

Seminarios de diabetes

Trasplante renal aislado o doble trasplante riñón-páncreas en pacientes con diabetes: indicaciones, ventajas y posibles complicaciones

Kidney transplantation or simultaneous kidney-pancreas transplantation in diabetic patients: indications, advantages and possible complications

M.^aJ. Ricart

Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

Resumen

La nefropatía diabética es una de las principales causas de insuficiencia renal y de inclusión en un programa de diálisis y trasplante. El trasplante de riñón puede realizarse de un donante vivo o de cadáver. El trasplante de donante vivo permite la realización de un trasplante precoz o preventivo, frente al de cadáver, que puede realizarse de forma aislada o bien de forma combinada con el trasplante de páncreas. La indicación para una u otra modalidad se realizará fundamentalmente en función de la edad, el tipo de diabetes y el estado de las complicaciones crónicas de la diabetes. Cada modalidad de trasplante tiene sus ventajas y sus inconvenientes. El trasplante de riñón aislado es técnicamente menos complejo y menos inmunogénico, pero no permite obtener el excelente control metabólico que se consigue con el trasplante de páncreas. Las complicaciones precoces son más frecuentes con el trasplante de riñón-páncreas. Pero, a largo plazo, la normalización del metabolismo hidrocarbonado que ofrece un páncreas funcionante evita la recidiva de la nefropatía sobre el injerto renal trasplantado, mejora la neuropatía y reduce la mortalidad de origen cardiovascular.

Palabras clave: trasplante de riñón, trasplante de riñón-páncreas, indicaciones, ventajas, complicaciones.

Abstract

Diabetic nephropathy is one of the main causes of renal failure and inclusion in a dialysis and transplant program. Kidney allograft can be made from a living or cadaver donor. Using living kidney transplant permits an early or preventive transplantation as compared to cadaver kidney allograft transplantation, which can be performed either as a single organ or combined with a pancreas transplantation. The choice of any kind of transplantation modality depends on age, type of diabetes and state of chronic diabetic complications. Each transplant modality has its advantages and disadvantages. Single kidney allograft is technically easier and less immunogenic, but it not allows complete metabolic control that can be achieved with simultaneous pancreas transplantation. The early complications are more frequent with kidney-pancreas transplant. But in the long-term, carbohydrate metabolism normalization achieved by the functioning pancreas allograft avoids recurrence of nephropathy in the kidney allograft, improves neuropathy and decreases cardiovascular mortality.

Keywords: kidney transplant, simultaneous kidney-pancreas transplantation, indications, advantages, complications.

Introducción

La mayor supervivencia de los pacientes diabéticos, atribuida a un mejor control metabólico, así como las complicaciones secundarias a esta enfermedad, junto con una mayor prevalencia de la diabetes mellitus (DM) tipo 2 en la mayoría de los países desarrollados, han condicionado que la nefropatía diabética sea en la actualidad una de las principales causas de insuficiencia renal y

de inclusión en programas de diálisis y trasplante. El trasplante renal es aceptado como mejor opción que la diálisis¹, pero la indicación de un trasplante, así como el tipo de trasplante (riñón aislado [TR] o riñón-páncreas [TRP]), deberán establecerse en función de las características y el estado clínico del receptor. El TRP es el tratamiento de elección, pero la mayor complejidad y morbilidad asociada a este trasplante combinado hace que no todos los pacientes diabéticos sean candidatos al mismo (figura 1).

Fecha de recepción: 7 de mayo de 2010
Fecha de aceptación: 18 de mayo de 2010

Correspondencia:

M.^aJ. Ricart. Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínic. Escalera 12, 5.º piso. Villarroel, 170. 08036 Barcelona. Correo electrónico: mjricart@clinic.ub.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

DM: diabetes mellitus; TR: trasplante de riñón aislado; TRP: trasplante de riñón y páncreas.

Trasplante secuencial de riñón de donante vivo y de páncreas de cadáver

Otra opción que considerar es el trasplante de riñón de donante vivo seguido por el de páncreas de donante cadáver^{2,3}. Esta modalidad ha ido incrementándose en los últimos años debido fundamentalmente a la escasez de órganos procedentes de donantes jón-

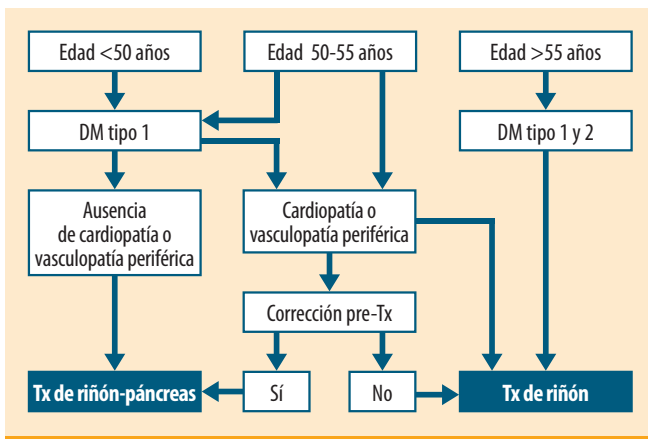


Figura 1. Selección de candidatos a trasplante (Tx) de riñón o de riñón-páncreas

venas. El trasplante en dos tiempos tiene sus inconvenientes, aunque el hecho de poder trasplantar al paciente un riñón procedente de un donante vivo puede ofrecer otras muchas ventajas⁴. La principal sería la oportunidad de realizar el trasplante antes de iniciar el tratamiento sustitutivo con diálisis, y con ello evitar la agravación de las complicaciones asociadas a la enfermedad diabética, con la consiguiente reducción de la mortalidad. El paciente urémico tiene una mejor supervivencia con un trasplante de riñón que en diálisis, y generalmente se acepta que el trasplante preventivo es la mejor opción^{1,5}. Evidentemente, la realización de un trasplante en fase prediálisis es más fácilmente alcanzable con el trasplante de riñón de donante vivo que con el trasplante de un donante cadáver.

El trasplante simultáneo de riñón de donante vivo y páncreas de donante cadáver es también factible, aunque complejo desde el punto de vista logístico, ya que obliga al donante a estar en alerta hasta que surja un páncreas de donante cadáver, al mismo tiempo que obliga también a tener en alerta continua a un equipo quirúrgico experto en laparoscopia para poder realizar la nefrectomía en el donante. Por ello, en caso de que exista la opción de un donante vivo, se acostumbra a realizar el trasplante de ambos órganos de forma secuencial, donde la realización del trasplante de riñón es programada de antemano, permitiendo al donante organizar su actividad personal y/o laboral para la donación.

Indicaciones de trasplante renal o doble trasplante riñón-páncreas

Las indicaciones para el TRP se centran fundamentalmente en aquellos pacientes con una DM tipo 1 y una edad inferior a 50-55 años. Actualmente, algunos centros también incluyen un grupo seleccionado con DM tipo 2 (IMC <30 kg/m², necesidad de tratamiento con insulina), aunque la experiencia es limitada. Las indicaciones para el TR englobarían además a los pacientes de mayor edad, así como a los pacientes con complicaciones cardiovasculares en los que se contraindica la realización de un TRP.

En ocasiones, las contraindicaciones para uno u otro tipo de trasplante pueden ser las mismas desde el punto de vista de la enfermedad cardiovascular. No obstante, la gravedad de estas lesiones, así como el estado del resto de las complicaciones asociadas a la enfermedad diabética (neuropatía, retinopatía) que presenta el paciente en el momento de realizar la valoración, nos harán aconsejar la realización de uno u otro tipo de trasplante^{6,7}.

Por ello, antes de establecer la indicación se hace imprescindible realizar una completa evaluación del receptor (tabla 1). En esta evaluación, tras realizar una historia clínica completa se analizarán los parámetros habituales de todo candidato a trasplante (estudio inmunológico, del estado urémico, de la hepatopatía y el tracto digestivo, urológico, de la coagulación, etc.), a los que se añadirán los relacionados con la enfermedad diabética, como el estudio hormonal y de los marcadores inmunológicos, así como de las principales complicaciones de la diabetes^{6,8,9}.

Ventajas e inconvenientes del trasplante

Cada modalidad de trasplante tiene sus ventajas e inconvenientes, que se deberán valorar antes de establecer la indicación. Las principales diferencias entre el TR o el TRP vendrán definidas fundamentalmente por los siguientes parámetros.

Cirugía

La implantación de dos órganos requiere una cirugía mayor, un tiempo de anestesia más prolongado y una mayor probabilidad de presentar algún tipo de complicación o reintervención quirúrgica. Por otra parte, la presencia de calcificaciones graves en los vasos ilíacos, donde habitualmente se realizan las anastomosis vasculares de los órganos, así como la existencia de una vasculopatía periférica importante, pueden permitir la implantación de un injerto desde el punto de vista técnico, pero es posible que hagan desaconsejable la implantación de los dos. En estos casos se dará prioridad al trasplante renal⁷.

Inmunosupresión

Los receptores de un TRP presentan una mayor incidencia de rechazo agudo que los receptores de un TR. Las causas de esta mayor predisposición al rechazo no quedan claras, aunque ha sido relacionada con diversos factores, como una mayor inmunogenicidad del páncreas, una mayor carga antigénica, los efectos de un menor grado de histocompatibilidad HLA e incluso la técnica quirúrgica utilizada. Para reducir en lo posible el rechazo agudo, los receptores de un TRP reciben habitualmente una inmunosupresión de inducción con anticuerpos monoclonales o policlonales^{10,12}. Posteriormente, la inmunosupresión de mantenimiento es similar en ambas modalidades de trasplante, y se tendrá que valorar si el paciente está en condiciones lo suficientemente satisfactorias para su buena tolerancia.

Control metabólico

La obtención de un control metabólico correcto ha sido y sigue siendo un objetivo prioritario en el manejo clínico de los pacientes diabéticos. Después del trasplante, los receptores de un TR

presentarán un peor control metabólico y precisarán mayores dosis de insulina de las que recibían previamente. Diversos factores, entre los cuales cabe destacar el estrés operatorio, el tratamiento corticoideo y la normalización de la función renal, contribuirán a ello.

Por el contrario, los pacientes que han recibido un TRP dejarán de necesitar insulina en las primeras horas del postoperatorio, ya que por lo general el páncreas trasplantado es funcionante de inmediato. Pero, además, a largo plazo el receptor de un TRP podrá obtener una regulación adecuada del metabolismo hidrocabonado, con normalización de los valores de la hemoglobina glucosilada¹³⁻¹⁵. El control metabólico obtenido con el trasplante de páncreas es superior al de cualquier otra forma de tratamiento convencional de la diabetes.

Complicaciones crónicas de la diabetes

Después del TR, las complicaciones secundarias a la diabetes tienden a seguir su evolución o incluso, en ocasiones, a agravarse. Por el contrario, después del TRP, aunque los resultados obtenidos de los estudios iniciales fueron muy cuestionados, hoy en día estamos en disposición de poder afirmar que la situación metabólica de normalidad obtenida con un injerto funcionante tiene un impacto claramente positivo sobre alguna de estas complicaciones.

Retinopatía

Existen estudios contradictorios, y los datos obtenidos hasta el momento no permiten confirmar que la retinopatía diabética avanzada mejore con el trasplante de páncreas¹⁶⁻¹⁸. Es posible que el tratamiento con láser, que la mayoría de estos pacientes han recibido antes del trasplante, haya ocasionado un daño irreversible, que esta misma panfotocoagulación impida valorar posibles cambios en la retina, que sean necesarios más años de seguimiento para poder detectar una mejoría, o bien que la mejoría sólo pueda ser esperada cuando el trasplante se realiza en estadios precoces.

Nefropatía

El correcto control glucémico evita la recidiva de la nefropatía diabética sobre el riñón trasplantado. Pero, además, algunos estudios han puesto de manifiesto que, aunque son necesarios varios años de normoglucemia mantenida, el páncreas trasplantado puede llegar a revertir lesiones renales establecidas por la enfermedad diabética¹⁹.

Neuropatía

Después del trasplante se observa una mejoría lenta pero progresiva de la neuropatía periférica, con una mejora significativa en los índices de velocidad de conducción nerviosa sensitiva y motora^{20,21}. En relación con la neuropatía autonómica existe una mayor controversia, ya que la mejoría no parece tan evidente. No obstante, en pacientes neuropáticos con un trasplante de páncreas exitoso, se ha descrito que el índice de mortalidad parece ser significativamente inferior, incluso si la neuropatía sólo ha mejorado mínimamente.

Tabla 1. Protocolo asistencial en pacientes diabéticos candidatos a trasplante renal

Analítica
<ul style="list-style-type: none"> • Grupo sanguíneo, tipado HLA AB-DR, anticuerpos linfocitotóxicos • Hemograma completo • Glucemia, HbA_{1c}, péptido C y anti-GAD • Urea, creatinina, aclaramiento de creatinina, electrolitos • Ca, P, FA y PTH • GOT, GPT, y GT, bilirrubina • Proteínas totales, albúmina • Colesterol total, colesterol HLD, LDL y triglicéridos • Tiempo de protrombina y tromboplastina • Serologías víricas (virus de las hepatitis B y C, HIV, EBV, CMV) • Seroaglutinaciones y serología luética
Radiología
<ul style="list-style-type: none"> • Tórax AP y P • TEGD • Angio-TAC (vasos ilíacos y tronco celiaco)
Otras exploraciones
<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía abdominal • Pruebas funcionales respiratorias • Ecocardiograma y estudio de perfusión miocárdica MIBI/dipiridamol • Coronariografía (si procede) • Doppler de EEII (si procede) • Fondo de ojo y agudeza visual • EMG, VCN sensitiva y motora, y test de función autónoma
Valoración por el equipo de trasplante
<ul style="list-style-type: none"> • Cirujanos • Endocrinólogo • Nefrólogo • Anestesiista

Microcirculación

Mediante estudios de termografía, medidas de tensión de oxígeno transcutáneo, reactividad vascular o videofotometría con láser-Doppler se ha observado que el trasplante de páncreas puede tener un efecto beneficioso en la microcirculación. No todos los estudios coinciden, pero debería tenerse en cuenta que la microangiopatía existente puede agravarse por la administración de algunos fármacos inmunosupresores como los inhibidores de la calcineurina, de modo que es posible que la influencia de estos tratamientos pueda minimizar dicha mejoría en algunos pacientes.

Macroangiopatía

En los receptores de un trasplante de páncreas se ha demostrado el impacto favorable que el correcto control glucémico tiene sobre determinados factores de riesgo, como la hipertensión arterial o el perfil lipídico²². También se ha observado una mejoría de la función endotelial y de la función ventricular, así como una menor progresión del engrosamiento de la íntima-media carotídea medida por ultrasonografía. La mejora de estos factores puede traducirse en una menor mortalidad, como se ha señalado en algunos estudios^{23,24} al detectar una mayor mortalidad de origen cardiovascular en aquellos pacientes diabéticos que han sido trasplantados de riñón aislado.

Calidad de vida

La calidad de vida es un factor importante al evaluar las diferentes alternativas de tratamiento de las que se dispone, especialmente en pacientes portadores de enfermedades crónicas. Para el paciente diabético trasplantado de riñón aislado, la normalización de la función renal representa la liberación del tratamiento con diálisis y una notable mejoría del estado general, pero la enfermedad de base que le ha llevado a la insuficiencia renal continúa progresando.

La realización de un trasplante de páncreas de forma simultánea al trasplante de riñón permite a estos pacientes obtener, además, un control metabólico correcto, con la consiguiente liberación de las importantes restricciones dietéticas, así como de las inyecciones repetidas para la administración de insulina que han venido precisando durante mucho tiempo. Es cierto que los receptores de un trasplante de riñón-páncreas presentan un mayor número de complicaciones en el postoperatorio inmediato y un periodo de hospitalización más prolongado, así como más ingresos hospitalarios durante los primeros 3 meses del trasplante, si los comparamos con los pacientes que han recibido un trasplante de riñón aislado. No obstante, a más largo plazo la no necesidad de administrarse insulina les permite optar por un estilo de vida que, sin la realización de un trasplante de páncreas, quizá nunca habrían podido tener^{25,26}.

Supervivencia del paciente y de los injertos

Según datos obtenidos del registro americano de trasplantes (OPTN/SRTR Annual Report de 2009), en el TRP la supervivencia del paciente, del injerto renal y del injerto pancreático es del 96, 92,5 y 85% al año del trasplante, y del 87, 78,6 y 73% a los 5 años del trasplante, respectivamente²⁷.

En el TR aislado de donante vivo en receptor no diabético, la supervivencia del paciente y del injerto renal es del 98,5 y 96,3% al año del trasplante, y del 91 y 81,4% a los 5 años del trasplante, respectivamente. En el TR aislado de donante cadáver en receptor no diabético, la supervivencia del paciente y del injerto renal es del 95,6 y 91% a 1 año y del 81,9 y 69,3% a los 5 años del trasplante, respectivamente²⁸. El TR aislado de donante vivo en receptor diabético ofrece una supervivencia del injerto del 96,1 y 76,2% al año y a los 5 años del trasplante, respectivamente, y en el TR aislado de donante cadáver en receptor diabético, la supervivencia del injerto es del 88,6 y 66,3% al año y a los 5 años del trasplante, respectivamente.

Complicaciones

Las principales complicaciones que aparecen después del trasplante son aquellas más directamente relacionadas con la cirugía, las infecciones y el rechazo. A más largo plazo, las más relevantes son las complicaciones cardiovasculares.

Complicaciones quirúrgicas

Éstas se presentan con una mayor frecuencia en los receptores de un trasplante de riñón-páncreas que en los receptores de un trasplante de riñón aislado, ya que generalmente se asocian al injerto

pancreático. Entre ellas, cabe resaltar por su mayor frecuencia la trombosis del injerto, que representa una de las principales causas de pérdida precoz del páncreas (5-6%). Acostumbra a ser una trombosis venosa y a presentarse en los primeros días de evolución del trasplante. Las causas que la producen no son bien conocidas, pero se han implicado errores técnicos en la realización de las anastomosis vasculares, lesiones microvasculares producidas durante el periodo de extracción y preservación del injerto, así como alteraciones hemodinámicas que reduzcan el flujo intrínseco del órgano, ya de por sí bajo. También se ha asociado a factores relacionados con el donante, como la edad y la causa del fallecimiento, o a un periodo de isquemia prolongado²⁹.

Infecciones

Después del trasplante, las infecciones son también más frecuentes en los receptores de un trasplante de riñón-páncreas, a consecuencia de la mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas y de reintervenciones. No obstante, los esquemas de profilaxis actuales frente a infecciones bacterianas, víricas y fúngicas instaurados a partir del momento de la intervención han logrado reducir de forma importante su incidencia y la morbimortalidad asociada a ellas³⁰.

Rechazo agudo

Se presenta con una mayor incidencia en los receptores de un trasplante de páncreas-riñón⁷. Afecta al 25-35% de estos trasplantados, aunque habitualmente responde de forma satisfactoria al tratamiento. Menos del 2% de las pérdidas del páncreas dentro del primer año del trasplante son por esta causa. El diagnóstico de rechazo pancreático es más difícil de establecer que el rechazo renal, ya que no se han encontrado hasta el momento marcadores séricos o urinarios con la suficiente especificidad y sensibilidad que nos permitan predecir su existencia. La hiperglucemia es considerada como una manifestación tardía, y su detección es indicativa de una destrucción significativa y generalmente irreversible de las células beta del injerto. Es por tanto imprescindible realizar el diagnóstico de rechazo agudo e instaurar el tratamiento oportuno antes de su aparición. La ventaja que presentan los receptores de un trasplante combinado de riñón-páncreas es que el rechazo acostumbra a presentarse de forma simultánea en los dos injertos. Por ello, la correcta monitorización de la función renal y/o la realización de una biopsia renal permitirán, en la mayoría de los casos, establecer el diagnóstico.

Complicaciones cardiovasculares

Representan la principal causa de mortalidad a largo plazo del paciente trasplantado, ya sea de riñón aislado o de riñón-páncreas. No obstante, diversos estudios comparativos han demostrado una mayor mortalidad de origen cardiovascular a largo plazo en los pacientes diabéticos trasplantados de riñón aislado^{23,24}. Por otra parte, la incidencia de amputaciones posttrasplante parece también inferior en los trasplantados de riñón-páncreas. No hay que olvidar que la mayoría de ellos, en mayor o menor grado, presentan un trastorno circulatorio en el momento del tras-

Consideraciones prácticas

- El trasplante de riñón y de páncreas es aceptado como la mejor opción terapéutica en pacientes que lo precisen, pero presenta una mayor incidencia de complicaciones que los trasplantados exclusivamente de riñón.
- Antes de establecer la indicación de trasplante, resulta imprescindible realizar una completa evaluación del receptor para indicar un tipo u otro de trasplante en función de las características.
- Debido a la escasez de órganos procedentes de donantes jóvenes, una opción es el trasplante de riñón de donante vivo seguido por el de páncreas de donante cadáver.

plante, y que a pesar de tener un control glucémico correcto éste puede agravarse en el postrasplante por el propio tratamiento inmunosupresor.

Conclusiones

El trasplante renal debe plantearse en la mayoría de los pacientes diabéticos que han desarrollado una insuficiencia renal. La indicación de un trasplante de riñón aislado o bien de un trasplante de riñón-páncreas se realizará en función de la edad, el tipo de diabetes y el estado clínico del receptor. El trasplante de riñón seguido del trasplante de páncreas es una muy buena alternativa para aquellos pacientes que tienen la posibilidad de recibir el riñón de un donante vivo.

El trasplante combinado de riñón-páncreas es más complejo y presenta más complicaciones en el postoperatorio, lo que comporta una mayor morbilidad. No obstante, ofrece unos buenos resultados y unos beneficios mayores a largo plazo, ya que permite la obtención de un control metabólico correcto, y con ello se puede evitar la recidiva de la nefropatía diabética sobre el riñón trasplantado, así como mejorar la polineuropatía, reducir la mortalidad de origen cardiovascular y mejorar la calidad de vida. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

La Dra. Mª José Ricart declara no haber tenido ningún conflicto de intereses en el desarrollo de este artículo.

Bibliografía

1. Sutherland DER, Gruessner AG, Radosevich DM. Kidney or kidney-pancreas transplant for the uremic diabetic? *Transplantation*. 2009;5:554-6.
2. Kleinclauss F, Fauda M, Sutherland DER, Kleinclauss C, Gruessner RW, Matas AJ, et al. Pancreas after living donor kidney transplants in diabetic patients: impact on long-term kidney graft function. *Clin Transplant*. 2009;23:437-46.
3. Kaufman DB. Pancreas-after-kidney transplantation: to have and not have not. *Clin Transplant*. 2009;23:435-6.
4. White SA, Shaw JA, Sutherland DER. Pancreas transplantation. *Lancet*. 2009;373: 1808-17.
5. Morath C, Zeier M. Transplantation in type 1 diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2026-9.
6. Ricart MJ, Esmatjes E, Fernández-Cruz L. Indicaciones y proceso de evaluación del paciente con diabetes candidato a un trasplante renal, aislado o combinado con trasplante de páncreas. *Av Diabetol*. 2008;24:393-8.
7. Fernández-Cruz L, Ricart MJ, Esmatjes E. Trasplante renal aislado y trasplante combinado de riñón y páncreas en pacientes con diabetes mellitus. In: Ortega F, Arias M, Campistol JM, Matesanz R, Morales JM, eds. *Trasplante renal*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2007; 339-53.
8. Esmatjes E, Fernández C, Rueda S, Nicolau J, Chiganer G, Ricart MJ, et al. The utility of C-peptide in the phenotyping of patients candidates for pancreas transplantation. *Clin Transplant*. 2007;21:358-62.
9. Ma IWY, Valentine HA, Shibata A, Waskervitz J, Dafoe DC, Alfrey EJ, et al. Validation of a screening protocol for identifying low-risk candidates with type 1 diabetes mellitus for kidney with or without pancreas transplantation. *Clin Transplant*. 2006;20:139-46.
10. Axelrod D, Kaufman DB. Novel immunosuppression in pancreas transplantation and outcomes. *Curr Opin Organ Transplant*. 2007;12:77-81.
11. Gruessner AC, Sutherland DER, Gruessner RWG. Pancreas transplantation in the United States: a review. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15:93-101.
12. Ricart MJ, Esmatjes E, Fernández-Cruz L. Trasplante combinado de riñón y páncreas. In: Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S, eds. *Nefrología clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2009; 1059-66.
13. Dieterle CD, Arbogast H, Illner WD, Schmauss S, Landgraf R. Metabolic follow-up after long-term pancreas graft survival. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:603-10.
14. Secchi A, Malaise J, Caldara R. Metabolic results 3 years after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:118-24.
15. Fernández-Balsells M, Esmatjes E, Ricart MJ, Casamitjana R, Astudillo E, Fernández-Cruz L. Successful pancreas and kidney transplantation: a view of metabolic control. *Clin Transplantation*. 1998;12:582-7.
16. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DER, Mauer M, Robison LL, Cantrill HL, et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1988;318:208-14.
17. Mehra S, Tavakoli M, Kallinikos PA, Efron N, Boulton AJ, Augustine T, et al. Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration after pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:2608-12.
18. Cheung AT, Pérez RV, Chen PC. Improvements in diabetic microangiopathy after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation: a computer-assisted intravital microscopy study on the conjunctival microcirculation. *Transplantation*. 1999;68:927-32.
19. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med*. 1998;339:69-75.
20. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DER, Najarian JS. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1990;322:1031-7.
21. Recasens M, Ricart MJ, Valls-Solé J, Caballero A, Fernández-Cruz L, Esmatjes E. Long term follow-up of diabetic polyneuropathy after simultaneous pancreas and kidney transplantation in type 1 diabetic patients. *Transplant Proc*. 2002;34:200-3.
22. Luan FL, Miles CD, Cibrik DM, Ojo A. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on cardiovascular risks factors in patients with type 1 diabetes mellitus. *Transplantation*. 2007;84:541-4.
23. Tydén G, Bolinder J, Solders G, Brattström C, Tibell A, Groth CG. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation*. 1999;67:645-8.
24. Smets YFC, Westendorp RGJ, Van Der 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.
25. Joseph JT, Baines LS, Morris MC, Jindal RM. Quality of life after kidney and pancreas transplantation: a review. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:431-45.
26. Isla P, Moncho J, Torras A, Oppenheimer F, Fernández-Cruz L, Ricart MJ. Quality of life in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2009;23:600-5.
27. Axelrod DA, McCullough KP, Brewer ED, Becker BN, Segev DL, Rao PS. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1999-2008: the changing face of living donation. *Am J Transplant*. 2010;10:987-1002.
28. Wolfe RA, Roys EC, Merion RM. Trend in organ donation and transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant*. 2010;10:961-72.
29. Goodman J, Tai Becker Y. Pancreas surgical complications. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14:85-9.
30. Cervera C, Moreno A. Infecciones en el paciente con trasplante renal y pancreático. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:345-55.