 > 5 años y edad > 18 años para evitar los riesgos de inmunosupresión en pacientes pediátricos, así como la exclusión de pacientes con IMC > 30Kg/m² y/o peso >90Kg y/o requerimiento diario de insulina >1,0U/Kg, por presentar resistencia a la insulina o requisitos altos de insulina **(23,41)**.

El trasplante de islotes después del trasplante de riñón tiene como criterio un buen funcionamiento del riñón trasplantado, también deben ser negativos para el poliomavirus BK, ya que la nefropatía por BK puede ser potenciada por la inmunosupresión y pérdida del injerto de trasplante renal **(42)**.

Los pacientes con pancreatitis crónica pueden someterse a una pancreatectomía total junto con el trasplante de islotes, con posterior infusión de sus propios islotes (trasplante de islotes autólogos), técnica que no requiere fármacos inmunosupresores, lo cual reduce las complicaciones de rechazo. Si bien no se dispone de datos suficientes para la recomendación generalizada, otras afecciones pancreáticas que pueden merecer la consideración del autotrasplante de islotes, son las neoplasias mucinosas papilares intraductales e incluso posiblemente el carcinoma pancreático **(43-45)**.

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

Trasplante de páncreas

La técnica utilizada para el trasplante de páncreas completo constituye el procedimiento más común, en él se trasplanta un páncreas de un donante cadavérico, o un segmento de páncreas de un donante vivo sometido a una hemipancreatectomía.

El páncreas completo, aún unido a una pequeña porción del duodeno conteniendo el ámpula de Vater, se coloca lateralmente en la pelvis, mediante una anastomosis arterial a una rama de la arteria ilíaca y una anastomosis venosa a una rama de la vena ilíaca. De esta forma se obtiene la secreción de insulina a circulación sistémica, o bien para lograr el efecto de "primer paso" a través del hígado y la funcionalidad del drenaje venoso fisiológico del páncreas nativo se realiza una anastomosis a través del sistema de la vena porta (principalmente a través de la vena mesentérica superior) como otra técnica factible **(46,47)**.

Sin embargo, diversos estudios comparativos han reportado tasas similares de supervivencia del injerto a largo plazo (46-48). Según el IPTR, la secreción a circulación sistémica sigue siendo el drenaje venoso preferido en todo el mundo para SPK, PAK y PTA. Por lo que la elección con respecto a la técnica de drenaje venoso preferida debería recaer en el cirujano a cargo o en el programa de trasplante.

Las principales formas utilizadas para el drenaje de las secreciones exocrinas en el trasplante pancreático son: la realización de una derivación del segmento duodenal a la vejiga urinaria o mediante una conexión a un asa del intestino ya sea con la técnica de Y de Roux o con una anastomosis lado a lado. Actualmente, la mayoría de los trasplantes de páncreas en las tres categorías (SPK, PAK y PTA) son realizados sin la técnica Y de Roux (49).

Aunque el drenaje vesical proporciona un medio para controlar las concentraciones de amilasa y lipasa urinaria y tiene utilidad en la detección de rechazo del aloinjerto, se ha asociado a múltiples complicaciones secundarias, las cuales se reducen utilizando el drenaje entérico de las secreciones exocrinas del páncreas. El cual presenta un acercamiento más fisiológico y no asociarse a deshidratación y acidemia (50). En la actualidad algunos centros de trasplante siguen prefiriendo el drenaje vesical, especialmente para los receptores de trasplante únicamente de páncreas (PTA o PAK)

debido a las mayores tasas de rechazo en estos dos grupos en comparación con SPK y la falta de un método confiable para monitoreo del rechazo de injerto (49) y a que el páncreas nativo se deja intacto.

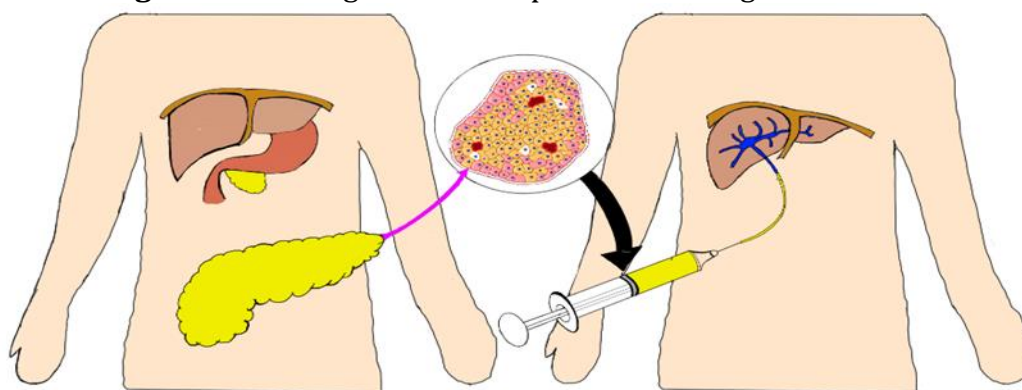
Trasplante de Islotes Pancreáticos

Existen dos métodos para el reemplazo de islotes pancreáticos: el alotrasplante y autotrasplante. El alotrasplante implica la extracción de islotes de páncreas de donantes fallecidos, este procedimiento es utilizado como tratamiento para pacientes con DM tipo 1. Por el contrario, el autotrasplante de islotes constituye una forma de tratamiento para la pancreatitis crónica utilizando islotes extraídos del propio paciente. Los

trasplantes de islotes pueden realizarse como trasplante simultáneo de islote y riñón, trasplante únicamente de islotes o trasplante de islotes después del riñón (33,51).

Para la implantación de islotes existen dos técnicas: el acceso directo a través del abdomen abierto o el acceso percutáneo. Actualmente el sitio preferido para la implantación es el hígado, donde los islotes se embolizan en las venas pre-sinusoidales a través de un catéter colocado en la vena porta, vía percutánea mediante radiología intervencionista o quirúrgicamente (ver Figura No. 3.).

Figura No. 3. Diagrama de trasplante heterólogo de islotes.



Nota: figura elaborada por los autores.

El abordaje quirúrgico abierto, se realiza a través de la vena mesentérica, y es preferido por algunos debido a la ausencia de complicaciones hemorrágicas relacionadas con la punción percutánea (44).

La inyección directa de los islotes en la sangre provoca una reacción inflamatoria, definida por la activación del complemento y el reclutamiento de plaquetas y neutrófilos, resultando en la pérdida de cerca del 50% de islotes (52).

Modelos experimentales han explorado la implantación en sitios alternativos. Entre ellos

cápsula renal, bazo, páncreas y la pared gastrointestinal. Otros sitios como testículo, cerebro, timo y cámara anterior del ojo han mostrado resultados prometedores, sin embargo aún carecen de aplicación clínica (52).

El músculo esquelético braquiorradial del antebrazo, se ha utilizado para el trasplante autólogo de islotes después de una pancreatometomía total y ha demostrado que el autoinjerto de islotes funcionales podría monitorizarse utilizando un trazador de imágenes específico para el receptor GLP-1 (52). Pacientes con pancreatometomía total y en los que no es

factible la infusión intraportal, se han implementado trasplantes autólogos en médula ósea generando función del injerto a largo plazo del mismo **(53)**. Sin embargo, los trasplantes realizados tanto en músculo como médula ósea no han logrado una independencia de la insulina, por lo que estos sitios aún no se han analizado en un entorno alogénico.

Nuevos sitios de implantación extrahepática que utilizan "sacos venosos" hechos de segmentos de vena safena o mesentérica y vascularizados por el vasa vasorum o de la submucosa de segmentos intestinales aislados en roedores, han demostrado independencia de insulina **(54-56)**. Sin embargo, deben realizarse futuros protocolos de investigación con el fin de evaluar estos nuevos sitios de implantación.

Complicaciones

En comparación con los receptores de trasplante de únicamente riñón las complicaciones en el primer año posterior al trasplante SPK generalmente son más frecuentes y de mayor gravedad, lo cual se refleja en una estadía hospitalaria inicial más prolongada y una mayor frecuencia de rehospitalización **(57,58)**. Además un estudio observacional demostró que los SPK tienen significativamente mayor probabilidad de presentar complicaciones cardiovasculares y en particular el ictus, en comparación con PAK o PTA, sin embargo no se encontraron diferencias con respecto a la mortalidad perioperatoria **(18)**.

Entre las complicaciones quirúrgicas tempranas más frecuentes se encuentran la trombosis del injerto en el trasplante de órganos sólidos y la hemorragia postoperatoria temprana la cual suele deberse a una hemorragia de pequeños vasos. La pancreatitis por trasplante constituye otra complicación de menor frecuencia la cual se cree es causada por una lesión por reperfusión, reanimación agresiva y manejo inadecuado de los tejidos. Las complicaciones mencionadas representan más de la mitad de las pérdidas de injerto en el primer año posterior al trasplante **(59-61)**.

La fuga anastomótica es una complicación rara pero grave, la cual es sugerida mediante peritonitis, fiebre y leucocitosis. Asimismo, los receptores de trasplantes de páncreas corren el riesgo de sufrir infecciones virales, bacterianas y por hongos después de un trasplante. Pacientes que reciben inducción de timoglobulina tienen un mayor riesgo de viremia por citomegalovirus y los receptores de SPK y PAK también están en riesgo de contraer el virus BK provocando nefritis tubulointersticial y estenosis ureteral **(22,26)**. Las pérdidas del injerto por rechazo agudo se atribuyen a la glucosa en ayunas o la hemoglobina glicosilada elevada, el bajo nivel de péptido C en ayunas, con una incidencia del 15% al 21% al año y del 27% al 30% a los 5 años **(62)**.

Habitualmente la presencia de complicaciones en el trasplante de islotes pancreáticos es observada en menor cantidad. Las hemorragias constituyen la complicación más frecuente, mientras que hematomas intrahepáticos, trombosis de la vena porta, procesos infecciosos como la colecistitis, infecciones del tracto urinario, neumonía y depleciones en las líneas celulares (trombocitopenia, leucopenia con neutropenia) y alteraciones en el nivel de glicemia han sido reportadas **(63)**. Las razones para el deterioro del injerto de islotes son multifactoriales y secundarias a fenómenos como: rechazos inmunológicos, recurrencia de autoinmunidad, activación de la coagulación, glucotoxicidad, inflamación del sitio de implantación, falta de revascularización o toxicidad de los agentes inmunosupresores, que a su vez conducen al agotamiento del injerto **(52)**.

Trasplante de páncreas robótico: futuras intervenciones

En el 2012 se describe por primera vez la experiencia del trasplante de páncreas robótico **(64)**, la cual constó de dos trasplantes únicamente de páncreas y un trasplante simultáneo de páncreas y riñón.

En todos los casos presentaron una reperfusión sin sangrado por anastomosis vascular y solamente un caso presentó hemorragia intraoperatoria controlada de forma robótica, sin conversión a



cirugía abierta. Técnicamente, el páncreas se colocó sobre el músculo psoas derecho con anastomosis vascular a la vena cava inferior distal y la arteria ilíaca común derecha, realizándose una anastomosis duodeno-yeyunal. Los tres pacientes se recuperaron adecuadamente después de la cirugía sin presentar complicaciones técnicas y mostraron independencia de insulina en un tiempo de 8 meses de seguimiento.

Desde octubre de 2015 hasta octubre de 2016 la Universidad de Illinois en Chicago, desarrolló una serie inicial de trasplantes de páncreas asistidos por robot en cinco pacientes con obesidad mórbida. De los cuales tres de los cinco casos presentaban DM tipo 1 como enfermedad subyacente y en los dos casos restantes se evidenció DM tipo 2. (65).

Tres destinatarios se sometieron a SPK; un paciente tuvo un trasplante de páncreas después de un trasplante de riñón, y uno tuvo un trasplante únicamente de páncreas. En estos casos el páncreas se colocó sobre la fosa iliaca izquierda con anastomosis vascular a la vena porta y a la arteria ilíaca común, realizándose anastomosis duodeno-ileal. A la fecha estas intervenciones no cuentan con resultados de seguimiento.

La realización de trasplantes de páncreas con dispositivos robóticos quirúrgicos avanzados, como el sistema quirúrgico Da Vinci®, ha ampliado la capacidad de efectuar procedimientos quirúrgicos complejos eliminando la mayoría de las barreras técnicas y disminuyendo el riesgo de complicaciones postoperatorias relacionadas con el acceso, aspecto importante en pacientes obesos, el cual se asocia con una supervivencia inferior tanto del paciente como del injerto después del procedimiento.

CONCLUSIÓN

Tanto el trasplante de páncreas completo como el trasplante de únicamente células de islotes pancreáticos se encuentran disponibles como opciones terapéuticas para pacientes con diabetes mellitus complicada en diversos centros hospitalarios alrededor del mundo. Actualmente,

se considera el mejor tratamiento a corto y largo plazo para lograr la independencia de la insulina con adecuado control metabólico, e incluso puede ayudar a evitar, mejorar o revertir las complicaciones diabéticas secundarias.

En general, la coexistencia de ambos procedimientos permite la optimización en términos de donante, definiendo así el mejor acceso al reemplazo de células beta. Es por esto que ambos procedimientos deben ser considerados complementarios al tomar la decisión de incluir a un paciente para el trasplante de páncreas o de islotes y se deben tomar en cuenta diversos factores como los objetivos y las expectativas a corto, mediano y largo plazo.

En la actualidad las indicaciones están claramente definidas según las necesidades de cada paciente, ya sea adquisición de estabilidad glucémica en diabéticos tipo 1, independencia de insulina con mejoramiento de hipoglicemias en diabéticos tipo 2, tratamiento para nefropatía diabética o implementación de la función pancreática tras una pancreatectomía total.

Existen desafíos clínicos con ambos tipos de trasplante, como lo es el monitoreo del injerto de islotes, el drenaje de las secreciones exocrinas pancreáticas, el sitio ideal de trasplante de islotes, la adecuada conexión sanguínea en trasplante de páncreas completo y la identificación del rechazo de injerto. Sin embargo, para este propósito continúan investigaciones tanto en el contexto clínico o en modelos preclínicos que permitirán la evolución del trasplante pancreático como tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores de este estudio no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Esta revisión se financió por medio de fondos propios de los autores.



BIBLIOGRAFÍA

1. Aref A, Zayan T, Pararajasingam R, Sharma A, Halawa A. Pancreatic transplantation: Brief review of the current evidence. *World J Transplant.* 2019;Ag 26 9(4):81–93.
2. Kerr HR, Hatipoglu B, Krishnamurthi V. Pancreas transplant for diabetes mellitus. *Cleve Clin J Med.* 2015 Nov;82(11):738–744.
3. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery.* 1967 Jun. Consultado: el 20 de abril de 2019;61(6):827–837. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5338113>
4. Merkel FK, Kelly WD, Goetz FC, Maney J. Irradiated heterotopic segmental canine pancreatic allografts. *Surgery.* 1968;63:291–297.
5. Idezuki Y, Feemster J, Dietzman R, Lillehei RC. Experimental pancreaticoduodenal preservation and transplantation. *Surg Gynecol Obs.* 1968;126:1002–1014.
6. Largiader F, Lyons GW, Hidalgo F, Dietzman RH, Lillehei RC. Orthotopic allotransplantation of the pancreas. *Am J Surg.* 1967 Ene;113(1):70–76. Consultado: el 30 de abril de 2019 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5334434>
7. Gliedman M, Gold M, Whittaker J, Rifkin H, Soberman R, Freed S, et al. Clinical segmental pancreatic transplantation with ureter-pancreatic duct anastomosis for exocrine drainage. *Surgery.* 1973;74:171–180.
8. Sollinger H, Glass N, Southard J, Belzer F. Current status of organ transplantation. *Clin Lab Med.* 1983;3:763–778.
9. Sollinger H, Cook K, Kamps D, Glass N, Belzer F. Clinical and experimental experience with pancreaticocystostomy for exocrine pancreatic drainage in pancreas transplantation. *Transpl Proc.* 1984;16:749–751.
10. Hghiem D, Corry R. Technique of simultaneous pancreaticoduodenal transplantation with urinary drainage of pancreatic secretion. *Am J Surg.* 1987;153(4):405–406.
11. Prieto M, Sutherland D, Fernandez-Cruz L, Heil J, Najarian J. Experimental and clinical experience with urine amylase monitoring for early diagnosis of rejection in pancreas transplantation. *Transplantation.* 1987 Ene;43(1):73–79.
12. Starlz T, Iwatsuki S, Shaw B, Greene D, Van Thiel D, Nalesnik M. Pancreaticoduodenal transplantation in humans. *Surg Gynec Obs.* 1984;159:265–272.
13. Tyden G, Tibell A, Sandberg J, Brattstrom C, Groth C. Improved results with a simplified technique for pancreaticoduodenal transplantation with enteric exocrine drainage. *Clin Transpl.* 1996;10(3):306–309.
14. Bretzel RG, Brandhorst D, Brandhorst H, Eckhard M, Ernst W, Friemann S, et al. Improved survival of intraportal pancreatic islet cell allografts in patients with type-1 diabetes mellitus by refined peritransplant management. *J Mol Med.* 1999 Ene 1;77(1):140–143. Consultado: el 6 de mayo de 2019. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s001090050322>
15. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet Transplantation in Seven Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using a Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen. *N Engl J Med.* 2000 Jul 27;343(4):230–238. Consultado el 6 de mayo de 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10911004>.
16. Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas Transplantation for Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in the United States. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018 Ju;47(2):417–441. Consultado: el 13 de mayo de 2019. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889855318300098>.
17. OPTN-Data. Organ Procurement & Transplantation Network. 2019. Consultado: el 21 de mayo de 2019. Disponible en: <http://optn.transplant.hrsa.gov>
18. Kim J, Schulman-Marcus J, Watkins AC, Feldman DN, Swaminathan R, Lee JB et al. In-Hospital Cardiovascular Complications After Pancreas Transplantation in the United States from 2003 to 2012. *Am J Cardiol.* 2017 Aug;120(4):682–687. Consultado: 21 de mayo de 2019. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.05.038>
19. Cerise, A, Chen, JM, Powelson, JA, Lutz, AJ, Fridell, JA. Pancreas transplantation would be easy if the recipients were not diabetic: A practical guide to post-operative management of diabetic complications in pancreas transplant recipients. *Clin Transplant.* 2021; 35:e14270. <https://doi.org/10.1111/ctr.14270>
20. Tonelli M, Karumanchi SA, Thadhani R. Epidemiology and Mechanisms of Uremia-Related Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2016 Feb 2;133(5):518–536. Consultado: el 15 de mayo de 2019 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26831434>
21. Bittenglova K, Habart D, Saudek F, Koblas T. The Potential of Pancreatic Organoids for Diabetes Research and Therapy. *Islets.* 2021;13(5–6):85–105. Consultado el 21 de mayo del



2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/19382014.2021.1941555>
22. Samoylova ML, Borle D, Ravindra K V. Pancreas Transplantation. *Surg Clin North Am.* 2019 Feb;99(1):87–101. Consultado el 14 de abril del 2019. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0263931917300819>
23. Bellin MD, Dunn TB. Transplant strategies for type 1 diabetes: whole pancreas, islet and porcine beta cell therapies. *Diabetologia.* 2020;63(10):2049–2056.
24. Kukla A, Ventura-Aguiar P, Cooper M, de Koning EJP, Goodman DJ, Johnson PR et al. Transplant Options for Patients With Diabetes and Advanced Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(3):418–428. Consultado el 14 de abril del 2021 Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.02.339>
25. Farney AC, Rogers J, Orlando G, Stratta RJ. Simultaneous transplantation of the living donor kidney and deceased donor pancreas and other transplant options for diabetic and uremic patients. *Curr Opin Organ Transplant.* 2015 Feb;20(1):103–107. Consultado: el 14 de mayo de 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25563996>
26. Dholakia S, Royston E, Quiroga I, Sinha S, Reddy S, Gilbert J et al. The rise and potential fall of pancreas transplantation. *Br Med Bull.* 2017 Oct 27;124(1):1–9. Disponible en: <http://academic.oup.com/bmb/article/doi/10.1093/bmb/ldx039/4568432>
27. Cir RC, Original C. Trasplante simultáneo de riñón y páncreas en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1, Clínica Fundación Valle del Lili, Cali, 2001-2013. *Rev Colomb Cirugía.* 2014;29:32–41.
28. Finger EB, Radosevich DM, Dunn TB, Chinnakotla S, Sutherland DER, Matas AJ, et al. A Composite Risk Model for Predicting Technical Failure in Pancreas Transplantation. *Am J Transplant.* 2013 Jul 1;13(7):1840–1849. Consultado 2019 May 15. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.12269>
29. Niclauss N, Meier R, Bedat B, Berishvili E, Berney T. Beta-Cell Replacement: Pancreas and Islet Cell Transplantation. In: *Transplantation Proceedings.* Elsevier Inc.; 2018 Set. 2124–2127. Consultado el 10 de mayo del 2019 Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000439412>
30. Hatipoglu B. Islet Cell Transplantation and Alternative Therapies. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016 Dic;45(4):923–931. Consultado el 10 de mayo del 2019. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2016.06.004>
31. Loretelli C, Assi E, Seelam AJ, Ben Nasr M, Fiorina P. Cell therapy for type 1 diabetes. *Expert Opin Biol Ther.* 2020 Ago;20(8):887–897.
32. Abdulreda MH, Berggren PO. The pancreatic islet: a micro-organ in control. *CellR4-- repair, Replace Regen reprogramming.* 2021;9:2–5. Consultado el 14 de marzo del 2022. Disponible en: https://doi.org/10.32113/cellr4_20213_3093
33. Rickels MR, Paul Robertson R. Pancreatic islet transplantation in humans: Recent progress and future directions. *Endocr Rev.* 2019 abr;40(2):631–668.
34. Gimeno ML, Hyon SHO, Argibay PF. Terapia celular para el tratamiento de la diabetes: Plasticidad de las células madre Células madre mesenquimales. 2011;1:267–273.
35. Shapiro AMJ. Islet Transplantation in Type 1 Diabetes: Ongoing Challenges, Refined Procedures, and Long-Term Outcome. *Rev Diabet Stud.* 2012;9(4):385–406. Consultado: el 28 de mayo de 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23804275>
36. Rheinheimer J, Bauer AC, Silveiro SP, Estivalet AAF, Bouças AP, Rosa AR et al. Human pancreatic islet transplantation: an update and description of the establishment of a pancreatic islet isolation laboratory. *Arch Endocrinol Metab.* 2015 Abr;59(2):161–170. Consultado: el 28 de mayo de 2019. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972015000200161&lng=en&tlng=en
37. Gruessner AC, Laftavi MR, Pankewycz O, Gruessner RWG. Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation—Is It a Treatment Option for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus? An Analysis of the International Pancreas Transplant Registry. *Curr Diab Rep.* 2017 Jun 6;17(6):44. Consultado: el 17 de mayo 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28478590>
38. Al-Qaoud T, Odorico J, Redfield R. Pancreas transplantation in type 2 diabetes: expanding the criteria. *Curr Opin Organ Transpl.* 2018 Ago;23(23):454.
39. Stratta RJ, Gruessner AC, Odorico JS, Fridell JA, Gruessner RWG. Pancreas Transplantation: An Alarming Crisis in Confidence. *Am J Transplant.* 2016 Set;16(9):2556–2562. Consultado: el 23 de mayo de 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27232750>
40. Rueda DA, Reissig F, Leanza M, Aguirre R, Contardo D, Hernández S, et al. Type 1 diabetes and subcutaneous insulin resistance syndrome treated with pancreas transplantation. *Medicina (B Aires).* 2021;81(5):843–845.



41. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, Eggerman TL, Alejandro R, Bellin MD et al. Phase 3 Trial of Transplantation of Human Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia. 2016. Consultado: el 23 de mayo de 2019. Disponible en: www.isletstudy.org

42. Mujtaba M, Fridell J, Sharfuddin A, Kandula P, Yaqub MS, Phillips CL et al. BK virus nephropathy in simultaneous pancreas kidney transplant: a potentially preventable cause of kidney allograft loss. *Clin Transplant*. 2012 Mar;26(2):E87-93. Consultado: el 23 de mayo de 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448973>

43. Witkowski P, Savari O, Matthews JB. Islet autotransplantation and total pancreatectomy. *Adv Surg*. 2014;48:223-233. Consultado: el 23 de mayo de 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25293618>

44. Schrope B. Total Pancreatectomy with Autologous Islet Cell Transplantation. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018 Oct;28(4):605-618. Consultado el 15 de mayo del 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2018.05.003>

45. Muratore S, Freeman M, Beilman G. Total Pancreatectomy and Islet Auto Transplantation for Chronic Pancreatitis. Consultado: el 23 de mayo de 2019. Disponible en: https://www.pancreapedia.org/sites/default/files/DOI_Ver_2_TPIAT_chapter_in_PancreapediaFreemanBeilman.pdf

46. Sutherland D, Gruessner R, Dunn D, Moudry-Munns K, Gruessner A, Najarian JS. Pancreas transplants from living-related donors. *Transpl Proc*. 1994 Abr;26(2):443.

47. Messner F, Leemkuil M, Yu Y, Massie AB, Krendl FJ, Weissenbacher A, et al. Recipient age and outcome after pancreas transplantation: a retrospective dual-center analysis. 2021

48. 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 Ene;12(1):226-232. Consultado: el 27 de mayo de 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22054257>

49. Laftavi MR, Gruessner A, Gruessner R. Surgery of pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017 Ago;22(4):389-397. Consultado el 23 de mayo del 2019. Disponible en: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00075200-201708000-00014>

50. Vrakas G, Arantes RM, Gerlach U, Reddy S, Friend P, Vaidya A. Solitary pancreas transplantation: a review of the

UK experience over a period of 10 yr. *Clin Transplant*. 2015 Dic 1;29(12):1195-1202. Consultado el 23 de mayo del 2019. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/ctr.12650>

51. Ontario HQ. Pancreas islet transplantation for patients with type 1 diabetes mellitus: A clinical evidence review: Health quality Ontario. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2015 Set;15(16):1-84.

52. Niclauss N, Meier R, Bédât B, Berishvili E, Berney T. Beta-cell replacement: Pancreas and islet cell transplantation. *Endocr Dev*. 2016;31:146-162.

53. Maffi P, Balzano G, Ponzoni M, Nano R, Sordi V, Melzi R, et al. Autologous Pancreatic Islet Transplantation in Human Bone Marrow. *Diabetes*. 2013 Oct 1;62(10):3523-3531. Consultado: el 28 de mayo de 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733196>

54. Kakabadze Z, Gupta S, Pileggi A, Molano RD, Ricordi C, Shatirishvili G et al. Correction of Diabetes Mellitus by Transplanting Minimal Mass of Syngeneic Islets Into Vascularized Small Intestinal Segment. *Am J Transplant*. 2013 Oct;13(10):2550-2557. Consultado: el 28 de mayo de 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24010969>

55. Kakabadze Z, Shanava K, Ricordi C, Shapiro AMJ, Gupta S, Berishvili E. An isolated venous sac as a novel site for cell therapy in diabetes mellitus. *Transplantation*. 2012 Ago 27;94(4):319-324. Consultado el 28 de mayo de 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814331>

56. Arifin DR, Bulte JWM. In Vivo Imaging of Pancreatic Islet Grafts in Diabetes Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:1-9.

57. Peloso A, Citro A, Zoro T, Cobianchi L, Kahler-Quesada A, Bianchi CM et al. Regenerative Medicine and Diabetes: Targeting the Extracellular Matrix Beyond the Stem Cell Approach and Encapsulation Technology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:445. Consultado: el 23 de mayo de 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30233489>

58. Lombardo C, Baronti W, Amorese G, Vistoli F, Marchetti P, Boggi U. Transplantation of the Pancreas. *Endotext*. MDText.com, Inc.; 2000. Consultado: el 23 de mayo de 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905213>

59. Kandaswamy R, Stock PG, Gustafson SK, Skeans MA, Curry MA, Prentice MA et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Pancreas. *Am J Transplant*. 2018 Ene.;18:114-171. Consultado: el 23 de mayo de 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29292605>



60. Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas Transplantation for Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in the United States. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018 Jun.;47(2):417–441. Consultado: el 23 de mayo de 2019. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889855318300098>

61. Jenssen T, Hartmann A, Birkeland KI. Long-term diabetes complications after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2017 Ago;22(4):382–388.

62. Dong M, Parsaik AK, Kremers W, Sun A, Dean P, Prieto M et al. Acute Pancreas Allograft Rejection Is Associated With Increased Risk of Graft Failure in Pancreas Transplantation. *Am J Transplant.* 2013 Abr;13(4):1019–1025. Consultado: el 24 de mayo de 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432918>

63. Voglová B, Zahradnická M, Girman P, Kríž J, Berková Z, Vávrová E et al. Benefits of Islet Transplantation as an Alternative to Pancreas Transplantation: Retrospective Study

of More Than 10 Ten Years of Experience in a Single Center. *Rev Diabet Stud.* 2016;14(1):10–21.

64. Boggi U, Signori S, Vistoli F, D’Imporzano S, Amorese G, Consani G et al. Laparoscopic Robot-Assisted Pancreas Transplantation. *Transplantation.* 2012 Ene 27. Consultado: el 28 de mayo de 2019;93(2):201–206. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22245834>

65. Spaggiari M, Tzvetanov IG, Di Bella C, Oberholzer J. Robotic Pancreas Transplantation. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018 Jun;47(2):443–448. Consultado el 23 de mayo del 2019 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.01.010>

CORRESPONDENCIA: Rojas Chaves, Sebastián
Correo: drtansebas@gmail.com

DECLARACIÓN DE CONTRIBUCIÓN DE AUTORES Y COLABORADORES

Autor	Labor
Balmaceda Meza, Andrea	<ul style="list-style-type: none"> Participó activamente en la discusión de resultados. Redacción y revisión del manuscrito Realizó la revisión crítica del manuscrito final
Cárdenas Quirós, María Fabiola	<ul style="list-style-type: none"> Autora principal Participó activamente en la discusión de los resultados, revisión y aprobación final del trabajo Revisó y evaluó la literatura pertinente Participó en la redacción y revisión del documento Dirección de la investigación y actuó como coordinadora Desarrolló la idea de la investigación, sus objetivos y conceptualización
Echeverri McCandless, Ann	<ul style="list-style-type: none"> Participó activamente en la discusión de resultados Participó en la redacción y revisión del manuscrito Realizó la revisión crítica del manuscrito final Dirigió la investigación y actuó como coordinadora
Jacobo Elizondo, Jeffrey:	<ul style="list-style-type: none"> Participó activamente en la discusión de resultados Participó en la redacción y revisión del manuscrito Realizó la revisión crítica del manuscrito final
Leandro Sandí, Vladimir	<ul style="list-style-type: none"> Participó activamente en la discusión de resultados Participar en la redacción y revisión del manuscrito Realizó la revisión crítica del manuscrito final
Rojas Chaves, Sebastián:	<ul style="list-style-type: none"> Participó activamente en la discusión de resultados Revisó y evaluó la literatura pertinente Participó en la redacción y revisión del manuscrito
Sanabria Castro, Alfredo	<ul style="list-style-type: none"> Participó activamente en la discusión de resultados Participó en la redacción y revisión del manuscrito Realizó la revisión crítica del manuscrito final

