

DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE TRASPLANTE DE PÁNCREAS E ISLOTES



Editado con el patrocinio de la FMM



© Organización Nacional de Trasplantes, 2005
Reservados todos los derechos.

No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sin previo permiso de los titulares del copyright.

Edición:



GRUPO Aula Médica, S.L.
Paseo del Pintor Rosales, 26
28008 Madrid (España)
Telf.: 91 542 09 55. Fax: 91 559 51 72
www.grupoaulamedica.com

ISBN: 84-7885-397-9
Depósito Legal: M-36735-2005
Impreso en España.

Índice

Prólogo	VII
Grupo de trabajo	XI
Introducción	I
I. Donante de páncreas e islotes	23
II. Órgano. Extracción, preservación e implante ..	31
III. Receptor	43
IV. Trasplante de islotes pancreáticos	53
V. Aspectos organizativos y de planificación: distribución de órganos y criterios de priorización	65
VI. Laboratorio e investigación	77
VII. Conclusiones	107
VIII. Bibliografía	109
IX. Sumario ejecutivo	113

¿POR QUÉ UNA CONFERENCIA DE CONSENSO?

En los primeros noventa, cuando comenzaba la andadura de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y no pocos cuestionaban la necesidad de una organización de trasplantes de carácter nacional o autonómico, me pareció que la mejor forma de definir cuál debía ser nuestro papel era ésta: “todo aquello que no resulta posible o adecuado hacer desde la responsabilidad de un hospital”.

La ordenación del trasplante de páncreas e islotes es un vivo ejemplo de aquella filosofía. Desarrolladas en España en gran manera gracias a esfuerzos muy personales de los pioneros en estas terapéuticas, lo cierto es que la gran eclosión de la donación de órganos en nuestro país no se ha visto acompañada de una generalización de las mismas a niveles similares. El hecho de que Estados Unidos doble la tasa española de trasplante de páncreas con un número significativamente menor de donantes habla bien a las claras de que hay algo que no estamos haciendo bien o por lo menos todo lo bien que podríamos.

Lo mismo se podría afirmar de los islotes. Existe la materia prima y un número de equipos especialmente interesados y formados, pero el procedimiento no acaba de generalizarse.

Frente a ello, un objetivo fundamental: proporcionar al mayor número posible de pacientes diabéticos unos tratamientos que cada vez más se reconocen como los más adecuados en determinadas indicaciones de una enfermedad que se está convirtiendo en una de las grandes epidemias del siglo XXI. Es necesaria una optimización de los recursos existentes que permita aprovechar al máximo las donaciones existentes.

Por todo ello, la ONT, en colaboración con todas las sociedades científicas con un papel en este tema, inició un proceso de consenso que ha durado cerca de un año y que ha dado como resultado el presente documento, en el que se resumen el trabajo de elaboración directa o las aportaciones puntuales de cientos de profesionales de toda España. Creo que los resultados son altamente satisfactorios y si el interés despertado por este proceso corre paralelo a la mejora de los resultados obtenidos y a la calidad de las aportaciones recibidas, el éxito de la empresa está más que asegurado. De hecho, durante el primer semestre del año 2005 la actividad trasplantadora de páncreas en España casi se ha duplicado, lo que parece mostrar que estamos en el buen camino.

En todo caso, se trata de un proceso abierto, que debe ser aprobado definitivamente por los representantes autonómicos en la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial, y que anualmente deberá ser refrendado o modificado de acuerdo con la evolución

de la actividad y el seguimiento de los acuerdos ahora alcanzados.

Mi reconocimiento a todos los que han colaborado en este proceso: el fin merece la pena. Nuestro agradecimiento a la Fundación Mutua Madrileña por su eficaz soporte de la Reunión de Consenso y de esta publicación.

RAFAEL MATESANZ
Coordinador Nacional de Trasplantes

Grupo de trabajo

Dr. D. Armando Torres

Servicio de Nefrología

Hospital Universitario de Canarias - Tenerife

Dra. Dña. María José Ricart

Unidad de Trasplante Renal

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Dr. D. Antonio Alarcó Hernández

Servicio de Cirugía

Hospital Universitario de Canarias - Tenerife

Dr. D. Rafael Díaz González

Servicio de Urología

Hospital Doce de Octubre de Madrid

Dra. Dña. Anna Novials

Instituto de Diabetes

Fundación Sardà Farriol de Barcelona

Dr. D. Eduard Montanya Mias
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitari de Bellvitge
Dr. D. Miguel González Molina
Servicio de Nefrología
Hospital Carlos Haya de Málaga

Dr. D. Antonio Alonso Ortiz
Servicio de Inmunología
Hospital Carlos Haya de Málaga

Dr. D. Daniel Casanova Rituerto
Servicio de Cirugía General
Hospital Marqués de Valdecilla de Santander

Dr. D. Carlos López Larrea
Servicio de Inmunología
Hospital Central de Asturias

Dr. D. Francisco Valdés Cañedo
Servicio de Nefrología
Hospital Juan Canalejo de A Coruña

Dr. D. José Ramón Núñez
Coordinación de Trasplantes
Hospital Clínico San Carlos de Madrid

Dr. D. Jordi Vilardell
Coordinación de Trasplantes
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Dr. D. Eduardo Salido Ruiz
Unidad de Investigación
Hospital Universitario de Canarias

Dr. D. Laureano Fernández-Cruz
Departamento de Cirugía
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
Dr. D. Franz Martín Bermuda
Instituto de Bioingeniería
Universidad Miguel Hernández

Dra. Dña. Elena Vara Ameigeiras
Departamento de Bioquímica 3
Facultad de Medicina. Universidad
Complutense. Madrid

Dr. D. Francisco Blanco
Área Terapia Celular
Hospital Juan Canalejo de A Coruña

Dr. D. Manuel Alonso Gil
Coordinación Autonómica de Andalucía

Dr. D. Jesús Otero Hernández
Coordinación Autonómica de Asturias

Dra. Dña. Rosa Deulofeu Vilarnau
Coordinación Autonómica de Cataluña

Dr. D. José Luis Escalante Cobo
Coordinación Autonómica de Madrid

Dr. D. Manuel de la Concepción Ibáñez
Coordinación Autonómica
de la Comunidad Valenciana

Dr. D. Rafael Matesanz Acedos
Coordinador Nacional de Trasplantes

Dr. D. Gregorio Garrido Cantarero
Organización Nacional de Trasplantes
Dr. D. Eduardo Martín Escobar
Organización Nacional de Trasplantes

Dra. Dña. Natividad Cuende Melero
Organización Nacional de Trasplantes

Introducción

LA NECESARIA COORDINACIÓN DEL TRASPLANTE DE PÁNCREAS, ISLOTES Y RIÑÓN EN ESPAÑA

Hablar de diabetes es referirse a una de las mayores causas de preocupación de médicos, enfermos y en general de cualquiera que tenga responsabilidades en el mundo sanitario. Las cifras son impresionantes: 190 millones de diabéticos en el mundo con unas previsiones de alcanzar los 330 en el 2025. Causa de 3,2 millones de muertes al año o lo que es lo mismo 6 muertes al minuto. Unos dos millones de afectados sólo en España, entre el 5% y el 6% de la población. Es la principal causa de ceguera en los países desarrollados y de insuficiencia renal crónica en el mundo. Quienes la padecen tienen una probabilidad muy aumentada de padecer infarto de miocardio (principal causa de muerte: 50% en los diabéticos tipo 2) y/o hemorragia cerebral (15% de muertes), así como de sufrir amputaciones (entre 15 y 40 veces más que la población general hasta afectar al 25% de los diabéticos).

Como es lógico, las repercusiones económicas de esta epidemia del siglo XXI son igualmente impresionantes. Se estima que entre el 6,3% y el 7,4% del gasto sani-

tario español se dedica a esta enfermedad (porcentajes similares en los países de nuestro entorno), que al año consume entre 2.400 y 2.675 millones de euros, o lo que es lo mismo, cifras cercanas al medio billón de las antiguas pesetas. Los pacientes con diabetes tienen una probabilidad de ingreso hospitalario triple que el resto de la población y el coste por enfermo y año fue en el año 2003 de 1.289-1.476 euros, frente a los 865 euros del paciente no diabético.

Los estándares modernos del tratamiento de la diabetes tipo I quedaron establecidos tras la publicación del DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial Research Group*) en 1993. En este trabajo quedó perfectamente establecido que el tratamiento insulínico intensivo de estos pacientes conlleva ventajas evidentes sobre el convencional, al tiempo que se apuntó la indicación del trasplante de páncreas como la mejor opción terapéutica en determinados pacientes seleccionados. Cuando el trasplante tiene éxito se consigue un mejor control y/o evolución de los niveles de hemoglobina glicosilada, así como de la nefropatía, neuropatía, de las complicaciones de grandes vasos y de la calidad de vida. Estas evidencias no hicieron sino consolidarse a lo largo de los años noventa, a medida que las mejoras tanto quirúrgicas como de inmunosupresión introducidas en esta terapéutica fueron mejorando los resultados.

El trasplante de páncreas ha tenido una evolución histórica bastante más tórpida que la del resto de órganos sólidos. Iniciado como el resto de los grandes órganos extrarrenales en la década de los sesenta, el trabajo pionero correspondió en 1966 a Richard Lillehei en Minneapolis (Minnesota). Ocho años más tarde, en 1974 se inicia la técnica en España a cargo del profesor Laureano Fernández Cruz en el Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. De las dificultades iniciales de esta técnica puede

dar idea el hecho de que en este centro se realizaran nada menos que el 75% de todos los trasplantes hechos en España durante los 20 años siguientes, algo impensable en cualquier otro órgano.

En parte condicionado por las dificultades quirúrgicas derivadas del trasplante del páncreas exocrino, pronto se planteó la hipótesis de que lo ideal sería implantar tan sólo la parte endocrina previo aislamiento a partir del órgano extraído de un cadáver o del propio enfermo en casos de autotrasplante por patología pancreática. El primer trasplante de islotes data de 1974, mientras que en España se realizan en 1992, en el Hospital Clínico de Madrid. Los resultados no acompañaron a las expectativas: apenas un 10% de los enfermos permanecía libre de insulina al año de recibir el implante de islotes. De ahí que la publicación en julio del año 2000 por parte de James Shapiro de los primeros resultados del llamado protocolo de Edmonton con un régimen de inmunosupresión sin esteroides a base de tacrolimus, sirolimus y dacliximab y con un 80% de enfermos sin insulina al año, marcó un antes y un después en esta terapéutica. De nuevo el interés de gran parte de la comunidad médica y no médica se concentró en los islotes y en todo el mundo se comenzó a trabajar intensamente en este campo.

TRASPLANTE DE PÁNCREAS

Pero volvamos al trasplante de páncreas, solo o en combinación con el riñón. Según los datos del Registro de la Comisión de Trasplantes del Consejo de Europa, al año se vienen a hacer más de 1.800 intervenciones en las principales áreas del mundo (Figura 1), con un claro liderazgo en términos absolutos y relativos de los Estados Unidos (algo también exclusivo del páncreas y que no ocurre con otros órganos). Durante el año 2003 los nor-

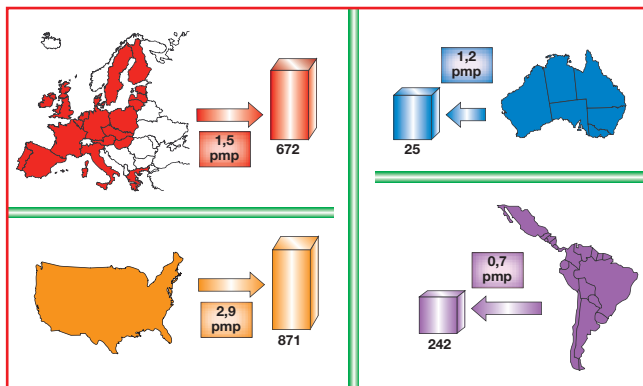


Fig. 1. Actividad de trasplante de páncreas en diversas zonas del mundo en el año 2003, en cifras absolutas y por millón de habitantes (pmp). Datos del Consejo de Europa.

teamericanos hicieron 871 trasplantes (2,9 pmp) por 672 (1,5 pmp) en los países de la Unión Europea /25, a distancia de los 242 (0,7 pmp) de América Latina y los 25 (1,2 pmp) de Australia. En España se hicieron 74 durante el 2003 y otros 74 durante el 2004, lo que significa 1,7 pmp, superior a la media europea pero netamente inferior a la de Estados Unidos pese a disponer de casi un 50% más de donantes en relación con la población. Ya tenemos aquí un primer dato discordante.

Frente a una línea creciente lenta pero firme en Estados Unidos, la evolución de la actividad trasplantadora de páncreas en el resto del mundo durante los ochenta y primera mitad de los noventa describe líneas quebradas y con numerosos altibajos tanto en España como en el resto del mundo. Éste es un signo inequívoco de que no se trataba de una empresa fácil y que muchos de los que iniciaban uno de estos programas lo abandonaban poco después o lo mantenían en plan testimonial a la vista de

los pobres resultados obtenidos. De hecho, el International Pancreas Transplant Registry (IPTR) muestra cómo en los primeros noventa y pese a aumentar progresivamente el número de centros registrados en el mundo, la actividad total estaba claramente estancada, con una línea en meseta.

La década de los noventa, sin embargo, significó un antes y un después para esta técnica, con unos resultados claramente superiores como consecuencia de las mejoras introducidas tanto en las técnicas quirúrgicas como en la inmunosupresión (Figura 2). Las supervivencias funcionales del injerto registradas en el IPTR de alrededor del 70% a los 5 años, son superponibles a las de otros órganos sólidos y se han incrementado en todas las modalidades posibles (páncreas-riñón simultáneo, riñón seguido de páncreas o páncreas aislado).

Son doce los hospitales que en España han hecho en algún momento trasplante de páncreas, aunque dos de

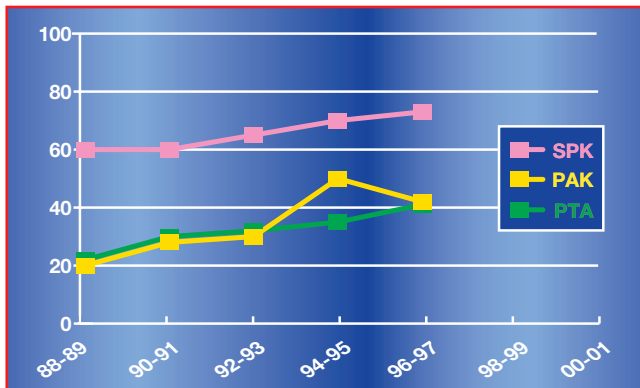


Fig. 2. Trasplante de páncreas en Estados Unidos. Supervivencia del injerto a los 5 años según el periodo de realización. Datos IPTRI/UNOS.

SPK, trasplante simultáneo páncreas-riñón; PAK, páncreas después de riñón, PTA, páncreas aislado.

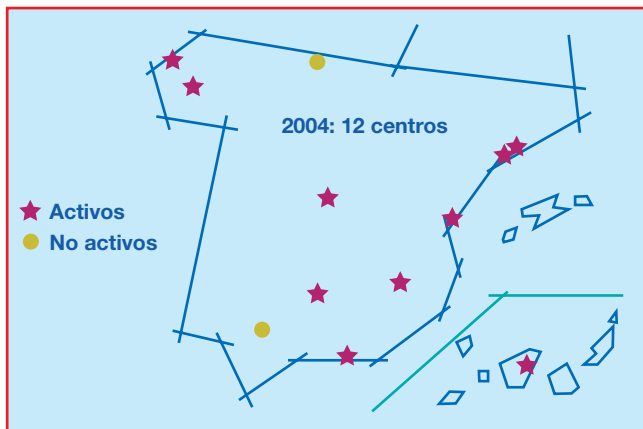


Fig. 3. Localización geográfica de los hospitales españoles con programas activos o inactivos de trasplante de páncreas durante el año 2004.

ellos están ahora inactivos, por lo que quedarían diez centros con la distribución geográfica que se puede observar en la Figura 3. Este mapa tiene un interés superior al meramente anecdótico de saber dónde se hacen estos trasplantes porque la distancia en kilómetros, en tiempo de isquemia y/o en recursos económicos entre el lugar donde se produce la donación y el hospital donde se debe realizar el acto quirúrgico ha condicionado en gran manera el desarrollo de esta terapéutica y lo sigue haciendo en la actualidad. Segundo dato importante a considerar en nuestro entorno.

En la Tabla I se especifican los criterios de aceptación manejados en el documento del Consejo de Europa actualmente en discusión sobre este tema y que por tanto se consideran razonables en el plano internacional, lo que desde luego no quiere decir que sean universalmente utilizados. De hecho, la mayoría de los equipos quirúrgicos españoles todavía no se plantean estos tiempos de isquemia ni tampoco la aceptación de órganos con unos

Criterios de donante	Trasplante de páncreas	Trasplante de islotes
Edad	5-45 (50) años	20-65 años
Historia de etilismo/pancreatitis crónica + diabetes	NO	NO
Glucemia		< 10,7 mmol/l (3 g/l)
Índice de masa corporal (BMI-IMC) (kg/m ²)	< 25 (30)	> 22
Hipotensión prolongada/parada cardiaca (> 30 minutos)	NO	NO
Dosis altas de vasopresores	Aceptable	NO
Hospitalización (UVI)		< 7 días
Criterios de hipoperfusión esplácnica: enzimas hepáticas o creatinina sérica elevadas		< 2 x límite superior de la normalidad
Amilasa y lipasa sérica	< 2 x límite superior de la normalidad	< 2 x límite superior de la normalidad
Tiempo máximo de isquemia total	18 horas	8 horas

Tabla I. Criterios de utilización de islotes/páncreas.

factores de riesgo que pudiéramos considerar entre ligeros y moderados.

Las razones son o han sido claras, aunque cada vez lo sean menos. El trasplante de páncreas se ha venido moviendo hasta hace poco en un círculo vicioso en el que pese a que los enfermos diabéticos en diálisis vienen incrementándose progresivamente desde hace muchos años, las indicaciones de trasplante de páncreas-riñón se han estado haciendo con cuentagotas por parte de los clínicos (nefrólogos-endocrinólogos), en gran manera condicionados por las dificultades de la técnica y los resultados históricos no especialmente brillantes salvo

en centros muy concretos. Pocos enfermos en lista de espera, con unos criterios de inclusión no siempre uniformes y a veces condicionados por el especial conocimiento de la técnica en determinados centros o incluso por parte del propio paciente han hecho que la percepción de necesidad de optimizar la obtención de páncreas en el donante cadáver haya sido más bien escasa.

A diferencia de lo que ocurre con cualquier otro órgano, en el páncreas la desproporción oferta/demanda se ha convertido históricamente en lo contrario: una cierta desproporción demanda/oferta salvo excepciones muy concretas de determinados equipos. Los páncreas se han obtenido localmente en la gran mayoría de los casos, algo que dejó de ocurrir hace mucho tiempo con otros trasplantes, sin que se plantease el desplazamiento del equipo o del órgano salvo en circunstancias muy determinadas. Ni los equipos han percibido que lo tuvieran que hacer, ni las administraciones que los tuvieran que financiar, ni los coordinadores alejados de los centros de trasplante que tuvieran que optimizar su obtención si luego no se iban a extraer. No ha existido ni existe el compromiso mutuo que caracteriza el proceso de donación y trasplante de hígados, corazones, riñón o pulmones en los que todo el sistema se vuelca para optimizar su obtención y su utilización.

A ello se une el hecho de que los equipos de trasplante renal que no hacen páncreas contemplan con espíritu crítico el “desvío” de un porcentaje nada desdeñable de los riñones con mejores características a los pacientes diabéticos que de esta forma se verían sometidos a una presunta “discriminación positiva” frente al receptor joven no diabético que ante el progresivo envejecimiento de la población de donantes vería en muchos casos comprometida la probabilidad de recibir un riñón “óptimo” y podría quedar relegado en diálisis. Bien es cierto

que la principal crítica que se hacía en los noventa a la priorización de determinados pacientes diabéticos: los mediocres resultados que cabía esperar con ellos, ha dejado de tener sentido ante la mejor supervivencia que comentamos antes. En todo caso, los criterios de priorización de estos enfermos han estado y están mal definidos y peor cumplidos en la mayoría de las comunidades, sobre todo cuando hay más de un equipo de trasplante renal. Cabe destacar en este aspecto (y en otros muchos del tema que estamos tratando) el ejemplo de Andalucía, donde estos criterios están perfectamente definidos y se cumplen con el soporte de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) sin problema alguno.

Por si fuera poco, la extracción quirúrgica del páncreas no es simple, requiere una cierta experiencia, prolonga bastante tiempo el proceso de explante de órganos y según otros equipos quirúrgicos (en concreto los pulmonares y los de intestino) interfiere con la extracción o pone en peligro la viabilidad de otros órganos. Por último, y aunque esto en España sea aún un futurible, la cierta superposición de criterios de donación páncreas-isloles (Tabla I) hace que en algunos casos y en determinadas zonas pueda haber una cierta competencia entre uno y otro destino. Todo un panorama complicado.

Pese a todo, mientras que los resultados no eran buenos, se hacían pocas indicaciones y en toda España no se llegaba a los 30 trasplantes de páncreas, la mayoría en Barcelona, la situación permanecía deficitaria aunque tranquila y estable. El siglo XXI ha venido a trastocar esta situación: mejores resultados, más indicaciones, más centros, más trasplantes (Figura 4), aparecen o crecen las listas de espera (entre 70 y 80 enfermos en toda España), el protocolo de Edmonton, el aislamiento de islotes, el fenómeno mediático de las células madre, la terapia celular.

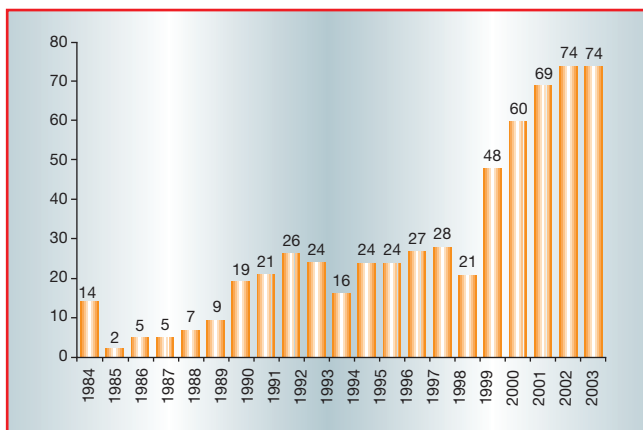


Fig. 4. Actividad de trasplante de páncreas en España.

¿Cuál es la situación real de la donación de páncreas en España? Si analizamos los 1.443 donantes de órganos sólidos registrados en España durante el año 2003 y vamos excluyendo sucesivamente aquellos que cumplen los criterios estándares de exclusión a los que nos referíamos antes (edad, antecedentes de diabetes, parada cardíaca, etc.), nos encontramos con que en el mejor de los casos se podría haber utilizado el páncreas para trasplante en 264 donantes, un 18,3% del total. Esta estimación probablemente esté sobrevalorada por el hecho de que se trata de un análisis retrospectivo en el que no todos los donantes tenían por ejemplo valores de amilasa u otros datos que los habrían excluido desde el punto de vista clínico, sin contar con los criterios restrictivos de algunos equipos españoles a que antes aludíamos. En todo caso, ello nos da una idea de que estamos hablando de un donante “difícil”, que se produce en menos de un caso de cada cinco.

Como finalmente se hicieron 74 trasplantes de páncreas durante el 2003, nos encontramos con que sólo se

utilizó el 28% de los teóricamente válidos o, lo que es lo mismo, el 5,1% del total de los donantes. Únicamente *uno de cada 20 donantes en España generó un trasplante pancreático* durante el 2003, proporción que se ha mantenido estable en el 2004.

En la Figura 5 se puede apreciar el grado de utilización por comunidades autónomas de los 264 donantes teóricamente válidos. Sólo en cinco comunidades autónomas se supera el 30% de utilización (Cataluña, Andalucía, Galicia, Madrid y Canarias por este orden) mientras que en las diez comunidades autónomas que no tenían un equipo de trasplante de páncreas, simplemente no se obtuvo ninguno de estos órganos al no desplazarse los equipos de extracción. No hacen falta muchas conjeturas para

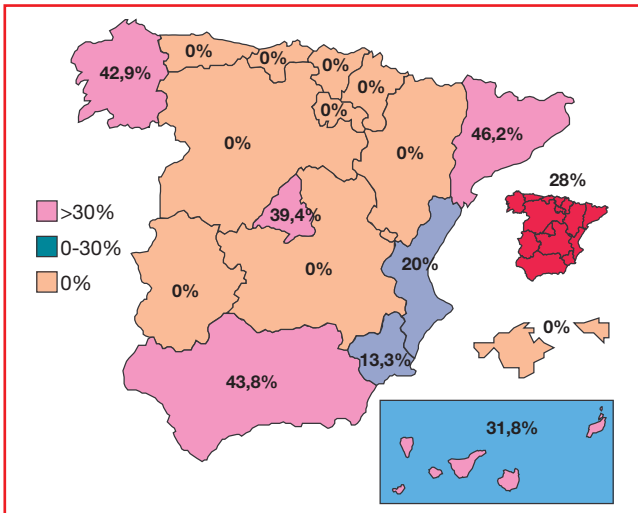


Fig. 5. Grado de utilización de los donantes potenciales de páncreas en España por comunidades autónomas. Cifras expresadas en porcentajes de utilización.

señalar como otro punto fundamental a considerar que la situación es manifiestamente mejorable.

Y sin embargo, ya no se discute seriamente la utilidad del trasplante de páncreas en sus diversas modalidades. La American Diabetes Association en sus recomendaciones tanto del 2000 como del 2003 establece que se debe considerar la posibilidad del trasplante combinado de riñón y páncreas como tratamiento de elección para el enfermo diabético en diálisis, mientras que el trasplante aislado de páncreas se debe considerar en enfermos con un control metabólico y calidad de vida inaceptablemente pobres. En ambas ocasiones el trasplante de islotes fue considerado como un tratamiento todavía experimental.

TRASPLANTE DE ISLOTES

Como ya comentábamos antes, la infusión de islotes pancreáticos para que sean ellos los que regulen el metabolismo hidrocárbónico del paciente diabético constituye una panacea largamente acariciada pero que sólo ha empezado a tomar visos de realidad en la práctica clínica a partir de la publicación del histórico artículo de Shapiro *et al.*, en el año 2000 con el ya famoso protocolo de Edmonton.

Aunque simple en teoría, la consecución de un aislamiento adecuado de los islotes en unas instalaciones idóneas es uno de los pasos críticos del proceso. Los islotes se disocian del tejido exocrino mediante enzimas (colagenasa/liberasa) y se visualizan con colorante. Se separan entonces del tejido exocrino mediante gradientes de densidad hasta obtenerlos con el mayor grado posible de pureza. Los islotes se encuentran tanto mejor delimitados cuanto mayor es la edad del donante, lo que hace que el aislamiento sea complicado en los jóvenes y casi imposible en los niños.

Una vez aislados y purificados, los islotes se inyectan en la porta mediante radiología intervencionista hasta su depósito en la periferia del hígado en una maniobra que no requiere anestesia general y que tiene como complicaciones potenciales los fenómenos hemorrágicos o trombóticos locales (Tabla II).

Aunque los resultados iniciales fueron realmente esperanzadores, son varios los factores que hacen que en modo alguno se le pueda considerar como una terapia consolidada sino aún en fase de ensayo clínico. En primer lugar, las supervivencias iniciales de un 80% al año de enfermos libres de insulina, caen al 50% a los tres años, valor manifiestamente inferior al conseguido con el trasplante de páncreas. Por otra parte, el efecto centro es evidente, con unas tasas de éxito muy distintas de

	Trasplante de páncreas	Trasplante de islotes
Primer trasplante	1966	1974
Experiencia mundial	20.000 casos	900 casos
Cirugía	Laparotomía Cirugía mayor	Radiología intervencionista minimamente invasiva
Número de donantes	1	≤ 3
Libres de insulina al año	85%	80%
Libres de insulina a los 3 años	80%	50%
Complicaciones	Frecuentes-graves: Trombosis del injerto Peritonitis Pancreatitis del injerto	Infrecuentes-leves: Trombosis portal Hemorragia
Mortalidad	Baja (menor del 4%)	Excepcional

Tabla II. *Trasplante de páncreas versus islotes, 2004.*

unos a otros hospitales, de forma que la malfunción primaria estimada en la actualidad en un 17% ha oscilado entre el 0% y el 100%. Por si fuera poco, la mayoría de los enfermos requiere dos o hasta tres infusiones de islotes, lo que complica, encarece y restringe el procedimiento.

Aunque existe la idea más o menos generalizada de que páncreas e islotes son competitivos en cuanto a la derivación de páncreas hacia uno u otro procedimiento o la adscripción de enfermos a una u otra terapéutica, en las Tablas I a III puede observarse cómo la superposición es muy limitada, al menos en el momento actual. Ello no impide sin embargo que en el futuro se adivinen multitud de conflictos potenciales ya presentes en algunas zonas de Europa y Estados Unidos, que como ocurre tantas veces pueden decantarse según las preferencias, habilita-

Criterios del receptor	Trasplante de páncreas	Trasplante de islotes
Edad	< 50 años	< 65 años
Enfermedad cardiaca o respiratoria grave	X	
Angiopatía ilio-femoral y mesentérica severa	X	
Necesidades diarias de insulina	Sin límites	< 50 U/día < 0,7 U kg/día
Peso corporal	Sin límites	< 70 kg (mujer) < 75 kg (hombre)
Índice de masa corporal (BMI-IMC) (kg/m ²)	Sin límites	< 26
Trombofilia		X
Hepatopatía, hepatitis crónica		X

Tabla III. Contraindicaciones y criterios de exclusión para trasplante de páncreas e islotes.

des o gustos locales y para los que cuanto antes se ponga una solución tanto mejor.

Los islotes estarían indicados preferentemente en el momento actual en el diabético lábil, con función renal normal, peso limitado y no excesivos requerimientos de insulina, lo que limita mucho las indicaciones. En cuanto a los donantes (Tabla I), aunque hay una cierta superposición sobre todo en la edad, la tendencia evidente es a derivar los más jóvenes a páncreas y los mayores a islotes. Todo hace pensar sin embargo que estos criterios se irán ampliando a medida que los resultados vayan estando más asentados.

Haciendo una estimación similar a la que describimos con el trasplante de páncreas y excluyendo los donantes incluidos entre los potenciales para órgano entero, el número de donantes susceptibles de extracción de páncreas para islotes fue en el 2003 de 228, un 15,8% del total, también en estimación al alza. Unido al 18% de los páncreas estaríamos hablando de que un 33,8% de los donantes, la tercera parte de los registrados en nuestro país, o lo que es lo mismo una cifra anual cercana a los 500 serían susceptibles de ser considerados como donantes potenciales de páncreas o islotes.

Sin embargo, el número real que se podría utilizar y sobre todo, el número de enfermos a tratar necesariamente va a ser mucho menor aunque se optimice al máximo todo el proceso. Las distancias y los tiempos de isquemia existen, la mera distribución de donantes y receptores por grupo sanguíneo hace que sean difíciles de cuadrar en listas pequeñas, y por otra parte la consideración de un órgano como no adecuado para trasplante depende de criterios y decisiones locales, a veces totalmente impredecibles pero siempre inferiores a la consideración “de máximos” que hemos hecho aquí. En el caso de los islotes la ya citada utilización de dos o tres páncreas por

enfermo y el hecho de que el rendimiento de los páncreas utilizados para aislarlos no suele ser superior al 50%, junto con factores logísticos aún más exigentes que para el órgano entero, reduce drásticamente el número de enfermos susceptibles de ser tratados. Una mera estimación rápida de estas cifras y del enorme número de enfermos diabéticos nos muestra de una forma clara e inequívoca que en caso de consolidarse este procedimiento, sólo podrían beneficiarse del mismo una proporción mínima de pacientes. La solución a gran escala tendría que esperar a la posibilidad de obtener células pancreáticas endocrinas a partir de células troncales, una posibilidad muchas veces apuntada pero que aún hoy se antoja lejana en la práctica clínica.

LA SITUACIÓN ESPAÑOLA Y EUROPEA

En España tan sólo se han llevado a cabo según el protocolo de Edmonton dos implantes de islotes en el Hospital Carlos Haya de Málaga, en el 2003. Los efectuados en el Hospital Clínico de Madrid en los noventa lo fueron con los antiguos protocolos de aislamiento e inmunosupresión previos al 2000. Pese a ello, ya se están procesando páncreas con fines de investigación y eventual futuro implante en al menos siete ciudades españolas (y en alguna en más de un centro) con intereses locales incipientes en algunas más.

Una simple división de los potenciales páncreas útiles por comunidades autónomas o áreas de influencia, de los necesarios para trasplantar un solo enfermo y de su cadencia temporal ponen de manifiesto que el camino emprendido de diversificación de esfuerzos no es precisamente el más indicado y que una cierta racionalización en estas fases iniciales de la terapéutica sería más que bienvenida.

Por si ello fuera poco, la publicación en los últimos años de hasta tres directivas de la Unión Europea orientadas de manera clara hacia la consecución de los máximos estándares de calidad del producto y de seguridad del ciudadano, ha hecho necesario reconsiderar de manera radical procedimientos como el de la infusión de islotes, encuadrables dentro del concepto de “terapia celular somática”. Según la *directiva 2003/63 CE* se define la terapia celular somática como *“El empleo en humanos de células vivas somáticas autólogas (del propio enfermo), alogénicas (de otro ser humano) o xenogénicas (de animales) cuyas características biológicas han sido sustancialmente alteradas como consecuencia de una manipulación para obtener un efecto diagnóstico, preventivo o terapéutico mediante procedimientos metabólicos, farmacológicos o inmunológicos”*.

La inclusión del implante de islotes en este apartado, aunque discutible desde un punto de vista teórico y discutido en diversos ámbitos europeos, parece un proceso irreversible. Ello implica básicamente dos cosas: por una parte que como cualquier terapia celular *pasará a tener la consideración de medicamento* y su empleo a estar regulado por criterios similares a los mismos en cuanto a estándares elevados (normas GMP) en cuanto a instalaciones, equipo, personal y metodología. Por otra parte, su consideración como medicamento obliga a iniciar su utilización en forma de *ensayo clínico, de acuerdo con la directiva 2001/20 CE*. Para cerrar el círculo, la recién aprobada *directiva 2004/23 CE sobre calidad y seguridad de células y tejidos*, aún no transpuesta a nuestra normativa, establece los estándares correspondientes que se tendrán que cumplir en la donación, obtención, evaluación, procesamiento, conservación, almacenamiento y distribución de todo tipo de células y tejidos.

Por otro lado, la traducción práctica de la implementación de estas directivas es la necesidad por una parte de *plantear el implante de islotes como un ensayo clínico*, con todo lo que ello significa de controles, autorizaciones, etc., y de disponer de unas instalaciones acordes con los requisitos GMP. En el documento europeo a que antes aludíamos se valora el coste de estas instalaciones entre *1 y 2 millones de euros*. A ello hay que unir que los costes de aislamiento de un páncreas pueden estar entre 10.000 y 20.000 euros y teniendo en cuenta que sólo el 50% de los páncreas procesados proporciona islotes válidos y que la mayoría de los enfermos necesita al menos dos infusiones, los costes de aislamiento para un enfermo pueden estimarse *entre 40.000 y 80.000 euros*. Desde el punto de vista administrativo, la autorización para iniciar uno de estos ensayos corresponde a la Agencia Española del Medicamento previo informe de la ONT como organismo técnico encargado de la aplicación clínica de la terapia celular en España.

Teniendo en cuenta los costes de las instalaciones necesarias para cumplir estos requisitos de calidad, la necesidad de experiencia suficiente y mantenida en el aislamiento, con una curva de aprendizaje prolongada como uno de los factores que explican las grandes diferencias entre centros y la necesidad de hacer una buena selección de enfermos, se plantea como una opción más que racional el trabajo en red nacional o supranacional del tipo de las ya existentes (NICE, GRAGIL, etc.). Este esquema parte de la conveniencia de concentrar los centros de aislamiento siempre teniendo en cuenta los criterios de distancia a los hospitales donantes, tiempo de isquemia y costes con miras a una optimización de los recursos existentes. En el centro de Europa, con unas características demográficas y de distancias desde luego distintas a las españolas se ha eva-

luado la conveniencia de disponer de un centro de aislamiento y preservación de islotes cada 10-20 millones de habitantes, lo que daría la posibilidad de aislar 100-200 islotes/año/centro. Algunos expertos consideran que se deben procesar al menos dos páncreas semanales para mantener un grado de entrenamiento adecuado del equipo, sin contar los costes básicos de mantener en alerta toda una estructura de obtención y procesamiento.

ACCIONES A EMPRENDER

Como puede apreciarse la situación es compleja y constituye un ejemplo claro de necesidad de una acción coordinada tanto en el plano nacional como internacional con vistas sobre todo a anticiparnos a los cambios y a la desproporción oferta/demanda que inevitablemente se van a producir a medio plazo. Si ya desde el Consejo de Europa se ha comenzado a trabajar sobre el tema, razón de más para que en el plano nacional se afronte la situación sin más demoras.

Por todo ello, desde la Organización Nacional de Trasplantes hemos querido abrir un proceso de información y reflexión con todos los agentes implicados en el tema: cirujanos, endocrinólogos, nefrólogos, coordinadores, administraciones, investigadores, responsables del proceso de extracción y manipulación de islotes y eventualmente cualquier otro colectivo con interés en estos trasplantes.

El objetivo es primero proporcionar toda la información disponible (que no es fácil de sintetizar dados los muy distintos aspectos que intervienen en este asunto), para crear después un grupo de trabajo multidisciplinar y elaborar un documento donde se aborden todos estos puntos.

El día 10 de diciembre del 2004 se reunió por vez primera este grupo de trabajo en el que están incluidos representantes de:

- **Organización Nacional de Trasplantes**
- **Coordinaciones Autonómicas (Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial)**
- **Sociedad Española de Nefrología**
- **Asociación Española de Cirujanos**
- **Asociación Española de Urología**
- **Sociedad Española de Endocrinología**
- **Sociedad Española de Diabetes**
- **Red Española de Islotes Pancreáticos**
- **Red Española de Terapia Celular**
- **Sociedad Española de Inmunología**

En esta reunión, tras exponer ampliamente todos los aspectos que han sido referidos en este escrito, todos los presentes expresaron la conveniencia y necesidad de este proceso y la apuesta de las respectivas sociedades representadas por llegar a un acuerdo global sobre el tema. Se constituyeron los grupos de trabajo correspondientes que ya han comenzado a elaborar una propuesta de documento. Los puntos a abordar son muchos y se corresponden con el recorrido que hemos hecho en estas líneas por todo el proceso. Criterios de indicación de una y otra terapéutica, criterios de priorización, de distribución de órganos, de desplazamiento de equipos, de extracción de páncreas para trasplante o para islotes,

critérios de planificación de centros de islotes y un largo etcétera.

La existencia de este grupo no es óbice para que a lo largo del 2005 se haga una exposición detallada del problema ante los diversos colectivos implicados con el fin de que la iniciativa sea ampliamente conocida y los resultados futuros gocen de un amplio consenso. La idea es continuar este proceso a lo largo de los próximos meses para finalizar en una reunión de consenso a la que serán invitados todos los interesados y a la que se dará una amplia difusión.

I. Donante de páncreas e islotes

I. SELECCIÓN DEL DONANTE

Los resultados del trasplante de páncreas en todas sus modalidades, aislado (PTA), después del trasplante renal (PAK) y simultáneo de riñón-páncreas (SPK), han mejorado significativamente en los últimos años. Los nuevos inmunosupresores y la reducción del fracaso de la técnica quirúrgica han sido los dos factores más determinantes del cambio. Como consecuencia la lista de espera y el número de trasplantes de páncreas han aumentado en nuestro país, aunque no en las cifras deseables. Hay que generalizar el concepto de que hoy no es aceptable que pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) con indicación de un SPK reciban sólo un trasplante de riñón, porque la supervivencia de pacientes y la calidad de vida, a largo plazo, es mayor con el SPK. La extracción del páncreas debe ser una técnica habitual en los donantes que reúna los requisitos exigidos en este trasplante.

Los criterios generales de selección del donante (Tabla IV), las contraindicaciones (Tabla V) y los factores de riesgo (Tabla VI) son más estrictos que en el trasplante renal. La técnica quirúrgica es compleja y la morbimortali-

1. Edad donante entre 10-45 años. Donantes de otras edades precisarán valoración individual. Se considerarán tanto las condiciones de mantenimiento como la causa de la muerte.
2. Sin antecedentes personales o familiares de diabetes.
(Algunos grupos no aceptan páncreas de donantes con antecedentes familiares —padres, tíos, hermanos— de diabetes mellitus tipo 1).
3. No trauma pancreático.
4. No antecedentes de pancreatitis aguda o crónica.
5. No antecedente de etilismo crónico.
6. No historia reciente de abuso de drogas.
7. No cirugía pancreática ni esplenectomía previa.
8. Serología negativa para: VIH, VHB y VHC.
9. Estabilidad hemodinámica.
10. Peso mayor de 30 kg y ausencia de obesidad severa (> 150 % del peso ideal o IMC > 30 kg/m²).
11. Ausencia de enfermedad infecciosa o tumoral transmisible.

Tabla IV. *Criterios de selección del donante.*

1. Trauma pancreático.
2. Pancreatitis activa o crónica.
3. Hipotensión prolongada o hipoxemia con evidencia de daño funcional de otros órganos (riñón, hígado).
4. Arteriosclerosis severa.
5. Infiltración grasa severa del páncreas.
6. Edema pancreático que no responda a la infusión de albúmina y manitol.
7. Hipernatremia mantenida superior a 160 mEq/l (valoración individual).

Tabla V. *Criterios que contraindican la extracción de páncreas.*

1. Transfusiones masivas.
2. Esplenectomía previa.
3. Obesidad ligera a moderada (IMC > 27,5 kg/m²).
4. Anatomía aberrante de la arteria hepática.
5. Estancia hospitalaria prolongada.
6. Edad mayor de 45 años.
7. Causa de muerte por accidente cerebrovascular.
8. Elevadas necesidades de drogas inotrópicas.

Tabla VI. Factores de riesgo en el donante de páncreas.

dad es mayor que en el trasplante renal y por ello las condiciones exigidas son más rigurosas.

II. CRITERIOS RECOMENDADOS SOBRE VARIABLES CONCRETAS EN LA SELECCIÓN DEL DONANTE

I. Edad. Hay relación entre los resultados y la edad del donante; por ello, en el trasplante de páncreas la selección del donante se hace con criterios muy estrictos. El Registro Internacional de Trasplante de Páncreas (RITP) recoge que la edad del donante se ha mantenido estable en 27 ± 12 años a lo largo de los años. Sólo en el 8,7% de los casos fue mayor de 45 años y en el 8,6% menor de 15 años. También se aporta en el RITP que a medida que aumenta la edad del donante lo hace la incidencia del fallo técnico.

En la era de la ciclosporina se describió que con donantes mayores de 45 años había un aumento significativo del riesgo de trombosis vascular, infección abdominal, reintervención quirúrgica y de fistula duodenal. Esto supone una menor supervivencia del injerto y del paciente. En la era de tacrolimus, el impacto de la edad del

donante en las complicaciones es menor, y de hecho hay publicaciones con donantes seleccionados mayores de 45 años con los que se obtienen los mismos resultados que con los menores de 45 años. Expertos en trasplante de páncreas creen que el mejor dato es la observación macroscópica del órgano. Por el momento, nos quedamos con el concepto de que una edad superior a 45 años no es una contraindicación, pero siempre debe valorarse con precaución.

2. Peso del donante. Una de las causas más frecuentes de pérdida del injerto pancreático es el fallo de la técnica por trombosis vascular. El páncreas es un órgano de baja presión del flujo sanguíneo y al extraerlo se liga la arteria esplénica. Ello lo convierte en un órgano de mayor resistencia al flujo sanguíneo. Los donantes de bajo peso tienen vasos de menor calibre y ello incide en un aumento de la trombosis vascular. Los datos publicados aconsejan que el donante debe tener un peso mínimo de 30 kg.

3. Isquemia fría. Clásicamente, se ha mantenido el criterio de que una isquemia fría prolongada aumenta la morbilidad postquirúrgica y por ello se ha hecho hincapié en reducirla a cifras inferiores a las usadas en el riñón. Datos más recientes han añadido polémica a este apartado, ya que para unos autores con la solución de Wisconsin en la conservación del órgano para el trasplante SPK no hay morbilidad sobreañadida si el límite máximo se establece en 30 horas, mientras que para otros sí hay un aumento de trombosis vascular con periodos de isquemia fría prolongados. Además, en el PTA y PAK se ha descrito un aumento de la incidencia de infecciones relacionadas con el incremento de la isquemia fría.

El RITP recoge un tiempo de isquemia fría con una moderada tendencia ascendente durante la historia del

trasplante de páncreas y un incremento, aunque no significativo, de fallo técnico con el aumento de la isquemia fría. En el periodo comprendido entre los años 1999 y 2002 la isquemia fría fue de 15 ± 6 horas para el PTA y de 13 ± 5 horas para el SPK. Además, el RITP recoge que los periodos de isquemia fría más frecuentes se sitúan entre las 4 y las 28 horas. Entre estas dos cifras no se aprecia un cambio de supervivencia del injerto en el trasplante SPK con el aumento del tiempo de isquemia fría. En el trasplante de PAK se recoge una mayor incidencia de fallos técnicos en periodos de isquemia fría menores de 4 y mayores de 28 horas. En el PTA la supervivencia del injerto es menor cuando la isquemia fría es inferior a 4 horas.

4. Causa de muerte. En relación con la edad del donante y la ausencia de otras patologías, el traumatismo craneoencefálico o la hemorragia intracraneal por rotura de aneurisma, como causa de muerte encefálica, se asocian con mejores resultados en la experiencia del trasplante de páncreas. Sin embargo, en los últimos años el número de donantes fallecidos por traumatismo craneoencefálico ha ido disminuyendo en España, y concretamente en el año 2004 fue de un 15,6% y los donantes de edad comprendida entre 15 y 45 años representaron el 27,7%. El tema de debate es si los donantes que mueren por accidente cerebrovascular son adecuados, por la edad y patologías correspondientes. En estos casos hay factores asociados, como la arteriosclerosis y la hipertensión arterial, que pueden influir en los resultados del trasplante de páncreas. Hay que recordar que en la técnica quirúrgica del trasplante se usan los vasos ilíacos para reconstruir los pancreáticos y la presencia de arteriosclerosis puede añadir mayor morbilidad e incidencia de fallo técnico. Por ello, se recomienda tener una gran precaución en la selección de estos donantes.

El RITP recoge que a lo largo de la historia del trasplante de páncreas, el porcentaje de donantes por accidente cerebrovascular aumentó y que en los casos con más de 50 años representó el 79%. Concretamente la edad media de los donantes por accidente cerebrovascular era de 35 ± 11 años y en las otras causas de muerte de 24 ± 9 años.

La muerte cerebral por intoxicación no es una contraindicación para la donación, salvo en el caso del metanol, aunque hay que decir que crean más dificultades para hacer el diagnóstico de muerte cerebral. No obstante, conviene tener presente algún dato; por ejemplo, el monóxido de carbono aumenta la amilasa (generalmente de forma transitoria) en un porcentaje elevado de los casos sin que ello sea consecuencia de lesión en el órgano. También, el metanol puede aumentar la amilasa, pero este tóxico sí puede afectar al órgano produciendo pancreatitis y necrosis. En estos casos las precauciones deben ser mayores y el órgano se consideraría útil para trasplante sólo cuando se corrijan la acidosis metabólica, los niveles en sangre de metanol sean menores de 0,5 g/l y la visión macroscópica del órgano sea normal.

5. Hiperamilasemia. No es infrecuente (más del 40% de los casos) que los donantes presenten cifras de amilasa superiores al rango de la normalidad. Se asocia con la muerte cerebral y generalmente se debe a trauma de las glándulas salivales. Pero hay que tener presente que también puede ser por pancreatitis, metástasis de una neoplasia, insuficiencia renal y traumatismo pancreático. Elevaciones transitorias de la amilasa no tienen repercusión en la función del injerto.

6. Hiperglucemia. Es muy frecuente en la muerte encefálica (ME), concretamente más del 50% de los casos

presenta hiperglucemia. Se debe a varios factores: a la tormenta simpática de la ME, al aporte de esteroides, a la administración de soluciones de glucosa y a las drogas vasoactivas entre otras causas. No se considera a la hiperglucemia sin historia previa como un factor de riesgo para el posterior funcionamiento del injerto pancreático.

7. Parada cardiaca previa y dependencia de vasoconstrictores. La parada cardiaca aislada con recuperación con buena hemodinámica no tiene ninguna repercusión sobre la funcionalidad del páncreas. Sin embargo, el uso de vasoconstrictores para mantener una hemodinámica estable es más controvertida y concretamente en los casos en los que se usan dosis muy elevadas de vasoconstrictores es muy dudoso que el órgano sea adecuado para trasplante.

8. Obesidad. Se considera como una contraindicación cuando el IMC es $> 30 \text{ kg/m}^2$ (Tabla IV) y un factor de riesgo cuando es $> 27 \text{ kg/m}^2$ (Tabla VI). En estos casos la degeneración grasa del órgano es frecuente y la incidencia de pancreatitis, trombosis e infección son mayores.

9. Daño pancreático. La presencia de edema es un tema muy controvertido y para algunos grupos motivo de contraindicación. No obstante, conviene tener presente que una reposición generosa de líquidos durante el mantenimiento del cadáver puede causar edema en el páncreas y no hay datos publicados de que esta situación se asocie a un peor pronóstico. En estos casos, la decisión debe tomarse tras el examen macroscópico del órgano por un cirujano experto.

10. Recomendaciones sobre el tratamiento del donante. Son las genéricas de un donante de órganos en

muerte encefálica. Esto es, una vez declarada la muerte cerebral y concedida la donación de órganos el objetivo prioritario es mantener la estabilidad hemodinámica y la normalidad del equilibrio ácido base y de los electrolitos.

II. Infecciones. En cualquier caso se deben tener en cuenta las recomendaciones de los documentos de consenso de la ONT sobre criterios de selección del donante de órganos respecto a la transmisión de infecciones y el documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido (TOS) en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

II. Órgano. Extracción, preservación e implante

I. EXTRACCIÓN

La técnica para la extracción combinada del hígado-páncreas requiere una incisión media que va desde la horquilla esternal hasta el pubis. Se completa con una incisión cruciforme. El primer paso será reflejar hacia la línea media el colon derecho y obtener el control de la aorta y cava distales (Figura 6). Se rodea la aorta distal y se prepara entre ligaduras gruesas para canulación (con seda del número 1). Lo mismo haremos con la vena cava, completando la disección hasta la visualización de ambas venas renales. El paso siguiente es la verificación de la vascularización hepática y valorar la posible existencia de una arteria hepática izquierda accesoria. Si no se encuentran anomalías, se divide el ligamento gastrohepático. Se abre el ligamento diafragmático y se rodea el esófago. Se secciona el pilar del diafragma derecho, se disecciona el esófago y se rodea la aorta abdominal para su clampaje.

Se examina el páncreas y si no existe evidencia de pancreatitis, trauma, fibrosis, saponificación importante y de arteriosclerosis severa, se da por válido el órgano (Figura 7). Si se aprecia edema en el páncreas se adminis-

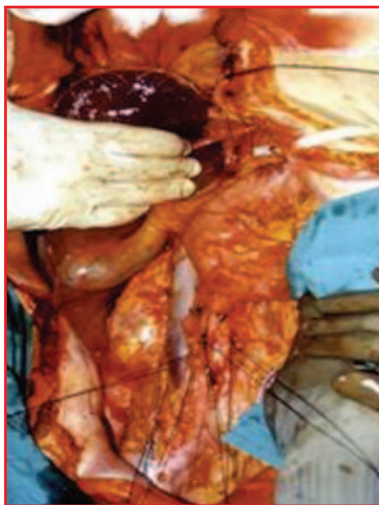


Fig. 6.



Fig. 7.

tran 250 ml de albúmina al 20% y 12 gramos de manitol. Asimismo, se instilarán 250 ml de povidona yodada por SNG. Se disecciona la transcavidad de los epiplones.

Se secciona el estómago proximal al píloro entre dos filas de grapas aplicadas por un TA y se retrae el estómago cranealmente.

La movilización del páncreas empieza por la disección de los ligamentos esplénicos y, utilizando el bazo como un mango, se continúa la disección posterior del páncreas, teniendo cuidado de no lesionar las venas esplénica o renal. A medida que ésta progresa, se divide y liga la vena mesentérica inferior. Se secciona la primera asa yeyunal entre suturas mecánicas GIA.

Se liga la raíz del mesocolon, reflejando hacia abajo el colon transversal; posteriormente y de derecha a izquierda se disecciona cerca del borde pancreático y entre dos ligaduras gruesas, la arteria y la vena mesentérica superior. Se practica una amplia maniobra de Kocher (Figura 8). Se identifica la crura diafragmática y los ganglios del tronco celiaco, exponiendo el tronco y la arteria mesentérica superior. Dirigimos nuestra atención al ligamento hepato-duodenal.



Fig. 8.



Fig. 9.



Fig. 10.

La vía biliar principal se abre y se lava, pero ligando el extremo distal. Posteriormente se disecciona la arteria gastroduodenal, la cual es ligada y seccionada cerca del origen de la arteria hepática. Posteriormente, se rodea la vena porta, la cual es diseccionada en unos 2 cm. Se realiza heparinización sistémica. Se clampa la aorta diafragmática y se inicia la perfusión por vía portal (Figura 9). Se incide la vena porta teniendo cuidado de dejar suficiente longitud para el hígado y se introduce una cánula porta que es asegurada en su sitio mediante la mano, mientras que se deja fluir libremente la sangre de la parte inferior, realizando también la sección de la cava infra diafragmática. Se llena la cavidad con hielo para proteger hígado, riñones y páncreas. Se perfunden 2.000 ml de Viaspan por vía aórtica y 500-1.000 ml de Viaspan por vía portal.

Se disecciona la cava infrahepática hasta llegar a las venas renales seccionándola a este nivel, y asegurándonos que se deja un manguito suficiente de cava. Se disecciona la arteria mesentérica superior en su raíz aórtica y se comprueba la salida de ambas arterias renales, seccionando la aorta a este nivel. Se asciende por la cara posterolateral izquierda liberándola de las fijaciones retroperitoneales. Se secciona

el diafragma y la glándula adrenal derecha. Se extrae la pieza, que contiene el hígado el duodeno-páncreas y el bazo (Figura 10). Se perfunden con otros 500 cc de Viaspan y se coloca en tres bolsas. Se extraen injertos arteriales y venosos, los cuales son divididos para el hígado y para el páncreas.

II. CIRUGÍA DE BANCO

La disección empieza en el hilio y se dejan ambos lados de la gastroduodenal con ligaduras largas. La aorta se abre longitudinalmente a lo largo de la pared izquierda, exponiendo los orificios. Se secciona el segmento correspondiente al tronco celiaco del correspondiente a la arteria mesentérica superior. La coronaria se divide a pocos centímetros de la salida del tronco celiaco. La arteria esplénica divide y se marca con suturas Prolene 6-0 en su extremo pancreático por su gran tendencia a retraerse en el parénquima. La porta también. Se separa el hígado del páncreas.

El páncreas se introduce en una batea con solución de Wisconsin helada y se comienza su preparación para el implante.

Con una pinza de Crile se procede a la realización de esplenectomía con doble ligadura de seda 0 de la arteria y vena esplénica con cuidado de no lesionar la cola pancreática. Se continúa mediante ella la eliminación de la grasa peripancreática, debiendo resaltarse que deben aplicarse siempre ligaduras, ya que esta práctica minimizará el sangrado postreperfusión (Figura 11).

Posteriormente dirigimos nuestra atención al duodeno (Figura 12) teniendo como objetivo el disecarlo de la cabeza pancreática sin lesionar el esfínter de Oddi (unos 6 cm). Se disecciona éste siempre entre ligaduras de seda 2-0 hasta conseguir una suficiente longitud para aplicar a



Fig. 11.



Fig. 12.

ambos lados un GIA invirtiéndose después las grapas mediante suturas de Lembert (seda 3-0) hasta conseguir tres planos: el interior de grapas y dos exteriores de puntos sueltos. Mediante una Abbocath del número 14, realizamos una aspiración del contenido duodenal y un lavado del duodeno con solución de anfotericina B.

Dirigimos entonces nuestra atención a la vena porta (Figura 13), la cual es disecada en su porción intrapancreática hasta conseguir visualizar la confluencia de la esplénica (aproximadamente 2 cm), para lo cual se requerirá la ligadura de al menos dos pequeñas ramas colaterales.

El flujo arterial del páncreas se preparará mediante injerto en Y de la iliaca común del donante y anastomosando la iliaca externa a la arteria mesentérica superior y la arteria iliaca interna a la esplénica, mediante sutura

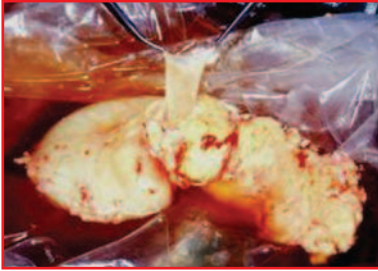


Fig. 13.

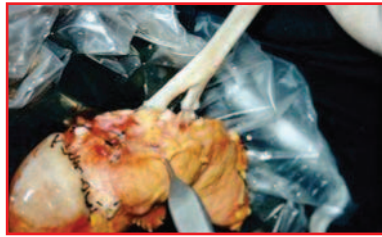


Fig. 14.

continua de Prolene del 6/0, estando entonces el páncreas listo para implante (Figura 14).

Es importante en todo momento minimizar la isquemia caliente, evitando la manipulación directa del órgano y mantener en el medio solución de Wisconsin abundante congelada.

III. EXTRACCIÓN SÓLO DEL INJERTO PANCREÁTICO-DUODENAL

Cuando el hígado no es extraído simultáneamente con el páncreas, la vascularización arterial incluye el tronco celiaco y la arteria mesentérica superior con un parche de Carrel de aorta.

Se incluirá asimismo en el injerto la longitud total de la vena porta.

Tras la movilización del cuerpo y la cola del páncreas, el tronco celiaco y la arteria mesentérica superior no deben ser separados como en la extracción combinada.

Por otro lado, la disección del ligamento hepatoduodenal debe realizarse cerca del hígado. La arteria hepática común, el colédoco y el tejido linfático y neural, deben ser ligados en este área.

La vena porta es movilizada y debe ser incluida con el injerto pancreático-duodenal en toda su longitud.

IV. OTRAS CONSIDERACIONES EN LA EXTRACCIÓN DEL PÁNCREAS

Cuando sea posible, y la experiencia del equipo extractor ofrezca garantía de éxito, deberá intentarse la extracción de intestino junto al páncreas, generalmente tras extracción en bloque y separación mediante cirugía de banco que permita individualizar la vascularización de cada órgano sin comprometer la del otro.

Por otra parte, la rapidez y cuidado en la extracción de los órganos abdominales deben asegurar la estabilidad hemodinámica del donante para el desarrollo de la extracción de los órganos torácicos. Es por ello que se recomienda que las extracciones de hígado, páncreas y, eventualmente, intestino las lleven a cabo el mismo equipo, siempre que el equipo tenga experiencia en la extracción de ambos órganos.

V. CONSERVACIÓN

El objetivo de la conservación es alcanzar por enfriamiento una temperatura del órgano de 4-8 °C para reducir el metabolismo del órgano hasta niveles que permitan mantener su integridad durante el periodo de

isquemia fría. Para ello debemos tener en cuenta los datos siguientes:

1. El páncreas se extrae con un segmento de duodeno y éste es más sensible al daño por isquemia.
2. El páncreas es un órgano de baja presión en comparación con otros órganos, por tanto hay que tener presente que se puede lesionar por la presión de perfusión. Ésta es la razón por la que no se recomienda el uso de máquinas pulsátiles de conservación. Debe usarse la preservación en frío. De hecho, análisis comparativos de los dos sistemas han demostrado un mayor índice de fracaso del injerto con la conservación mediante máquina con bomba pulsátil.

La hipoxia produce una caída del ATP celular y lesiona los canales del calcio, permitiendo mayores concentraciones de este catión en el citoplasma. El cese del sistema de transporte de membrana Na-K ATPasa provoca la salida de potasio y la entrada de sodio y agua en el citoplasma con la subsiguiente degeneración hídrica de la célula. El sistema de conservación previene o aminora el daño celular.

Se han usado varias soluciones de conservación. La de Collins basada en una alta concentración de potasio, magnesio, fosfato, glucosa y sulfato. La de Euro-Collins que elimina el magnesio dado su alto índice de precipitación, y la de Wisconsin más perfeccionada que se basa en lactobionato. Hoy es la más usada y el objetivo es:

1. Mantener el pH.
2. Prevenir el edema celular.
3. Proporcionar un aporte metabólico adecuado.
4. Prevenir el daño por radicales libres.

A partir del empleo de la solución de Wisconsin los resultados del trasplante de páncreas han mejorado. El grupo de la Universidad de Minnesota obtuvo usando esta solución una media de 17 horas de isquemia fría y una respuesta inmediata del páncreas en la formación de insulina en el 99% de los casos. Con la solución de Wisconsin se han conservado páncreas durante 24-30 horas.

El sistema de doble capa (véase en el apartado de islotes pancreáticos), hoy universal para el trasplante de islotes pancreáticos, se ha mostrado como un método prometededor en el trasplante de páncreas quirúrgico, aunque la experiencia es limitada y los datos no avalan mejores resultados respecto al grado de independencia de insulina, rechazo agudo, pancreatitis, supervivencia del injerto y del enfermo y complicaciones postquirúrgicas.

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE DONANTE/ÓRGANO

Características	Ideales	Valorar
Edad	> 10 y < 45 (50) años	> 45 hasta 70 años según destino del órgano y valoración en la extracción, así como causa de muerte (*)
Peso	Mínimo 30 kg	Hasta 150% del peso ideal
Obesidad - IMC	< 27,5 kg/m ²	Hasta 30 kg/m ²
Tiempo de isquemia previsto	< 16 horas	Hasta 30 horas con Wisconsin
Tiempo de isquemia fría TIP	< 8 horas	Hasta 30 horas con Wisconsin
Enfermedad infecciosa o transmisible	VIH(-), y VHB y VHC como en otros órganos no hígado. La bacteriemia tratada eficazmente (germen conocido y sensibles a la antibioterapia) durante > 48 horas no contraindica la donación	
Descartar:		
Trauma pancreático	Ecografía, TAC, RNM	
Pancreatitis aguda y crónica	Niveles de amilasa y lipasa séricas superiores a 2 veces límite superior de la normalidad mantenidos	
Edema pancreático que no responda a la infusión de albúmina y manitol		
Descartar:		
Cirugía pancreática		
Esplenectomía		
Etilismo o drogadicción reciente	Valorar la historia clínica	
Diabetes		
Enfermedad maligna		
Arteriosclerosis severa		
Estancia prolongada en UCI	Valorar individualmente	
Descartar daño orgánico establecido (otros órganos: hígado, riñón)	Por hipotensión prolongada, hipoxemia severa o parada cardiaca > 30 minutos. Valorar drogas vasoactivas: dosis y tiempo de administración	

(*) Para aislamiento de islotes para TIP.

III. Receptor

I. SELECCIÓN DEL RECEPTOR

El trasplante combinado riñón-páncreas es el tratamiento electivo para un grupo de pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) y para un grupo muy concreto de diabéticos con insuficiencia renal crónica no terminal. Para seleccionar a los pacientes debemos tener presente que:

1. Las lesiones secundarias a la diabetes son progresivas y cuando alcanzan un determinado nivel son irreversibles. Un objetivo fundamental será trasplantar a enfermos con lesiones en fase reversible.
2. La selección debe ser rigurosa, ya que parte del éxito de la técnica se debe a la selección de los enfermos.
3. Hay que tener en cuenta que para un grupo de enfermos, la diálisis o sólo el trasplante de riñón pueden ser el tratamiento de elección.

I. Indicaciones del trasplante de riñón-pancreas (SPK)

Las líneas básicas de la selección del receptor son:

- 1.** Enfermos con insuficiencia renal crónica por diabetes tipo I (péptido C < 0,5 ng/ml).
- 2.** Pacientes con diabetes tipo 2 se analizarán individualmente.
- 3.** Edad menor de 50 años, valorando individualmente pacientes mayores.
- 4.** Ausencia de vasculopatía periférica y coronariopatía severas.
- 5.** Ausencia de neuropatía motora o autonómica incapacitante.
- 6.** Criterios habituales para trasplante renal.
- 7.** Ausencia de trastornos psiquiátricos o psicológicos severos y capacidad para entender lo que supone un trasplante de páncreas en relación con la colaboración en el postoperatorio, complicaciones que pueden surgir y en el seguimiento del tratamiento.

Contraindicación relativa a valorar individualmente:

- 1.** Pacientes menores de 18 años y mayores de 50.
- 2.** Hemorragia retiniana reciente.
- 3.** Fumador activo.
- 4.** Obesidad con IMC \geq 30).
- 5.** Anticuerpos citotóxicos circulantes > 25% requiere la selección de un donante más idóneo.
- 6.** Serología VHC y VHB positivas.

El método electivo de diálisis de estos enfermos debe ser la hemodiálisis, dada la incidencia de peritonitis en el trasplante de páncreas, aunque no existe contraindicación en pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal.

Es recomendable incluir candidatos al trasplante simultáneo riñón-páncreas (SPK) en situación de prediálisis, si el criterio básico de selección de pacientes es el de alcanzar el mayor grado posible de regresión de las lesiones inducidas por la diabetes. Los pacientes con insuficiencia renal sin necesidad de diálisis se incluirán en lista de espera a partir de un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min.

Una vez incluido en lista de espera, su nefrólogo debe comunicar cualquier modificación de los criterios de indicación del trasplante combinado de riñón-páncreas.

2. Indicaciones del trasplante de páncreas después de riñón (PAK)

Los resultados del PAK han ido mejorando de manera continua. Para los centros con más experiencia, la supervivencia del injerto renal es superior con el PAK que con el trasplante renal solo. Sin embargo, en un estudio retrospectivo del periodo 1995-2000, la mortalidad de los pacientes con PAK fue superior a la de los que permanecían en lista de espera. Por tanto, el PAK debe ofrecerse a los pacientes trasplantados renales con diabetes tipo I, que cumplan los mismos criterios que para el SPK y que además mantengan un mal control de su diabetes.

Las indicaciones de este trasplante englobarían a los pacientes diabéticos que reúnan los siguientes requisitos:

- 1.** Diabetes mellitus tipo I.
- 2.** Trasplante renal previo de donante vivo o donante cadáver.

3. Diabetes inestable o mal control metabólico (HbA1c > 8%).
4. Empeoramiento de las lesiones crónicas a pesar del tratamiento óptimo, y tras los ajustes de la inmunosupresión.
5. Tolerancia al aumento de inmunosupresión para el PAK.
6. Fallo del injerto pancreático, después de un trasplante de riñón-páncreas.
7. Función estable del injerto renal en todos los casos (aclaramiento de creatinina > 40 ml/min).

3. Trasplante de páncreas aislado (PTA)

Se reserva para pacientes diabéticos tipo I sin insuficiencia renal. Se requiere un aclaramiento de creatinina mayor de 60 ml/min y una proteinuria menor de 2 g/24 horas.

Criterios de inclusión:

1. Complicaciones metabólicas frecuentes (hipoglucemia, hiperglucemia, cetoacidosis) que requieran atención médica.
2. Hipoglucemias severas, no detectadas, que amenazan la vida.
3. Problemas clínicos y emocionales con la insulino-terapia que resultan incapacitantes.
4. Fallo consistente de la insulino-terapia para prevenir las complicaciones agudas.
5. Niveles de péptido C < 0,48 ng/ml.

4. Indicaciones del trasplante de páncreas en la diabetes tipo 2

Se trata de una indicación excepcional. En la actualidad el trasplante de páncreas en la diabetes tipo 2 representa el 6-7% de los casos del RITP. La supervivencia de pacientes e injertos son superponibles a los de diabetes tipo 1, si la selección se hace con los criterios siguientes:

1. Cinco años o más en tratamiento con insulina.
2. Necesidades de insulina no mayores de una unidad/kg/día.
3. IMC \leq 30 kg/m².
4. Indicaciones de la diabetes tipo 1.

II. DATOS A VALORAR EN UN RECEPTOR DE TRASPLANTE DE PÁNCREAS

Historia clínica y examen físico, grupo sanguíneo, tipaje HLA, anticuerpos citotóxicos, historia de transfusiones sanguíneas, ecografía de abdomen, ECG y ecocardiograma, test de talio-dipiridamol (coronariografía si es necesaria, según indica el algoritmo de estudio de la cardiopatía isquémica, Figura 15), radiología de tórax y simple de abdomen, eco-doppler de vasos pélvicos y carotídeos, cistouretrografía miccional seriada, videoflujometría vesical y valoración ginecológica en la mujer (incluidas mamografía y citología vaginal en mujeres mayores de 35 años). Velocidad de conducción sensitivo-motora.

En pacientes incluidos en lista de 50 años de edad o mayores: sigmoidoscopia.

Datos analíticos: hemograma, estudio de coagulación, urea, creatinina, iones, glucemia basal, péptido C basal y tras estimulación, anticuerpos antiinsulina, anticuerpos

antiislotos pancreáticos (IA2 y GAD), gasometría arterial, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTHi, bilirrubina, transaminasas, amilasa, lipasa, proteinograma, VDLR, PSA (varones mayores de 40 años) y serología viral (VIH, HB, VHC, CMV, EB y herpes).

Si el paciente tiene historia asociada de enfermedad autoinmune (lupus, vasculitis), de trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, ACV, infarto de miocardio, trombosis recurrente de fístula arteriovenosa, historia familiar de trombosis o trombosis vascular de un órgano previo, deben realizarse los siguientes estudios:

1. Tiempo de protrombina, tiempo parcial de protrombina y fibrinógeno.
2. Actividad de antitrombina III.
3. Proteína C.
4. Anticoagulante lúpico.
5. Actividad de los factores V de Leyden, VII, VIII y IX.
6. Anticuerpos anticardiolipina.
7. Anticuerpos antifosfolípidos.
8. Tiempo de trombina.
9. Homocisteína.

III. ESTUDIO DEL RECEPTOR

Cada paciente debe tener, además de los datos analíticos y exploraciones señaladas en el apartado de datos a valorar en un receptor de trasplante de riñón-páncreas, un estudio orientado a las complicaciones específicas de estos pacientes.

- a) Estudio de la retinopatía por el Servicio de Oftalmología con examen de fondo de ojo, agudeza visual y angiografía con fluoresceína.

Recoger datos sobre tratamientos con fotocoagulación y de posibles intervenciones quirúrgicas.

b) Estudio vascular:

- I. Cardiopatía isquémica (Figura 15). Test de esfuerzo con talio-201 o test de esfuerzo farmacológico con talio-201 y dipiridamol según indica el algoritmo de valoración de la cardiopatía isquémica. No obstante, los enfermos con este tipo de problemas serán valorados

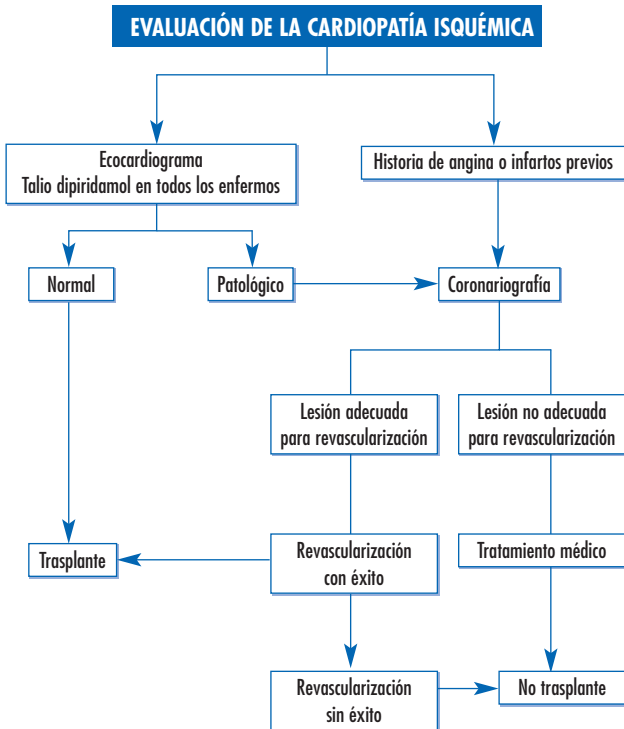


Fig. 15. Algoritmo de valoración de la cardiopatía isquémica.

por el cardiólogo, que indicará la necesidad de coronariografía.

2. Ecocardiograma.

- c) Valoración del estado vascular periférico por doppler, y si fuera necesario por arteriografía, TAC helicoidal, angioTAC o angioRNM.
- d) Estudio urológico. Cada receptor deber ser valorado por el Servicio de Urología. Cistouretrografía miccional selectiva y cistomanometría para estudiar el funcionalismo vesical y valorar la afectación neuropática. Examen de próstata en varones mayores de 40 años.
- e) Estudio de la neuropatía. Valoración clínica de la neuropatía periférica. Velocidad de conducción nerviosa sensitiva y motora. Test de función autonómica.
- f) Estudio hormonal. Determinación de péptido C basal y tras estímulo con comida o glucagón. Si es posible se determinará título de anticuerpos antiinsulina e IECAS (anticuerpos antiisote pancreático) y anticuerpos ácido glutámico decarboxilasa, como marcadores inmunológicos y de recidiva de la enfermedad.
- g) Examen ginecológico en mujeres en edad fértil.
- h) Estudio psicológico (si procede).

IV. CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE DE PÁNCREAS (SPK, PAK o PTA)

Se consideran contraindicaciones de trasplante renal: infección activa, alteraciones de la coagulación, prueba cruzada positiva para células T con suero actual, droga-

dicción o alcoholismo activos, coronariografía con lesiones coronarias no corregibles, fracción de eyección menor del 50%, infarto de miocardio reciente, historia previa de incumplimiento de los tratamientos prescritos, infección activa, enfermedad psiquiátrica grave, neoplasia, obesidad extrema (peso mayor del 50% del ideal) y las previamente indicadas en la selección del receptor de trasplante combinado de riñón-páncreas.

Hasta ahora se ha considerado la positividad de anticuerpos para VIH como una contraindicación absoluta de trasplante renal, pero en los últimos años se han trasplantado de riñón enfermos VIH positivos con unos resultados aceptables, por tanto no se descarta la posibilidad de que en un futuro se puedan trasplantar enfermos de riñón-páncreas con anticuerpos para VIH. Aunque de momento no hay experiencia.

REQUISITOS DEL RECEPTOR DE TRASPLANTE DE PÁNCREAS

Criterios del receptor	Ideales	Valorar
Edad	< 50 años	< 18 y > 50
Aclaramiento de creatinina para:		
SPK	< 30 ml/min	
PAK	> 40 ml/min	
Péptido C	< 0,5 ng/ml	DM tipo 2
Patología asociada a descartar	Vasculopatía y/o coronariopatía severas no corregibles Neuropatía motora o autonómica incapacitante	Fumador activo Obesidad IMC \geq 30 Serología VHC o VHB

REQUISITOS DEL RECEPTOR DE ISLOTES PANCREÁTICOS

Edad	> 18 y < 65 años
Péptido C	< 0,5 ng/ml
Aclaramiento de creatinina (*)	> 70 ml/min
IMC	< 28 kg/m ²
HbA1c	< 12%
Necesidades de insulina	< 0,7 U/kg/día
Patología asociada a descartar	Hepatopatía, trombofilia

(*) En caso de pacientes con trasplante renal previo: aclaramiento de creatinina > 40 ml/min, creatinina sérica \leq 2 mg/dl, y proteinuria < 1 g/día y tiempo postrasplante renal de al menos 6 meses.

IV. Trasplante de islotes pancreáticos

I. SELECCIÓN DEL DONANTE

El donante debe cumplir los criterios exigidos en el trasplante de páncreas (véase en el apartado de páncreas). Esto es, tests negativos para VIH y hepatitis B y C, ausencia de proceso neoplásico, de sepsis, de diabetes mellitus, de pancreatitis aguda o crónica, de etilismo, de trauma pancreático y de enfermedad viral activa.

Las variables a tener en cuenta son:

I. Edad. Es una variable muy discutida. Hay autores que aceptan un rango tan amplio como de 7-70 años, mientras que otros consideran que el de 15-50 años es el más adecuado, si se pretende liberar de insulina al enfermo con un solo donante. Clásicamente se ha considerado que los donantes jóvenes proporcionaban los islotes de mayor calidad, pero análisis recientes muestran que no hay diferencias significativas en la masa o proporción de células endocrinas, ductales o exocrinas, índice de estimulación de los islotes y contenido de insulina por célula β según la edad del donante. Lo que sí está demostra-

do es que la eficacia del aislamiento es peor en los donantes jóvenes. Así, con donantes menores de 25 años se obtuvieron islotes suficientes y con función adecuada en el 20% de los casos, mientras que con los de 25-50 y mayores de 50 años la eficacia del aislamiento fue adecuada en el 38% y 39% de los casos, respectivamente.

2. Estabilidad hemodinámica. No se consideran donantes adecuados aquellos con episodios de hipotensión arterial prolongados que producen elevación de la creatinina sérica o de las transaminasas de más de un 50%, con parada cardíaca que una vez superada no es posible recuperar una hemodinámica estable con función renal y transaminasas normales.

3. Isquemia caliente. La isquemia caliente tiene un efecto deletéreo sobre los islotes, y estudios experimentales apoyan que no debe superar los 30 minutos, ya que valores superiores los dañan de forma irreversible. Hay autores que recomiendan una isquemia caliente máxima de 10 minutos. No obstante, en casos de isquemia caliente media de 26 minutos (rango de 15 a 47) por parada cardíaca “controlada” se han alcanzado buenos resultados en funcionalidad de los islotes.

4. Isquemia fría. La isquemia fría recogida en el Collaborative Islet Transplant Registry (CITR) es de 7 horas con un rango de 1,8-22, y en el trabajo original de Shapiro fue de 4,8 horas (rango de 1 a 13) hasta el aislamiento de los islotes, y una isquemia fría total de 13,9 horas con un rango de 6,5-43 horas.

Condiciones ideales

El grupo de la Universidad de Minnesota ha conseguido el mayor número de pacientes libres de insulina con un solo

donante. Los criterios seguidos son: donante menor de 50 años, páncreas preservado en doble capa, tiempo de isquemia fría menor de 8 horas, cultivo de islotes durante 48 horas, preparación de islotes de viabilidad superior al 70%, volumen a implantar menor de 10 cc, Gramnegativo y contenido de endotoxinas menor de 5 EU/kg.

El cultivo de islotes tiene las ventajas siguientes: permite alcanzar antes del trasplante un buen grado de inmunosupresión ante células T. Esto permite la inhibición de: 1) La respuesta autoinmune mediada por linfocitos T primados autorreactivos frente a los que los islotes son inmediatamente expuestos, y 2) la respuesta aloinmune mediada por la secreción de citocinas. Además, se pueden hacer tests de control de calidad de los islotes para evitar el trasplante de casos funcionalmente inadecuados.

Resumen de las condiciones ideales del donante de páncreas para la obtención de islotes

1. Edad de 15 a 50 años.
2. Ausencia de historia de etilismo activo, pancreatitis crónica y diabetes.
3. Ausencia de hipotensión prolongada y de drogas vasopresoras a dosis altas.
4. Índice de masa corporal $> 22 \text{ kg/m}^2$.
5. Enzimas hepáticas, creatinina, amilasa y lipasa séricas inferior a 2 veces el límite superior de la normalidad.
6. Tiempo máximo de isquemia total, hasta el aislamiento de los islotes, inferior a 8 horas.

II. EXTRACCIÓN Y CONSERVACIÓN DEL ÓRGANO

La técnica quirúrgica empleada en la extracción del páncreas y perfusión *in situ* es la misma que para el trasplan-

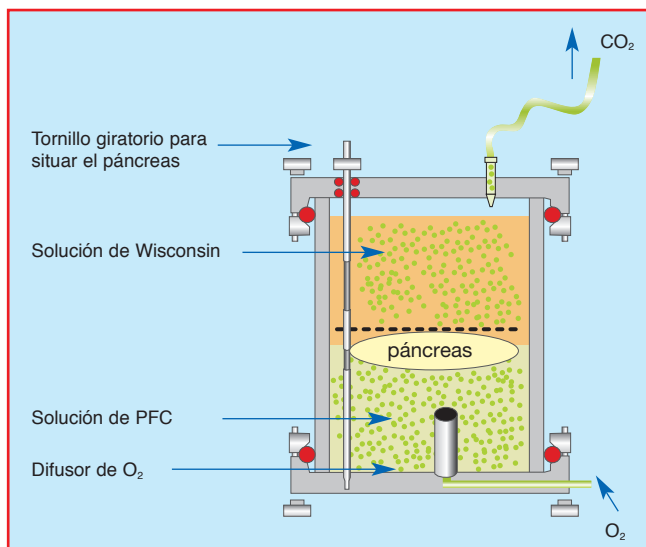


Fig. 16. Cámara de conservación del páncreas en doble capa (diseño del Hospital Carlos Haya. Dr. Alonso).

te vascularizado de páncreas (TVP). El objetivo es mantener la integridad del órgano y lograr una perfusión e hipotermia adecuadas.

La conservación del páncreas (Figura 16) se lleva a cabo por el método de doble capa. Este sistema ha supuesto un gran avance en el trasplante de islotes pancreáticos (TIP). Hoy se considera un procedimiento indispensable. Utiliza las soluciones de Wisconsin y perfluorocarbono (PFC). El PFC tiene la propiedad de absorber grandes cantidades de oxígeno (un volumen de PFC adsorbe diez volúmenes de oxígeno) y posteriormente liberarlo lentamente. El PFC se oxigena por burbujeo de una corriente de oxígeno de 75 ml/min durante 40 minutos para alcanzar la saturación; su liberación posterior crea en el medio una concentración alta de oxígeno que

difunde a través del tejido pancreático. Datos experimentales han confirmado que la conservación con doble capa origina concentraciones de pO_2 y de ATP en el tejido pancreático significativamente mayor que con la solución de Wisconsin. Este hecho no ocurre en otros órganos sólidos como el riñón o el hígado.

La hipoxia produce una caída del ATP celular y lesiona los canales del calcio, permitiendo mayores concentraciones del catión en el citoplasma. El cese del sistema de transporte de membrana Na-K ATPasa provoca la salida de potasio y la entrada de sodio y agua en el citoplasma con la subsiguiente degeneración hidrópica de la célula. El sistema de doble capa previene o aminora el daño celular al conseguir una mayor concentración de oxígeno en el tejido pancreático y prevenir la depleción celular de ATP y la lesión de los canales del calcio. Se estima que el sistema de doble capa mejora el éxito del aislamiento en un 18-52%.

El término de doble capa se debe a que el PFC tiene mayor densidad que la solución de Wisconsin y se deposita en el fondo del contenedor, quedando ambas soluciones perfectamente separadas. Al introducir el órgano en el contenedor cae al fondo de la solución de Wisconsin y se deposita sobre el PFC cuya densidad no le permite hundirse en la solución. Por ello, el contenedor posee un dispositivo mecánico manipulable desde el exterior para presionar ligeramente sobre el páncreas hasta que un 60% del órgano, aproximadamente, penetre en el PFC. Es habitual, aunque ello dependerá del tamaño del contenedor, utilizar 500 ml de solución de Wisconsin y 750 ml de PFC.

III. INDICACIONES DEL TRASPLANTE DE ISLOTES PANCREÁTICOS. SELECCIÓN DEL RECEPTOR

El TIP debe considerarse un tratamiento experimental a diferencia del trasplante vascularizado de páncreas (TVP)

en sus distintas variedades (SPK, PAK, PTA). Por tanto, debe realizarse siguiendo las normas vigentes sobre Ensayos Clínicos, y ofrecerse a pacientes que cumpliendo los criterios de inclusión no sean candidatos, o no den autorización, a la cirugía propia de un SPK, PAK o PTA según proceda. Los controles deberían ser pacientes de características equivalentes sometidos a TVP.

Indicaciones:

A) Autotrasplante.

En los casos de pancreatectomía de causa no tumoral.

B) Alotrasplante.

La mayoría de los autores consideran que los pacientes con diabetes mellitus tipo I con IRCT son los candidatos más adecuados. Con el trasplante renal van a recibir tratamiento inmunosupresor, que es la mayor objeción al TIP en pacientes con función renal normal. En estos casos el implante se puede hacer en:

1. Pacientes con trasplante renal previo con creatinina sérica menor de 120 mmol/l.
2. Trasplante simultáneo de riñón e islotes pancreáticos.
3. Otras indicaciones son:
 - a) DM tipo I de más de 5 años de evolución, sin insuficiencia renal.
 - b) DM tipo I con episodios de hipoglucemia sin aviso, sin insuficiencia renal.
 - c) DM tipo I lábil: HbA1c entre 12-18% con episodios recurrentes de cetoacidosis o con HbA1c entre 4-6% con episodios recurrentes de hipoglucemia.

4. Enfermos sometidos a un trasplante combinado de riñón-páncreas que han perdido el injerto pancreático.

Criterios de inclusión

1. Edad entre 18 y 65 años.
2. Complicaciones metabólicas frecuentes (hipoglucemia, hiperglucemia, cetoacidosis) que requieran atención médica, de tal manera que se considere que el riesgo de su diabetes no controlada sea mayor que el del TIP en términos de supervivencia del enfermo, así como de su calidad de vida.
3. Hipoglucemias severas, no detectadas, que amenazan la vida.
4. Problemas clínicos y emocionales con la insulino-terapia que resultan incapacitantes.
5. Fallo evidente y consistente de la insulino-terapia para prevenir las complicaciones.
6. Niveles de péptido C < 0,5 ng/ml.
7. Índice de masa corporal < 28 kg/m².
8. Buena función renal con aclaramiento de creatinina > 70 ml/min/1,73 m².

En el caso de pacientes diabéticos tipo I portadores de un injerto renal funcionante, se deben cumplir además los siguientes criterios específicos:

- Buena función renal: aclaramiento de creatinina > 40 ml/min, creatinina sérica \leq 2 mg/dl, y proteinuria < 1 g/día.
- Tiempo postrasplante renal de al menos 6 meses.

Las contraindicaciones englobarían a los pacientes con:

- Presencia de complicaciones cardiovasculares mayores: cardiopatía isquémica no corregible,

vasculopatía periférica sintomática (amputación, claudicación intermitente) y disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección < 30%).

- Consumo de alcohol o de otras sustancias de abuso, incluyendo el tabaco (se requiere abstinencia al menos en los últimos 6 meses).
- Infecciones activas (hepatitis B y C, VIH, PPD +, etc.), por la inmunosupresión.
- Presencia de neoplasia en los 5 años previos al trasplante.
- Enfermedad hepática o anomalías hepáticas (por ejemplo, hipertensión portal detectada por control ecográfico).
- Presencia de neuropatía motora o autonómica incapacitante.
- Presencia de leucopenia < 3.000/mm³ o plaquetopenia < 100.000/mm³.
- Disfunción renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min o macroalbuminuria), excepto si fuera realizado conjuntamente con el trasplante renal.
- En las mujeres un test de embarazo positivo, o intención de embarazo, o ausencia de compromiso para usar un método anticonceptivo eficaz.
- Requerimiento diario de insulina > 0,7 U/kg/día.
- HbA1c > 12%.
- Hiperlipidemia no controlada.
- Obesidad.

IV. ANÁLISIS COMPARATIVO CON EL TRASPLANTE VASCULARIZADO DE PÁNCREAS

Las diferencias principales entre ambos procedimientos se deben a la morbimortalidad, porcentaje de pacientes libres de insulina y a su duración y al número de órganos usados. Aunque no disponemos de datos a largo pla-

zo desde la aplicación del protocolo de Edmonton, análisis comparativos a tres años de la duración de independencia de insulina y de niveles de péptido C y de HgA1c son significativamente mejores en el TVP. Hasta la fecha, no se conoce ningún caso de muerte del paciente relacionada con la técnica del implante de islotes, mientras que el TVP mantiene una tasa alta de morbimortalidad con una estancia hospitalaria y de reingresos significativamente mayores. Por ello, las contraindicaciones del TIP son menores.

En el TVP es posible hacer el diagnóstico de rechazo agudo mediante biopsia, mientras que en el TIP no disponemos de marcadores del proceso.

De momento, se recomienda que los enfermos que tengan indicación reciban un TVP y el resto un TIP. No obstante, se tienen esperanzas de que el TIP sea la técnica del futuro, una vez que se superen sus problemas.

V. CONCEPTOS BIOLÓGICOS BÁSICOS EN TRASPLANTE DE ISLOTES PANCREÁTICOS

1. Pureza. Tanto por ciento de islotes (células) teñidos con ditizona.
 - a) 20-30% células ductales (citoqueratina-19 positivas).
 - b) 20-50% células exocrinas (amilasa positivas).
 - c) 20-60% células endocrinas: 60% β , 20% α , 10% δ y 10% PP.
2. Cantidad de islotes. Cada islote puede tener 1.000-2.000 células. Esto condiciona un volumen variable. Por ello, se usa el concepto de equivalente de islotes (EI) que los cuantifica referidos a un valor medio de 150 μ de diámetro.

3. Viabilidad. Tanto por ciento de El recuperados después del cultivo. Debe ser $\geq 70\%$.
4. Estudio de endotoxinas. Debe ser ≤ 5 EU/kg.
5. Potencia funcional de islotes. Capacidad secretora de insulina *in vitro*.

ANEXO

Informe anual del Registro Internacional de Trasplante de Islotes 2003

Características del donante

1. Isquemia fría 7 horas de media con un rango de 1,8-22 horas.
2. Edad media de 44 años (rango 7-65). Índice de masa corporal medio de 28,2 kg/m² (rango 13,3-68,9), talla 1,70 m (rango 1,4-1,9).
3. Causa de muerte: 54% por accidente cerebrovascular, 30% por traumatismo craneoencefálico y el resto por causas diversas tales como intoxicación por drogas, asfixia, herida de bala y cardiovascular. Tiempo desde la admisión hasta el diagnóstico de muerte cerebral 31,1 horas (rango 0-484).
4. Duración de la parada cardiaca en los casos de muerte cardiovascular: 22,5 minutos (rango 4-60).
5. Sexo: 53,8% hombres.
6. Historia de hipertensión arterial en el 31,2% de los casos controlada mediante dieta en el 13%, diuréticos en el 14,8%, antihipertensivos en el 55,6% y desconocido en el 16,6%.
7. Historia de dependencia de alcohol del 16,2% de los casos.
8. Uso de vasopresores: ninguno 9,8%, uno 50,9%, dos 31,2%, tres 7,5% y cuatro 0,6%.

9. Serología del donante para HBsAg y VHC positiva en el 0,6% (serología en el receptor HBsAg 2,3% y VHC 0%) y CMV en el 51,5% de los casos. Cambios de serología en el receptor después del primer implante: HBsAg y VHC 0%, CMV 0% y EBV IgG 1,8%.
10. Otros datos analíticos: creatinina sérica $1,2 \pm 1,0$ mg/dl, BUN $14,6 \pm 8,5$ mg/dl, bilirrubina total $0,9 \pm 0,7$ mg/dl, AST $97,6 \pm 345$ UI/l, ALT $72,6 \pm 286,3$ UI/l, lipasa sérica $68,3 \pm 108,2$ UI/l y amilasa $170,3 \pm 395,9$ UI/l.

Características del receptor

1. Edad media del receptor 42,2 años (rango 24,5 a 64,4).
2. Duración de la diabetes 30 años (5 a 50).
3. Peso medio 65 kg (rango 47-97). Con IMC medio de $23,3 \text{ kg/m}^2$ (rango 17,7-31,6).
4. Todos los pacientes estaban diagnosticados de diabetes tipo I.
5. Habían tenido al menos un episodio de hipoglucemia, que requirió ayuda de otra persona en los 12 meses previos, un 67%, siendo la hipoglucemia severa, con pérdida de conciencia o convulsiones en el 41% del total.
6. La dosis media de insulina era de 35,4 UI (DE 11,5).
7. Eran portadores de una bomba de insulina antes de la primera infusión 47%.
8. La media de glucosa plasmática en ayunas era de 163 mg/dl (DE 91,5) y la HbA1c media era de 7,7% (DE 1,3).
9. Todos los casos recogidos en el registro lo fueron de trasplantes alogénicos, en ninguno de los casos se trataba de autotrasplante ni de xenotrasplante.

V. Aspectos organizativos y de planificación: distribución de órganos y criterios de priorización

I. CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN

Los resultados del trasplante de páncreas completo, con las mejoras en la técnica quirúrgica y en la inmunosupresión, lo han establecido como estándar de práctica clínica siempre que se sigan los criterios de inclusión y exclusión. Por tanto, deben establecerse los mecanismos en el Estado español para ofertar el mayor número de páncreas a los candidatos potenciales.

En principio, una vez obtenido un páncreas, el orden de prioridad debe ser:

- Receptores de SPK.
 - Receptores PTA o PAK, analizados de manera individualizada.
 - Receptores de islotes.
- I. Siempre que exista un potencial donante de riñón-páncreas, éste debería ser considerado para la realización de este trasplante combinado, ya sea el donante del propio hospital trasplantador o de

cualquier otro, tanto de su propia comunidad autónoma, como de las del resto del país.

Esto condicionaría el establecimiento de unas normas de intercambio o devoluciones entre los diversos equipos y comunidades autónomas.

2. Siempre que exista la posibilidad de realizar un trasplante de páncreas-riñón, debería darse prioridad al mismo frente al trasplante de páncreas aislado.
3. En el caso de donantes considerados válidos para el trasplante de órgano, éste debería priorizarse frente al trasplante de islotes.

Considerando que los potenciales donantes tendrían unos criterios comunes para uno u otro tipo de trasplante, podrían establecerse unos criterios diferenciales entre órgano/islotes en función de la edad y causa de muerte del donante, como por ejemplo:

- Edad < 45 años fallecido
por ACV o TCE Órgano
(Valorar para islotes si no es válido para órgano)
- Edad > 45 y < 55 años fallecido
por TCE Órgano
- Edad > 45 y < 70 años fallecido
por AVC Islotes
- Edad > 55 y < 70 años fallecido
por TCE Islotes

II. DISTRIBUCIÓN DE ÓRGANOS

Hasta el momento actual y salvo en casos muy concretos, tanto a nivel autonómico como a nivel estatal, no hay establecida una sólida estructura organizativa que contemple y articule un sostenido desarrollo del trasplante

de páncreas e islotes pancreáticos. Aunque en años anteriores se produjo un significativo incremento en la cifra de trasplantes de páncreas, actualmente está estancada y es evidente que tanto su indicación como las tasas de trasplantes por millón de población son distintas entre las diferentes regiones del Estado, e inferiores a las de otros países como Estados Unidos con una tasa de donación muy inferior a la española.

En algunas comunidades autónomas, como Andalucía y Madrid, se ha regulado por consenso de los equipos de trasplante y servicios de nefrología la distribución de páncreas y sobre todo la cesión de riñón acompañando al páncreas para los trasplantes simultáneos de páncreas-riñón (SPK). En Andalucía, en concreto, ya existe experiencia muy favorable en la cesión y devolución de órganos, que ha permitido una tasa de alrededor de tres trasplantes de páncreas anuales por millón de población.

III. PROPUESTA DE SECTORIZACIÓN DE LISTAS DE ESPERA

La adscripción de listas de espera a los centros donde se realizan los trasplantes de páncreas se debe canalizar por las coordinaciones autonómicas, con el objeto de conseguir mayor eficacia, evitar duplicidades y conseguir un acceso de los pacientes homogéneo en todas las comunidades autónomas.

El proceso sería:

- Se establecerían acuerdos, a nivel de coordinaciones autonómicas, sobre flujos de pacientes entre comunidades autónomas sin centros trasplantadores y aquellas que los tienen.
- Las unidades que incluyeran pacientes en lista de espera para trasplante de páncreas (servicios o uni-

dades de nefrología para SPK y PAK y de endocrinología para PTA) enviarían a la coordinación autonómica la solicitud de inclusión con los datos que se especifiquen.

- El coordinador autonómico de origen del paciente enviaría al coordinador autonómico del centro trasplantador correspondiente la ficha del paciente y éste a su vez lo enviaría al centro trasplantador idóneo, que lo incluiría en su lista de espera con los mismos criterios de priorización del resto de pacientes.

Los coordinadores autonómicos serían los responsables de la adscripción de los pacientes a un determinado centro trasplantador y de conseguir que los centros generadores de pacientes se comprometan a la cesión del riñón para SPK a los centros trasplantadores.

La revisión de la experiencia permitirá adaptar la sectorización de la manera en que se asegure una mayor equidad en el acceso a este tipo de trasplante en España.

La devolución del riñón se realizaría con un donante de características similares desde el centro de trasplante renal del receptor del SPK, al centro que generó el donante o a su centro de trasplante renal de referencia.

Trasplante combinado de riñón-páncreas

Es el trasplante más comúnmente realizado y su desarrollo plantea una serie de problemas que, a continuación, se describen de forma resumida.

La indicación es actualmente distinta entre los diferentes Servicios de Nefrología por circunstancias diversas: no disponibilidad de un centro de referencia cercano, diferentes criterios de inclusión en lista de espera, competitiv-

Cada comunidad con equipo de trasplante de páncreas debe establecer sus propios criterios de priorización y devolución de riñones entre sus propios centros extractores y trasplantadores.

El envío de receptores de una comunidad a otra debe pasar a través del coordinador autonómico de ambas comunidades autónomas.

El riñón-páncreas tendrá prioridad sobre riñón aislado en enfermos adultos.

En caso de una cesión de riñón:

- Si es a comunidad de referencia:
no devolución.
- Si no es comunidad de referencia:
devolución.
- Si es comunidad trasplantadora: devolución.

Siempre con riñón del mismo grupo y < 45 años, a través de la Organización Nacional de Trasplantes.

dad de riñones de donantes jóvenes con otros receptores especiales (hiperinmunizados, niños) y otros receptores comunes, etc.

La situación actual contempla además un desacuerdo en la devolución o no del riñón a trasplantar y en criterios éticos a la hora de disponer de riñones de donantes jóvenes para ese tipo de pacientes en detrimento de otros grupos de enfermos.

Al no existir centros de referencia de trasplante de páncreas en todas las comunidades autónomas del Estado habría que hacer una sectorización de este tipo de trasplantes, integrando a los pacientes de comunidades autónomas que no tienen trasplante de páncreas en otras que sí lo tienen, buscando la mayor cercanía geográfica posible y haciendo participar a los equipos de trasplante renal de las comunidades sin trasplante de páncreas en las reuniones que anualmente se realicen al respecto, haciéndolo copartícipe de las decisiones que consensuadamente se puedan adoptar.

Trasplante de páncreas aislado después de trasplante renal

En este caso concreto el problema es bastante menor, ya que hay suficiente número de páncreas disponibles para trasplantes, al menos hasta ahora. Sería la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) la que identificaría los páncreas potencialmente válidos de los donantes (una vez excluidos los de riñón-páncreas) y la encargada de su ofrecimiento al equipo de trasplante de páncreas autorizado más cercano al lugar de la generación del donante. Su extracción deberá ser realizada por el equipo implantador, a no ser que tercién circunstancias excepcionales como la extracción del páncreas del donante por un

equipo de trasplante con experiencia que se encuentre en el hospital del donante, ajeno al centro trasplantador. En este caso se llegará a un acuerdo entre el equipo extractor e implantador.

No habrá necesidad de devolución.

Trasplante aislado de páncreas a pacientes sin insuficiencia renal crónica

El trasplante solitario de páncreas (PTA en su acrónimo inglés) históricamente ha tenido poco éxito. Sin embargo, en los últimos años su indicación en casos concretos de diabéticos muy inestables, con hipoglucemias desapercibidas, con mala calidad de vida y elevado riesgo de muerte o de desarrollar complicaciones derivadas de la diabetes, ha crecido al conseguir supervivencias del injerto del 80% al primer año, muy cercanas a las comunicadas por muchos centros en el SKP y en el PAK. Algunas publicaciones con elevada mortalidad para el PTA (Venstrom JM, McBride MA, Rother KI. Survival after pancreas transplantation in patient with diabetes and preserved kidney function. JAMA 2003; 290: 2817-2823) han sido rechazadas recientemente por otros grupos con amplia experiencia (Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC. Survival after pancreas transplantation. Am J Transp. 2004; 4:2018-2026).

Se necesita de la participación de endocrinólogos para el consenso en la indicación y sería deseable hacer un protocolo común de seguimiento. También sería deseable la difusión de su indicación en los diferentes Servicios de Endocrinología. El proceder con respecto a la extracción y distribución de estos páncreas sería similar al contemplado en el apartado anterior. Tampoco habría que proceder a su devolución.

Retrasplante precoz de páncreas

El fracaso primario del injerto es una complicación que aparece precozmente tras la cirugía. Entre las causas más frecuentes destaca la trombosis vascular. En el 60% de los casos son venosas y se diagnostican en la primera semana postrasplante. Aunque la profilaxis anticoagulante ha disminuido notablemente la incidencia de trombosis, todavía condiciona la pérdida de un importante número de páncreas.

La trombectomía se ha utilizado principalmente en trombosis venosas incompletas con mayor o menor fortuna, sin embargo, la mayoría de las trombosis agudas acaban en pancreatectomía.

Algunos grupos han comunicado éxitos con retrasplantes inmediatos de páncreas cuando la pérdida por trombosis ha sucedido en las primeras cuatro semanas del implante, si bien la controversia sobre morbilidad y mortalidad al condicionar el retrasplante un riesgo adicional en un órgano no vital, exige prudencia y ampliar la experiencia.

En el caso de que un equipo de trasplante se plantee la indicación de retrasplante de páncreas en las primeras semanas, lo comunicará a la Organización Nacional de Trasplantes que valorará los mecanismos de priorización y oferta de órgano necesarios para atender la contingencia.

El análisis de supervivencia de páncreas y pacientes con retrasplante precoz *versus* retrasplante diferido, cuando el receptor se haya recuperado de la pancreatectomía, podrían aportar elementos clave para que en un futuro fuera incluida como una priorización obligatoria.

IV. TRASPLANTE DE ISLOTES

Teniendo en cuenta que, en unas circunstancias ideales de pleno rendimiento en el procesado, hacen falta de dos a

tres páncreas para la obtención de un trasplante válido de islotes, es evidente que sobrarán centros de procesamiento. Valorando la disponibilidad de páncreas para trasplantes de islotes (que serían el resto de páncreas no utilizados en trasplante de órgano sólido y algunos otros más que, por la edad, no son aceptados para trasplante de páncreas como órgano) y la experiencia que se debe adquirir en esta difícil labor de procesamiento, sería razonable que se obtuvieran islotes para trasplantes en España en un número limitado de centros. Éste sería el primer punto a consensuar en todo el Estado. Lo contrario conduciría a un uso ineficiente de los recursos que, en este caso, tienen unos costes elevados, y además, no se alcanzaría una actividad mínima de procesamiento de islotes que garantizara la calidad del procedimiento.

Otro aspecto distinto sería el número adecuado de centros para su implante, labor menos complicada que el procesamiento. En un principio se podría arbitrar la existencia de cuatro o cinco centros de implantes (donde estén ubicados los bancos de procesamiento), además de Canarias, y una vez conseguida la suficiente experiencia, ampliar el número de los mismos, haciendo “viajar” a los islotes desde el centro de procesamiento al centro de implante.

Por último, otro aspecto importante a contemplar es el de alcanzar un consenso a nivel nacional sobre las indicaciones del mismo e iniciar, en cuanto la normativa lo permita, los ensayos clínicos que permitan valorar su viabilidad y desarrollar el adiestramiento de los centros de aislamiento y de implantación.

Todos los páncreas procedentes de donantes considerados válidos para el trasplante de órgano deberían de ser utilizados para tal finalidad, y no para implante de islotes.

Una vez un paciente haya recibido un primer implante de islotes, y ante la posibilidad de que a corto plazo

(tiempo delimitado por el tratamiento inmunosupresor) precise de otro implante, el equipo de trasplante lo comunicará a la Organización Nacional de Trasplantes que valorará los mecanismos de priorización y oferta de órgano necesarios para atender la contingencia.

V. REGISTRO DE TRASPLANTES

En aras a conseguir una mayor transparencia y dar respuesta a las necesidades de información de la sociedad y de todos los profesionales implicados en la planificación, el tratamiento y la evaluación de la atención de los enfermos que precisan o han sido sometidos a un trasplante de páncreas (TVP o TIP), se propone la creación de un Registro Español de Trasplantes de Páncreas, gestionado por la Organización Nacional de Trasplantes en colaboración con los equipos implicados.

VI. CONSIDERACIONES SOBRE EL EQUILIBRIO EN LA JUSTICIA DE DISTRIBUCIÓN DE ÓRGANOS

Los donantes jóvenes, que son los ideales para el trasplante de páncreas-riñón, también son los que prefieren los equipos pediátricos y, en algunas comunidades, tienen preferencia en el trasplante renal.

Existe la percepción de que la posibilidad de trasplantarse es mayor en los grupos de edad infantil y en los mayores de 50 años. Los primeros en base a acuerdos de discriminación positiva, y los segundos porque reciben, en exclusiva o con preferencia, órganos de donantes mayores (más numerosos actualmente). Es posible, por tanto, que exista un problema con receptores de tramos de edad entre 20 y 40 años, donde la posibilidad de trasplante sea menor que la de otros grupos de edad, porque compiten con niños y con todo tipo de trasplantes

- Por motivos de planificación, económicos y de calidad, es aconsejable una limitación de centros de procesamiento de islotes con una actividad mínima anual.
- Ello no es aplicable al implante de islotes, que podría efectuarse en los centros que decidiera cada comunidad autónoma, en colaboración con un determinado centro de procesamiento.
- Con el fin de lograr un aprovechamiento máximo, se propone un centro de procesamiento por cada 8-10 millones de habitantes, salvo excepciones geográficas.
- Ello significaría cuatro o cinco centros para la península + Canarias.
- Se optimizará la derivación de páncreas para islotes siempre que se adecúe a los requisitos pactados y no se emplee para trasplante pancreático.

dobles. En este sentido, deberá seguirse la evolución de las posibilidades de trasplante en los distintos grupos de edad, puesto que puede existir cierto agravio para los receptores jóvenes o de mediana edad, simplemente urémicos, y replantearse periódicamente los criterios de priorización a fin de conseguir una mayor equidad.

VII. TRASPLANTE SIMULTÁNEO O SECUENCIAL DE PÁNCREAS COMBINADO CON RIÑÓN PROCEDENTE DE DONANTE VIVO

En este caso el páncreas procedería de donante cadáver y el riñón se podría obtener de una donación de vivo. Las experiencias comunicadas por diversos grupos en este sentido, concluyen que combina buenos resultados, rapidez y justicia en el reparto de órganos.

En el momento actual no plantearía problemas de distribución de órganos.

VI. Laboratorio e investigación

EL LABORATORIO CON FINES TERAPÉUTICOS

I. Aspectos físicos

I.1. Ubicación en el contexto del centro hospitalario

Dada la consideración de *medicamento* o *medicamento en investigación* al producto final del proceso de aislamiento de islotes pancreáticos de donante cadáver, éstos como tal deben cumplir los principios y directrices de las prácticas de correcta fabricación de medicamentos de uso humano y medicamentos en investigación de uso humano estipuladas en la *Directiva 2003/94/CE de la Comisión Europea* (8 de octubre del 2003). Esta directiva comunitaria cita específicamente en su artículo 8 las directrices en cuanto a instalaciones y equipos:

Artículo 8: Instalaciones y equipos.

- 1. Las instalaciones y equipos de fabricación deberán estar situados, diseñados, construidos, adaptados y mantenidos en función de las operaciones previstas.*

2. *La disposición, el diseño y la utilización de las instalaciones y equipos de fabricación deberán permitir reducir al mínimo el riesgo de error y efectuar una limpieza y un mantenimiento eficaces con objeto de evitar la contaminación, la contaminación cruzada y, en general, cualquier efecto negativo para la calidad del producto.*
3. *Las instalaciones y equipos que vayan a utilizarse en operaciones esenciales para la calidad de los productos deberán ser objeto de una cualificación y una validación apropiadas.*

Estas directrices comunitarias de aplicación en España no citan específicamente la localización de las instalaciones destinadas a la fabricación, manipulación, almacenaje o cualquier otro proceso implicado en la consecución del medicamento como tal, sino que apuntan hacia una correcta localización en función de las operaciones a realizar para su consecución. En este sentido, la localización física de las instalaciones destinadas al aislamiento de islotes pancreáticos con fines terapéuticos debería permitir la correcta realización de todos los procedimientos establecidos para su obtención, no existiendo en ley limitación alguna a su localización dentro de un centro hospitalario o de cualquier otro tipo.

Dadas la naturaleza y la finalidad del producto deberían ser tenidas en cuenta algunas circunstancias específicas. La utilización de una preparación de islotes pancreáticos para trasplante alogénico supone la realización de todos los procesos de aislamiento dentro de un recinto con un *ambiente estéril* controlado. En este sentido la localización de las instalaciones debería ser compatible con la existencia de una sala/área blanca, o sala/área lim-

pia (estéril), que cumpla la normativa estipulada en cuanto a calidades ambientales, superficies y controles descrita en ISO 14644-1, -2, -3 y -4. El buen funcionamiento de una sala blanca descansa directamente sobre los sistemas de tratamiento de aire (contaminación) y de acondicionamiento de dicho aire (temperatura, humedad relativa, presión), influyendo la localización y mantenimiento de estos sistemas en la localización de las instalaciones dentro del centro hospitalario.

Es aconsejable que el laboratorio estéril y sus anexos se localicen en una zona anexa a las instalaciones hospitalarias para evitar la contaminación cruzada proveniente de zonas no controladas del recinto hospitalario.

1.2. Espacios requeridos y distribución

Se aconseja que el tamaño del laboratorio junto con sus anexos no sea inferior a 40 m², tamaño mínimo estimado para todos los espacios requeridos en base a los procedimientos operativos a realizar.

La necesidad de una sala estéril y los procedimientos operativos de laboratorio en el proceso de aislamiento de islotes pancreáticos para trasplante alogénico condicionan la existencia de otros espacios dentro de las instalaciones. Estos espacios son:

- Zona de almacén a temperatura ambiente.
- Sala preestéril (con tratamiento de aire) destinada a la higiene del personal previa a la sala estéril.
- Zona de almacén a 4 °C dentro de la sala preestéril.
- Sala estéril.
- Laboratorio de control de calidad del producto final.

La distribución de los espacios únicamente permitirá un flujo de personal y de material de forma unidireccional. De esta forma, el personal que acceda a la sala blan-

ca lo hará necesariamente a través de la zona preestéril, y saldrá de ella necesariamente a través de una comunicación directa con el ambiente no controlado, no teniendo posibilidad de retornar a la zona preestéril. Si es necesario se impondrán los sistemas de apertura de puertas adecuados para el correcto flujo de personal; estos sistemas nunca serán manuales para evitar contaminaciones. De la misma forma, los reactivos con temperatura de almacenaje a 4 °C seguirán el mismo proceso: una vez introducidos en la zona preestéril para su almacenamiento a 4 °C únicamente podrán ser introducidos en la sala estéril y no tendrán posibilidad de retornar a un ambiente no controlado excepto para la evacuación de sus desechos. La existencia de un almacén a 4 °C en la zona preestéril permitirá controlar el *stock* de reactivos refrigerados necesarios durante el proceso de aislamiento.

Sala preestéril. En este espacio se realizará el lavado aséptico del personal implicado en el aislamiento así como la adquisición del vestuario adecuado al proceso. El lavado aséptico se realizará con solución jabonosa de povidona yodada o similar, y se realizará de codo a mano con la ayuda de cepillos y otros utensilios. El sistema de agua en lavabo no podrá ser accionado manualmente y será accionado con codo o pie. La elección de la vestimenta debe realizarse de manera que responda a las siguientes características: tejidos ligeros, agradables de llevar, opacos, que no desprendan partículas o fibras del propio tejido, antiestáticos, resistentes a la limpieza, y de manera general a los productos químicos corrientes, que puedan soportar eventualmente esterilización, ininflamables o difícilmente inflamables.

Sala blanca o estéril. Es requisito indispensable la existencia de un área estéril que cumpla lo establecido en

las normas de correcta fabricación de medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios de la Agencia Española del Medicamento (Ministerio de Sanidad y Consumo) así como la normativa de calidad ISO 14644:

Un área blanca o área limpia es una zona o instalación compuesta por una o varias salas y/o recintos (cabinas de flujo laminar o aisladores) cuyos niveles de limpieza del aire, presión diferencial, temperatura y otros parámetros ambientales, como pueden ser humedad relativa y niveles sonoros y luminosos, tienen que mantenerse dentro de unos límites concretos.

La estructura y distribución de espacio en el interior de la sala estéril será la adecuada para la correcta realización de todos los procedimientos de laboratorio necesarios para el aislamiento de islotes pancreáticos, y para un correcto movimiento del personal en el desarrollo de sus funciones.

El revestimiento de la sala estéril (suelos, paredes y techos) será de material no poroso, fácilmente lavable y esterilizable, recomendándose la utilización de revestimientos y pinturas tipo *epoxy* por su escaso nivel de acumulación y crecimiento de microorganismos.

El aire que entra en una sala blanca se trata en unidades climatizadoras que realizan habitualmente las fases previas de filtración y enfriamiento o calentamiento. De esta forma, se persigue mantener los distintos recintos dentro de los niveles de temperatura, humedad y número de recirculaciones de aire definidos en el proyecto según las necesidades de la instalación. La fase final de filtración se realiza por medio de filtros absolutos, los cuales retienen todas las partículas superiores a 0,3 micras en un porcentaje superior al 99,99%. El volumen de aire

de cada recinto es renovado varias veces por hora, aumentando proporcionalmente con el grado de calidad ambiental requerido. Debe tenerse también muy en cuenta que la distribución del aire en los distintos recintos debe ser de techo a suelo. Es decir, impulsión desde el techo y retorno de aire lo más próximo posible a nivel del suelo. Además, la distribución de los dispositivos de impulsión y retorno deberá ser lo más homogénea posible; de esta forma se favorecerá un correcto barrido y distribución del aire, evitándose zonas muertas en las cuales no existe una correcta renovación del aire. Éstas se convertirán en puntos en los que los niveles de partículas serían superiores, pudiendo dificultar la consecución de un área blanca con los niveles de calidad requeridos a su clasificación.

Un parámetro muy importante en este tipo de instalaciones es el mantenimiento de unos niveles escalonados de presión diferencial (gradiente) entre los distintos recintos que componen el área blanca. Para poder controlar este gradiente, las instalaciones disponen de compuertas tanto para la impulsión como para el retorno del aire. Estas compuertas tienen la función de poder ajustar tanto el aire que entra como el que sale de cada sala y, de esta forma, conseguir el gradiente requerido. Los valores dependerán del número de cambios existentes desde la sala más crítica hacia el exterior, aunque se recomienda que exista una presión diferencial desde la sala más crítica hacia el exterior de al menos 30 pascales. Además, se recomiendan variaciones entre salas de 15 pascales cuando sólo hay dos cambios y, si hubiera más, repartirlos de forma proporcional. Al mantenimiento de estos parámetros contribuyen los elementos constructivos de la instalación, como paredes, suelos y techos. Estos elementos deben estar contruidos con materiales que no desprendan ni retengan partículas y que garanticen su

estanqueidad respecto al ambiente externo (no controlado) que envuelve a estas áreas. Deben ser también fáciles de limpiar y resistentes a los agentes de limpieza que habitualmente se utilizan.

Laboratorio de control de calidad. La utilización con fines terapéuticos de una preparación de islotes pancreáticos aislados de donante cadáver implica necesariamente un estricto control de calidad del aloinjerto a trasplantar. Este control de calidad se realizará en unas instalaciones que reúnan las condiciones de trabajo necesarias para llevar a cabo todas las pruebas de laboratorio previstas (ver Procedimientos Operativos Estándar). El control de calidad se basa fundamentalmente en dos aspectos:

- **Funcionalidad:** las pruebas funcionales pretrasplante se basarán en la capacidad de una muestra de los islotes aislados de responder a diferentes niveles de glucosa secretando insulina al medio de cultivo, y en la viabilidad de las células que componen los islotes pancreáticos. La recogida de muestras, su tratamiento y las pruebas de laboratorio se realizarán siguiendo los procedimientos operativos estándar.
- **Esterilidad:** las pruebas de esterilidad se realizarán por el área de soporte de Microbiología. La recogida de muestras, su tratamiento y las pruebas de laboratorio se realizarán siguiendo los procedimientos operativos estándar.

2. Infraestructura

2.1. Recursos materiales

Este apartado refleja solamente los recursos materiales necesarios para realizar el aislamiento de islotes en el laboratorio y los controles de calidad que se realizan a

los islotes aislados como paso previo a su validación para uso clínico. No contempla, por tanto, los recursos materiales necesarios para llevar a cabo otras investigaciones.

Recursos materiales generales que son necesarios para todas o la mayoría de las fases del aislamiento

- Fuente de vacío para aspirar sobrenadantes. Se puede usar una trompa de agua conectada a un grifo o una bomba de vacío de poca potencia intercalando en medio una trampa de líquido.
- Fuente de agua a temperaturas variables:
 - Baño maría con recirculación externa. Debe ser lo más pequeño posible (máximo 3 litros de capacidad) con el fin de que posea poca inercia y se pueda variar la temperatura en poco tiempo.
 - Enfriador de agua (chiller) con recirculación externa. Debe ser lo más grande posible para que no aumente la temperatura cuando se le solicite enfriar algún circuito (mínimo 12-13 litros).
- Congeladores y frigoríficos:
 - Temperatura $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Necesario básicamente para almacenar la enzima liberasa.
 - Temperatura $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Para reactivos varios.
 - Temperatura $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ con frigorífico a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Para almacenar los reactivos ya testados que se usarán en el aislamiento en curso.
- Microscopia:
 - Dos microscopios lupa. Uno de ellos debe llevar una cámara digital incorporada con salida para monitor de televisión.

- Un microscopio invertido de fluorescencia y contraste de fases.
- Un microscopio directo de fluorescencia.
- Valoración de propiedades químicas de la suspensión de islotes y de los medios usados en el aislamiento:
 - Un pHmetro con electrodo esterilizable.
 - Un gasómetro de 3-5 parámetros (Ph, pO_2 , pCO_2 , etc.).
- Cabinas de flujo laminar:
 - Dos para dos operadores.
 - Una para un operador.
- Valoración de la capacidad funcional de los islotes. Salvo que se disponga de un laboratorio de hormonas que pueda proporcionar resultados en días no laborables, es conveniente disponer de algún procedimiento en el propio laboratorio de islotes para hacer determinaciones de la concentración de insulina en el sobrenadante del cultivo de islotes.

Materiales específicos de las distintas fases del aislamiento

Fase de transporte del órgano del quirófano al laboratorio

Equipo para transporte en perfluorocarbono oxigenado. Hasta hace relativamente poco tiempo el páncreas para aislamiento de islotes era transportado al laboratorio como si su destino fuese el trasplante como órgano sólido, es decir, envuelto en bolsas de plástico estériles y, a veces, este conjunto dentro de un contenedor rígido de plástico. Todo ello sumergido en hielo.

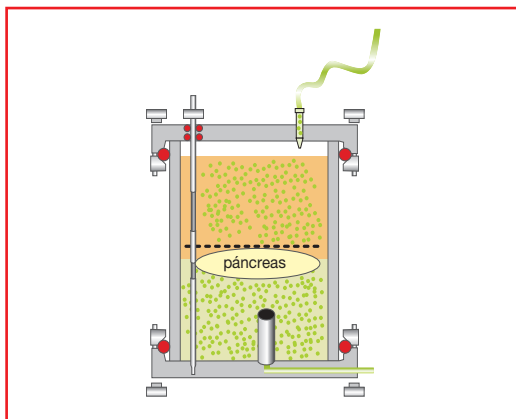


Fig. 17. Esquema de una cámara para transporte de páncreas.

No obstante, actualmente existe la tendencia de transportar el órgano con oxigenación externa permanente. Esto se realiza sumergiendo el órgano en un contenedor con dos capas de líquido. La capa inferior de perfluorocarbono y la superior de medio de cultivo. El perfluorocarbono se somete durante media hora a burbujeo de oxígeno clínico. En este tiempo se satura de oxígeno, que irá soltando lentamente durante el transporte, creando así una atmósfera enriquecida en oxígeno.

Actualmente no existe en el mercado ningún equipo estándar para transporte de páncreas con perfluorocarbono oxigenado, por lo que cada laboratorio se lo debe fabricar o adquirirlo de otro laboratorio.

La Figura 17 muestra el esquema de una cámara fabricada en Málaga para este propósito.

Incluso en los casos en los que el aislamiento de los islotes pueda empezar inmediatamente después de la extracción del órgano se recomienda oxigenar al órgano durante unas 2 horas antes de iniciar el aislamiento.

Fase de limpieza y canulación del órgano

El objeto de esta fase es liberar al órgano de grasa, vasos sanguíneos, duodeno, etc., y hacer una canulación doble del conducto de Virsung. La primera cánula se inserta a nivel de su desembocadura en el duodeno, y la segunda en el sentido cabeza-cola, en un punto que dista 2/3 de la cabeza y 1/3 de la cola.

Todo el proceso se realiza en el interior de la cabina de flujo laminar.

Equipamiento específico:

- Batea de canulación. Básicamente es un recipiente rectangular con un doble fondo. Por la cámara inferior del fondo se hace pasar una corriente de agua a 4 °C. En la cámara superior se deposita medio de cultivo y el páncreas. De esta forma todas las manipulaciones de limpieza y canulación se realizan a 4 °C. La batea de canulación cuyo esquema se muestra fue diseñada y manufacturada en Edmonton (Figura 18). En Málaga se ha diseñado y manufacturado un modelo parecido.

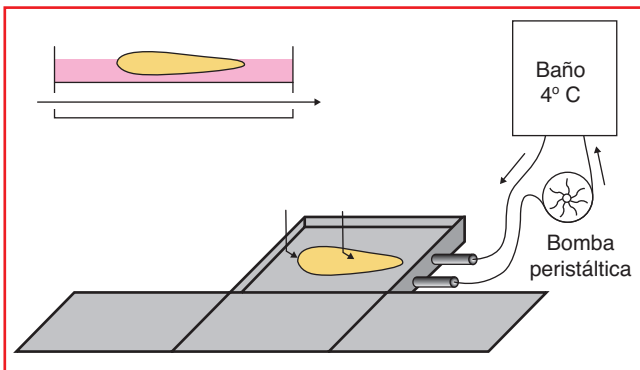


Fig. 18. Batea de canulación

- Material quirúrgico vario: pinzas, fórceps, bisturí, seda con aguja, Abocath del 14, 16 y 18, etc. Es conveniente usar alguna alternativa comercial al Abocath, de las que traen orificios en las alas de la mariposa con el fin de fijarlo al páncreas mediante puntos y evitar que se salga del Virsung durante la perfusión. La Figura 19 da una idea del material que se requiere en esta fase.
- Balanza con rango aproximado de 0 a 500 g. El órgano limpio se pesa con la finalidad de conocer el peso de tejido noble del que se parte en el aislamiento. De esta forma los rendimientos en número de islotes se pueden referir a este peso de partida.

Fase de perfusión

En esta fase se perfunde el órgano con un *cocktail* enzimático usando como entrada las dos cánulas situadas en



Fig. 19. Material quirúrgico para la fase de limpieza y canulación del oxígeno.

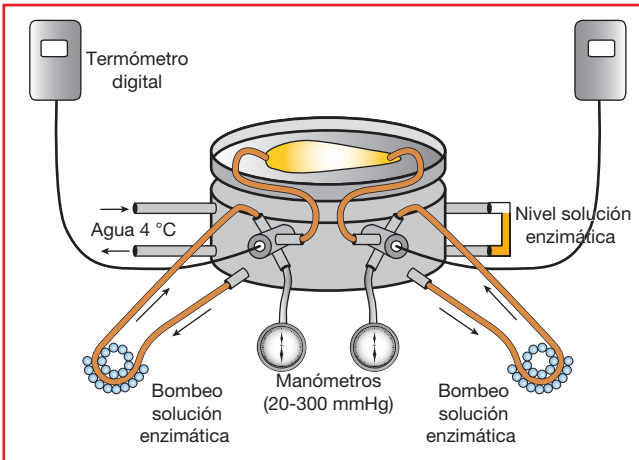


Fig. 20. Cámara de perfusión

el conducto de Virsung. Durante el proceso se controlan presión, temperatura y tiempo.

Equipamiento específico:

- Cámara de perfusión. La primera cámara de perfusión fue diseñada y manufacturada en Edmonton, en la Universidad de Alberta. Previamente la perfusión se hacía mediante una jeringa. Incluso actualmente algunos centros siguen haciendo la perfusión con jeringa, aunque el control de la presión es, obviamente, muy deficiente. Otros centros han diseñado y fabricado sus propias cámaras de perfusión, más o menos parecidas a la canadiense.

La Figura 20 muestra el esquema de una cámara de perfusión con las dos bombas peristálticas. En los dos circuitos se registra la presión y la temperatura. La temperatura debe mantenerse lo más cerca posible de los 4 °C porque en esta fase no se pretende digerir el páncreas sino distenderlo



Fig. 21. Batea de canulación, cámara de perfusión de Edmonton y cámara de perfusión de Málaga.

con el fin de que la enzima inunde todo el árbol exocrino.

Precisamente este punto es el más débil de la cámara de perfusión de Edmonton. Con ella raramente se baja de los 14-16 °C. Esto es debido a que la cámara está fabricada en dos piezas y el frío no difunde satisfactoriamente de la parte inferior (recorrida por el agua fría) a la superior (donde descansa el páncreas).

En el Hospital Carlos Haya se ha diseñado una cámara de una sola pieza que solventa este problema de la temperatura.

La Figura 21 muestra, de izquierda a derecha, la batea de canulación, la cámara de perfusión de Edmonton y la cámara de perfusión de Málaga.

Obsérvese la disposición de las bombas de perfusión suspendidas debajo de la cabina y los manómetros fijados a la pared posterior de la cabina.

El *display* de temperaturas y los controladores de velocidad de las bombas están fuera de la imagen.

Terminada la perfusión se pesa de nuevo el órgano. La diferencia entre esta pesada y la que se hizo

antes de iniciar la perfusión indica el peso de enzima retenida por el órgano.

- Dos bombas de perfusión.

Fase de digestión

Tiene por objeto digerir el órgano que previamente ha sido cortado con bisturí en ocho o nueve trozos iguales. La digestión se realiza en la cámara de digestión y se inicia aumentando la temperatura hasta alcanzar la temperatura óptima de las enzimas utilizadas, unos 37 °C.

Equipamiento específico:

- Cámara de digestión. La cámara universalmente utilizada es la diseñada por Ricordi, si bien distintos centros han hecho modificaciones para mejorar su eficacia. En la parte izquierda de la Figura 22 se

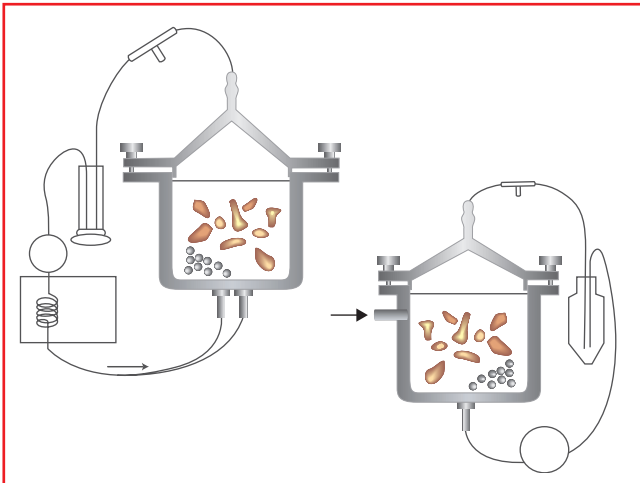


Fig. 22. Esquema de funcionamiento de la cámara de Ricordi.

muestra el esquema de funcionamiento de la cámara de Ricordi tradicional. Una bomba hace recircular el líquido, éste se calienta al pasar por un serpentín sumergido en un baño termostatizado. Para alcanzar 37 °C en la cámara el baño debe estar a unos 41 °C, de forma que el material en digestión oscila permanentemente entre 37 °C al pasar por la cámara y 41 °C al pasar por el serpentín. Obviamente, si se para el flujo de líquido la temperatura cae rápidamente en la cámara. Sin embargo, en ocasiones es necesario detener o al menos enlentecer el flujo de líquido en el circuito porque de lo contrario se puede obturar el filtro que retiene dentro de la cámara los restos que son demasiado grandes para atravesarlo. Se entra así en el dilema de mantener el flujo para mantener la temperatura, con el riesgo de bloquear la cámara, o disminuir el flujo para evitar el bloqueo del filtro, con lo cual cae la temperatura. Este problema se ha resuelto en el laboratorio de islotes de Málaga fabricando una cámara en la que el control de la temperatura y la velocidad de flujo de líquido se han separado. La cámara dispone de una camisa por la que se hace pasar agua a la temperatura deseada. Esto mantiene la temperatura en el interior de la cámara independientemente de la velocidad del flujo en el circuito. La Figura 23 muestra ambas cámaras.

- Una bomba de perfusión.

Fase de dilución

La finalidad de esta fase es arrastrar de la cámara de Ricordi el material digerido. Esto se realiza pasando 8-10 litros de medio de cultivo por la cámara.



Fig. 23. Cámaras del laboratorio de islotes de Málaga.

El medio de cultivo, con los restos de tejido exocrino y los islotes se va recogiendo en tubos de 250 ml a los que previamente se ha adicionado un volumen variable de albúmina humana con el fin de inactivar la enzima sobrante. El proceso se realiza a 4 °C. En total se usan unos 40-50 tubos de 250 ml que han de ser centrifugados a 4 °C. En las sucesivas centrifugaciones se va agrupando el *pellet* de islotes y exocrino hasta tenerlo todo al final en un solo tubo. Este *pellet* final puede variar entre 20 y 60 ml. Este proceso puede durar una hora y requiere el concurso de cuatro o cinco personas. Es el más laborioso de todo el aislamiento y donde hay más peligro de contaminación porque el material entra y sale de las cabinas en varias ocasiones.

Material específico para esta fase:

- Bomba de perfusión.
- Centrifugas refrigeradas para tubos de 250 ml (mínimo dos).



Fig. 24. Gradilla diseñada en Málaga.

- Gradilla termostatzada. Se trata de una gradilla hecha en acero inoxidable o aluminio con capacidad para 15 tubos que se mantiene fría haciendo pasar por ella una corriente de agua a 4 °C. El agua no entra en contacto con los tubos. Esta gradilla se puede adquirir en Edmonton. La Figura 24 muestra la gradilla diseñada en Málaga y fabricada por una empresa de Zaragoza.

Esta fase ha sido totalmente automatizada mediante un equipo diseñado en Málaga. Solamente se consume un tubo de 250 ml, no se usan ni las centrífugas ni la gradilla mencionadas arriba. Todo el proceso lo pueden hacer dos personas.

La Figura 25 muestra este equipo. En la fotografía no se muestra un dispositivo añadido recientemente mediante el cual se agrega la albúmina a la concentración y temperatura deseadas.

Fase de purificación

Tiene por objeto separar los islotes de los restos de tejido exocrino. Se realiza en gradiente de densidad de Ficoll. Éste es el paso menos agraciado de todo el proceso de aislamiento. Raramente se consigue un rendimiento superior al 40-50% de islotes.

Material específico para esta fase:

- Bomba de perfusión.
- Agitador magnético con una placa de metacrilato manufacturada que sirve de soporte a lo siguiente.
- Equipo de dos vasos interconectados para realización del gradiente de Ficoll.
- Procesadora de células Cobe, distribuida por Gambro.



Fig. 25. Gravilla diseñada en Málaga

Dos empresas de Málaga fabrican la placa de metacrilato y los vasos de vidrio interconectados.

Una empresa de Zaragoza fabrica un equipo para refrigerar la Cobe mediante chorro de CO₂ líquido, según diseño realizado en Málaga. Alternativamente, se puede trabajar introduciendo la Cobe en una cámara fría.

Fase de cultivo de islotes

Tiene por objeto estabilizar los islotes obtenidos durante 24-72 horas. Cultivos más largos son posibles.

Equipamiento específico para esta fase:

- Dos incubadores con control de temperatura, CO₂ y humedad.

2.2. Recursos humanos

Este apartado refleja solamente los recursos humanos necesarios para acometer el aislamiento de islotes en el laboratorio y los controles de calidad que se realizan a los islotes aislados como paso previo a su validación para uso clínico. No contempla, por tanto, los recursos humanos necesarios para realizar otras labores fuera del laboratorio de aislamiento ni los recursos humanos necesarios para llevar a cabo investigación básica con islotes.

Consideraciones generales sobre los recursos humanos

Todo el personal involucrado en el aislamiento de islotes para trasplantes debe tener formación específica para esta misión, desde el personal de limpieza hasta los titulados superiores. El equipo debe hacer un esfuerzo para implementar buenas prácticas de limpieza y esterilización y ejercicios periódicos para revisar que tales prácticas no decaen con el tiempo. No se debe olvidar que en el laboratorio de islotes se prepara un producto humano para

inyectarlo por vía venosa a un paciente que además va a ser inmunosuprimido. Estrictamente hablando los controles deben ser idénticos a los que lleva a cabo la industria farmacéutica en la elaboración de preparados de uso hospitalario. Las buenas prácticas no se improvisan, más bien son el resultado de una actitud permanente de alerta. Los protocolos de buena práctica estéril deben ser conocidos por todos y estar plasmados en papel de forma individualizada para cada persona relacionada con el aislamiento de islotes.

Por tanto, el laboratorio debe elaborar un manual para los empleados de la limpieza, otro para el personal auxiliar y otro para los titulados superiores y medios, en los que queden recogidas sus funciones, productos a usar, concentraciones, tiempo de actuación, etc.

Recursos humanos necesarios en la fase previa al aislamiento

Un titulado superior o medio acudirá al laboratorio 2-3 horas antes de iniciarse el aislamiento para llevar a cabo las siguientes funciones:

- a) Inmersión del páncreas en perfluorocarbono oxigenado.
- b) Esterilización de las cabinas con *spray* de alcohol diluido u otro medio.
Secado del producto sobrante.
Nuevo *spray* y dejar secar sin conectar los ventiladores.
- c) Montaje de los siguientes equipos y circuitos:
 - Batea de canulación con su circuito de agua fría.
 - Cámara de perfusión con su circuito de agua fría.
 - Cámara de digestión con su circuito de agua caliente.

ESQUEMA GENERAL DEL USO DE RECURSOS HUMANOS

Antes de iniciar el aislamiento	Durante el aislamiento	Después del aislamiento	
		Laboratorio auxiliar	Laboratorio de islotes
1 persona (Titulado superior o medio, biólogo, ATS, TEL)	4 personas (2 titulados superiores, 2 medios)	1 persona (Titulado superior o medio)	2 personas (Limpiadora y auxiliar)
2 horas	8 horas	2 días, <i>part time</i>	2 horas
Esterilización de cabinas. Montaje de equipos estériles en las cabinas. Atemperación de equipos. Preparación de reactivos.	Limpieza y canulación del páncreas, perfusión, digestión, dilución y purificación de los islotes.	Controles de calidad: Cultivo, secreción de insulina, test de endotoxinas, morfología, viabilidad, etc.	Limpiadora: Limpieza y esterilización de suelos, paredes y equipos fijos. Auxiliar: Lavado de todos los equipos móviles usados en el aislamiento, secado, empaquetado y envío a estéril.

- Gradilla termostatzada con su circuito de agua fría.
 - Vasos para la realización del gradiente de Ficoll.
 - Centrífugas, atemperadas a 4 °C
 - Baño maría, atemperado a 38-40 °C
 - Baño frío, atemperado a 4 °C.
- d)** Preparación de todos los reactivos y medios de cultivo a usar en el aislamiento.
- Solución de perfusión.
 - Solución de digestión.
 - Solución de dilución.
 - Soluciones de Ficoll.

- Solución de Dithizona.
- Albúmina humana.
- Control del pH a todas las soluciones.
- Etc.

Recursos humanos necesarios durante el aislamiento

- a) Limpieza y canulación del páncreas.** Son necesarias tres personas. Una para realizar la limpieza y canulación, otra de ayudante en la cabina y una tercera de apoyo para acercar fungibles y no fungibles.
- b) Perfusión.** Son necesarias tres personas. Una para realizar todas las conexiones de la cámara de perfusión, otra para controlar las bombas de perfusión y otra de apoyo.
- c) Digestión.** Son necesarias cuatro personas. Una para agitar la cámara de digestión. Otra para manejar los circuitos, una tercera para tomar las muestras de seguimiento de la digestión y la cuarta para hacer las lecturas al microscopio de las muestras seriadas de seguimiento de la digestión.
- d) Dilución.** Durante esta fase se pasan por la cámara de digestión 8-10 litros de medio de cultivo que se van recogiendo en tubos de 250 ml. Estos tubos se centrifugan en lotes de cuatro y los *pellets* se van agrupando hasta unificarlos en un solo tubo. Todo el proceso se lleva a cabo a 4 °C. Se realizan por tanto múltiples centrifugaciones y salida del material desde la cámara a las centrifugas, con riesgo de contaminación de la suspensión de islotes. Esta fase requiere de un mínimo de cuatro operadores bien entrenados. Uno para agitar la cámara de digestión, otro para recoger las fracciones, el tercero para llevar los tubos a las centrifugas y el cuarto para eliminar los sobrenadantes y recombinar los *pellets*.

Con el equipo automático desarrollado en el hospital de Málaga esta fase la pueden realizar dos operadores o incluso uno solo si antes de iniciar la dilución se introducen todos los medios en la cabina de flujo.

- e) *Purificación.* Los islotes se separan del tejido exocrino por centrifugación en un gradiente de densidad usando la procesadora de células Cobe. Durante esta fase son necesarios tres operadores. Uno para realizar el gradiente de densidad, otro para manejar la procesadora de células y un tercero de apoyo.

Recursos humanos necesarios después del aislamiento

Controles de calidad

- Cultivo.
- Secreción de insulina.
- Test de endotoxinas.
- Valoración de los aspectos morfológicos de los islotes.
- Valoración de la viabilidad de los islotes.
- Etc.

Esta fase dura 24-48 horas y será realizada por una o varias personas *part time*.

Acondicionamiento del laboratorio y los equipos para el próximo aislamiento

Personal de limpieza

Limpieza y esterilización de suelos, paredes y equipos fijos.

Auxiliar

Lavado de todos los equipos móviles usados en el aislamiento, secado, empaquetado y envío a estéril.

3. Áreas de soporte

3.1. Microbiología

Los ensayos de esterilidad y presencia de contaminantes en muestras de medios y soluciones en contacto directo con islotes pancreáticos humanos son fundamentales para asegurar que los microorganismos, los cuales podrían ser muy dañinos para el receptor, no son infundidos inadvertidamente en el receptor durante el proceso de trasplante.

Se realizará inoculación de un duplicado de cada una de las muestras en caldo tioglicolato para la realización de control interno microbiológico. Estas muestras serán incubadas en condiciones de crecimiento microbiológico durante al menos cinco días y cualquier cambio en la coloración o turbidez del medio será debidamente documentada e informada de inmediato al Servicio de Microbiología de soporte para la identificación del contaminante.

Nomenclatura de las muestras a analizar

- S1: muestra de la solución de transporte (UW o similar).
- S2: muestra de medio de cultivo con islotes resuspendidos antes de repartir en *flask* y cultivar.
- S3: muestra de medio de cultivo tras 24-48 horas de cultivo.
- S4: muestra de islotes en cultivo tras 24-48 horas en cultivo.
- S5: muestra de medio de trasplante justo antes del trasplante.

- S6: muestra de medio de trasplante justo antes del trasplante para tinción Gram.

La recogida de muestras, su tratamiento y las pruebas de laboratorio se realizarán siguiendo los procedimientos operativos estándar.

Muestra S1: indicativa del proceso de extracción quirúrgica, transporte y mantenimiento hasta el comienzo del aislamiento.

- Tipo de muestra: solución de transporte (UW o similar).
- Ensayo a realizar/volumen necesario/recipientel/almacenamiento:
 - Aerobios/0,5-1 ml/tubo microcentrífuga/refrigeración.
 - Anaerobios/0,5-1 ml/sistema de cultivo BBL/refrigeración.
 - Cultivo de hongos/0,5-1 ml/tubo microcentrífuga/refrigeración.

Muestra S2: indicativa del proceso de aislamiento.

- Tipo de muestra: muestra de medio de cultivo con islotes resuspendidos antes de repartir en *flask* y cultivar.
- Ensayo a realizar/volumen necesario/recipientel/almacenamiento:
 - Aerobios/0,5-1 ml/tubo microcentrífuga/refrigeración
 - Anaerobios/0,5-1 ml/sistema de cultivo BBL/refrigeración.
 - Cultivo de hongos/0,5-1 ml/tubo microcentrífuga/refrigeración.
 - Endotoxinas/5 ml/3 tubos microcentrífuga/congelado.

Muestra S3: indicativa de la manipulación y control del cultivo de islotes pretrasplante.

- Tipo de muestra: muestra de medio de cultivo tras 24-48 horas de cultivo.
- Ensayo a realizar/volumen necesario/recipiente/almacenamiento:
 - Aerobios/0,5-1 ml/tubo microcentrífuga/refrigeración.
 - Anaerobios/0,5-1 ml/sistema de cultivo BBL/refrigeración.
 - Cultivo de hongos/0,5-1 ml/tubo microcentrífuga/refrigeración.
 - Endotoxinas/5 ml/3 tubos microcentrífuga/congelado.

Muestra S4: indicativa de la manipulación y control del cultivo de islotes pretrasplante.

- Tipo de muestra: muestra de islotes tras 24-48 horas de cultivo.
- Ensayo a realizar/volumen necesario/recipiente/almacenamiento:
 - Micoplasmas/0,5-1 ml/M4 medio incluido/refrigeración.

Muestra S5: indicativa de la preparación y manipulación del medio de trasplante.

- Tipo de muestra: muestra de medio de trasplante justo antes del trasplante.
- Ensayo a realizar/volumen necesario/recipiente/almacenamiento:
 - Aerobios/0,5-1 ml/tubo microcentrífuga/refrigeración.
 - Anaerobios/0,5-1 ml/sistema de cultivo BBL/refrigeración.

- Cultivo de hongos/0,5-1 ml/tubo microcentrífuga/refrigeración.
- Endotoxinas/5 ml/3 tubos microcentrífuga/congelado.

3.2. Esterilización

Los procesos de esterilización de todo el material y reactivos del laboratorio de aislamiento de islotes pancreáticos, dentro y fuera del área estéril, y en contacto directo o no con el producto final del procesamiento son indispensables como norma de buena práctica.

El área de soporte de esterilización designada estará encargada de la entrega de contenedores adecuados, basados en su propio sistema de trabajo, para el transporte y almacenaje del material a esterilizar perteneciente al laboratorio de trasplante de islotes pancreáticos. Se requerirá un registro estricto de esterilización que permita una correcta trazabilidad de todo el material esterilizado. Este registro debe incluir al menos:

- Entrada de materia.
- Sistema de esterilización.
- Tiempo de esterilización.
- En su caso lote de esterilización.
- Fecha de esterilización.
- Caducidad del material esterilizado.
- Cualquier otra información estimada como importante por parte del área de soporte de esterilización, por ejemplo, incidencias.
- Salida de material.

Sanitización de laboratorios

En el Laboratorio de Trasplante y Terapia Celular del Hospital Universitario Central de Asturias se diferencian tres áreas funcionales principales, cada una con un come-

tido y unos requisitos de limpieza específicos. Las directrices de limpieza a seguir vienen dadas por los propios procesos a realizar en cada una de estas áreas. La norma general aplicable para la limpieza del área o sala estéril del Laboratorio de Trasplante y Terapia Celular será la misma (o similar) que la que se desarrolle actualmente en la limpieza de quirófanos, siempre y cuando siga lo descrito en el apartado “Área estéril”.

Área de control de calidad/Área general de laboratorio. Se realizará limpieza y recogida de desechos diaria de la misma forma que la estipulada para el resto de laboratorios del complejo hospitalario.

Área preestéril. Se realizará limpieza diaria de suelos, lavabo y superficies (no paredes ni techos) utilizando productos especiales de limpieza y utensilios específicos para esa zona. Los productos a utilizar no se encuentran legislados pero sí su cometido: deben poseer un gran potencial frente a virus, hongos y bacterias. Además se recomienda que posean poder tuberculicida. Los compuestos que se ciñen en general a estas recomendaciones son, entre otros: derivados de fenilfenol y clorofenol, dióxido de cloruro, detergentes que contengan compuestos de amonio cuaternario, detergentes fenólicos, detergentes con glutaraldehído al 2%, etc. La recomendación es que se seleccionen tres limpiadores diferentes y se roten cíclicamente en periodos de 30 días (un mes). Se debe permitir un contacto mínimo entre el limpiador y la superficie a limpiar de al menos 10-15 minutos, retirar el exceso con material absorbente y dejar secar al aire.

La sanitización completa de este área (incluidos paredes y techos) se realizará siempre que se lleve a cabo una sanitización del área estéril y siguiendo sus mismos procedimientos.

Área estéril. El laboratorio estéril será sanitizado tras cada utilización. En caso de no ser utilizado se realizará su sanitizado cada 10 días. Los limpiadores a utilizar se corresponden con los utilizados en el área preestéril y se rotarán de la misma forma. Los utensilios utilizados serán específicos para este área y no podrán ser utilizados para el área preestéril ni para el área general de laboratorios. Se recomienda la utilización de vestimenta específica para la sanitización.

La limpieza comenzará por la superficie externa de todos los aparatos (excepto microscopio y pantalla) en los cuales se rociará con *spray* el limpiador y se dejará actuar mientras se sanitizan techos y paredes. El sanitizado de techos y paredes se realizará empapando material absorbente (esterilizado por autoclave u óxido de etileno) en el limpiador, y siempre de arriba abajo. Se debe permitir un contacto mínimo entre el limpiador y la superficie a limpiar de al menos 15-20 minutos, retirar el exceso con material absorbente esterilizado por autoclavado u óxido de etileno y dejar secar al aire. Transcurridos los tiempos de exposición al limpiador y tras retirar su exceso, aclarar todo empezando desde arriba con material absorbente en agua estéril (autoclavada). Para finalizar, realizar la sanitización del suelo de la misma forma y aclarar siempre hacia la puerta de salida.

VII. Conclusiones

- 1. Cada comunidad con equipo de trasplante de páncreas debe establecer sus propios criterios de priorización y devolución de riñones entre sus centros extractores y trasplantadores.**
- 2. El envío de receptores de una comunidad a otra debe pasar a través del coordinador autonómico de ambas comunidades autónomas.**
- 3. El trasplante de riñón-páncreas tendrá prioridad sobre riñón aislado en enfermos adultos.**
- 4. En caso de una cesión de riñón:**
 - Si es a comunidad de referencia: no devolución.**
 - Si no es comunidad de referencia: devolución.**
 - Si es comunidad trasplantadora: devolución.**

Siempre con riñón del mismo grupo y menos de 45 años, a través de la Organización Nacional

de Trasplantes (ONT), que informará de la necesidad de cumplimiento de los acuerdos en el momento de producirse la donación.

- 5. Por motivos de planificación, económicos y de calidad, es aconsejable una limitación de centros de procesamiento de islotes con una actividad mínima anual.**

Ello no es aplicable al implante de islotes, que podría efectuarse en los centros que decidiera cada comunidad autónoma, en colaboración con un determinado centro de procesamiento.

- 6. Con el fin de lograr un aprovechamiento máximo, se propone un centro de procesamiento por cada 8-10 millones de habitantes, salvo excepciones geográficas.**

Ello significaría 4-5 centros para la península + Canarias.

- 7. Se optimizará la derivación de páncreas para islotes siempre que se adecúe a los requisitos pactados y no se emplee para trasplante pancreático.**
- 8. Los criterios de distribución y priorización de páncreas-riñón, páncreas para TOS y páncreas para islotes se revisarán anualmente entre la ONT, los equipos de trasplante y las comunidades autónomas de acuerdo con los resultados del año anterior, de igual manera que con otros órganos sólidos.**
- 9. Se creará un registro español de trasplante de páncreas e islotes pancreáticos gestionado por la ONT en colaboración con los equipos de trasplante.**

VIII. Bibliografía

General

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
2. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-238.
3. Robertson RP. Islet transplantation as a treatment for diabetes. A work in progress. *N Engl J Med* 2004; 350: 694-705.
4. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI. Survival after pancreas transplantation in patient with diabetes and preserved kidney function. *JAMA* 2003; 290: 2817-2823.
5. Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC. Survival after pancreas transplantation. *Am J Transp* 2004; 4: 2018-2026.
6. Larson TS, Bohorquez H, Rea DJ, et al. Pancreas-after-kidney transplantation: an increasingly attractive alter-

- native to simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 838-843.
7. Stratta RJ. Simultaneous cadaveric pancreas and living donor kidney transplant: a logistic nightmare or a reasonable solution compared with PAK? *Curr Opin Org Transplant* 2003; 8: 179-185.
 8. *Transplant Newsletter-Council of Europe* (2003). Ed. by R. Matesanz & B. Miranda. Aula Médica, Madrid.
 9. *International Pancreas Transplant Registry (IPTR)*. Ed by B. J. Bland, Minneapolis, Minnesota - USA. <http://www.iptr.umn.edu>.
 10. Organización Nacional de Trasplantes. Página web: http://www.ont.es/esp/estadisticas/f_estadisticas.htm
 11. Committee of Experts on the Organisational Aspects of Co-operation in Organ Transplantation (SP-CTO): Islet of Langerhans Transplantation in Europe. Documento restringido en fase de preparación.

Trasplante vascularizado de páncreas

1. Gruessner RW, Barrou B, Jones J, et al. Donor impact on outcome of bladder-drained pancreas transplants. *Transplantation Proc* 1993; 25: 3114-3115.
2. Bonham CA, Kapur S, Dodson SF, et al. Potential use of marginal donors for pancreas transplantation. *Transplantation Proc* 1999; 31: 612-613.
3. Nghiem DD, Corry RJ. Effects of donor size on long-term function on simultaneous renal and pancreatic transplants from pediatric donors. *Transplant Proc* 1989; 21: 2841-2842.
4. Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E, et al. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: Univariate and multivariate operative and nonoperative risk factor analysis. *J Am Coll Surg* 1996; 182: 285-316.
5. Hesse UJ, Gores PF, Sutherland DE. Serum amylase and plasma glucose levels in pancreas cadaver donors:

- Correlation with functional status of the pancreatic graft. *Transplant Proc* 1989; 21: 2765-2766.
6. Gores PF, Gillingham KJ, Dunn DL, et al. Donor hyperglucemia as a minor and immunologic variables as a major risk factors for pancreas allograft loss in a multivariate analysis of a single institution experience. *Ann Surg* 1992; 215: 217-230.
 7. Gilibert R, Fernández-Cruz L, Real MI, et al. Treatment and outcome of pancreatic venous graft thrombosis after kidney-pancreas transplantation. *Br J Surg* 2002; 89: 355-360.
 8. Paraskevas S, Gruessner AC, Kandaswamy R, et al. Pancreas exchange: single procedure graft pancreatectomy and retransplant for early graft thrombosis. *Acta Chir Austriaca* 2001; 33(suppl 74): 2.

Trasplante de islotes pancreáticos

1. Street CN, Lakey JR, Shapiro AMJ, et al. Islet graft assessment in the Edmonton protocol. Implications for predicting long-term clinical outcome. *Diabetes* 2004; 53: 3107-3114.
2. Markmann JF, Deng S, Desai NM, et al. The use of non-heart-beating donors for isolated pancreatic islet transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 1423-1429.
3. Collaborative Islet Transplant Registry, July 2004; www.citregistry.org.
4. Kuroda Y, Kawamura T, Suzuki Y, et al. A new, simple method for cold storage of the pancreas using perfluorochemical. *Transplantation* 1988; 46: 457-460.
5. Hering BJ, Kandaswamy R, Harmon J V, et al. Transplantation of cultured islets from two-layer preserved pancreases in type I diabetes with anti-CD3 antibody. *Am J Transplant* 2004; 4: 390-401.
6. Frank A, Deng S, Huang Z, et al. Transplantation for type I diabetes. Comparison of vascularized whole-

- organ pancreas with isolated pancreatic islets. *Ann Surg* 2004; 240: 631-643.
7. Sutherland DER. Beta-cell replacement by transplantation in diabetes mellitus: which patients at what risk, which way (when pancreas, when islets), and how to allocate deceased donor pancreases. *Curr Opin Org Transplant* 2005; 10: 147-149.
 8. Vives M, Sarri Y, Conget I, et al. Human islet function after automatic isolation and bovine serum albumin gradient purification. *Transplantation* 1992; 53: 2443-2445.
 9. Conget I, Fernández-Álvarez J, Sarri Y, et al. Human pancreatic islet function at the onset of type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 358-360.
 10. Conget I, Sarri Y, Novials A, et al. Functional properties of isolated human pancreatic islets. Beneficial effects of culture and exposure to high glucose concentrations. *Diabète et Metabolisme* 1994; 20: 99-107.
 11. Novials A, Gasa R, Fernández-Álvarez J, et al. IAPP and Insulin regulation in human pancreatic islets. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1998; 426: 363-373.

IX. Sumario ejecutivo

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una de las causas más importantes de morbilidad y discapacidad en la sociedad moderna, responsable de un porcentaje importante del gasto sanitario, con 190 millones de diabéticos en el mundo, causa de 3,2 millones de muertes al año; en España afecta a unos dos millones de personas, entre el 5% y el 6% de la población, consumiendo entre un 6,3% y el 7,4% del gasto sanitario español (entre 2.400 y 2.675 millones de euros).

El trasplante de páncreas se ha consolidado como la mejor opción terapéutica en algunos diabéticos seleccionados, pudiendo revertir o deteniendo la progresión de las complicaciones de la enfermedad.

El número anual de trasplantes de páncreas en el mundo viene a ser de unos 1.800, la mitad de ellos en Estados Unidos, con una tasa de 2,9 pmp, frente a 1,7 pmp de España a pesar de disponer de casi un 50% más de donantes en relación con la población.

Las supervivencias funcionales del injerto registradas en el IPTR de alrededor del 70% a los 5 años, son superiores a las de otros órganos sólidos y se han incremen-

tado en todas las modalidades posibles (páncreas-riñón simultáneo, riñón seguido de páncreas o páncreas aislado).

El trasplante de islotes pancreáticos, a raíz de los protocolos de inmunosupresión sin esteroides, empieza a considerarse una alternativa real, aunque todavía en fase de ensayo clínico.

Hay doce hospitales que en España han hecho en algún momento trasplante de páncreas, aunque actualmente sólo están activos diez. Por otra parte, respecto al trasplante de islotes pancreáticos, ya se están procesando páncreas con fines de investigación y eventual implante futuro en al menos siete ciudades españolas (y en alguna en más de un centro) con intereses locales incipientes en algunas más.

Con el objeto de consensuar y coordinar las actuaciones y conseguir un mejor aprovechamiento de los órganos, frente a la demanda previsiblemente creciente, desde la Organización Nacional de Trasplantes hemos querido abrir un proceso de información y reflexión con todos los agentes implicados en el tema, recopilando toda la información disponible, para crear después un grupo de trabajo multidisciplinar que ha elaborado el presente documento donde se abordan los criterios de indicación de una y otra terapéutica, criterios de priorización, de distribución de órganos, de desplazamiento de equipos, de extracción de páncreas para trasplante o para islotes, criterios de planificación de centros de islotes, y otra serie de aspectos que al grupo le ha parecido pertinente contemplar.

2. SELECCIÓN DEL DONANTE

Los criterios generales de selección del donante, las contraindicaciones y los factores de riesgo son más estrictos que en el trasplante renal. La técnica quirúrgica es compleja y la morbimortalidad es mayor que en el trasplante renal y por ello las condiciones exigidas son más rigurosas.

Características	Ideales	Valorar
Edad	> 10 y < 45 (50) años	> 45 hasta 70 años según destino del órgano y valoración en la extracción, así como causa de muerte (*)
Peso	Mínimo 30 kg	Hasta 150% del peso ideal
Obesidad - IMC	< 27,5 kg/m ²	Hasta 30 kg/m ²
Tiempo de isquemia previsto	< 16 horas	Hasta 30 horas con Wisconsin
Tiempo de isquemia fría TIP	< 8 horas	Hasta 30 horas con Wisconsin
Enfermedad infecciosa o transmisible	VIH(-), y VHB y VHC como en otros órganos no hígado. La bacteriemia tratada eficazmente (germen conocido y sensibles a la antibioterapia) durante > 48 horas no contraindica la donación	
Descartar: Trauma pancreático Pancreatitis aguda y crónica Edema pancreático que no responda a la infusión de albúmina y manitol	Ecografía, TAC, RNM Niveles de amilasa y lipasa séricas superiores a 2 veces límite superior de la normalidad mantenidos	
Descartar: Cirugía pancreática Esplenectomía Etilismo o drogadicción reciente Diabetes Enfermedad maligna Arteriosclerosis severa	Valorar la historia clínica	
Estancia prolongada en UCI	Valorar individualmente	
Descartar daño orgánico establecido (otros órganos: hígado, riñón)	Por hipotensión prolongada, hipoxemia severa o parada cardíaca > 30 minutos. Valorar drogas vasoactivas: dosis y tiempo de administración	

(*) Para trasplante de páncreas o aislamiento de islotes para trasplante de islotes pancreáticos.

3. EXTRACCIÓN, PRESERVACIÓN DEL ÓRGANO

Cuando sea posible, y la experiencia del equipo extractor ofrezca garantía de éxito, deberá intentarse la extracción de intestino junto al páncreas, generalmente tras extracción en bloque y separación mediante cirugía de banco que permita individualizar la vascularización de cada órgano sin comprometer la del otro.

Por otra parte, la rapidez y cuidado en la extracción de los órganos abdominales deben asegurar la estabilidad hemodinámica del donante para la extracción de los órganos torácicos. Es por ello que se recomienda que las extracciones de hígado, páncreas y, eventualmente, intestino las lleven a cabo el mismo equipo, siempre que el equipo tenga experiencia en la extracción de ambos órganos.

El páncreas se extrae con un segmento de duodeno y éste es más sensible al daño por isquemia; al ser un órgano de baja presión comparándolo con otros órganos, se puede lesionar por la presión de perfusión; por esto no se recomienda el uso de máquinas pulsátiles de conservación. Debe usarse la preservación en frío.

El empleo de la solución de Wisconsin ha mejorado los resultados del trasplante de páncreas, y el sistema de doble capa, hoy universal para el trasplante de islotes pancreáticos, se ha mostrado como un método prometededor en el trasplante de páncreas quirúrgico, aunque la experiencia es limitada.

4. SELECCIÓN DEL RECEPTOR

Indicaciones

Trasplante de riñón-páncreas (SPK)

Enfermos con insuficiencia renal crónica por diabetes mellits tipo 1 (péptido C < 0,5 ng/ml) y pacientes con diabetes tipo 2 analizados individualmente.

Criterios del receptor	Ideales	Valorar
Edad	< 50 años	< 18 y > 50
Aclaramiento de creatinina para:		
SPK	< 30 ml/min	
PAK	> 40 ml/min	
Péptido C	< 0,5 ng/ml	DM tipo 2
Patología asociada a descartar	Vasculopatía y/o coronariopatía severas no corregibles Neuropatía motora o autonómica incapacitante	Fumador activo Obesidad IMC \geq 30 Serología VHC o VHB

Trasplante de páncreas después de riñón (PAK)

El PAK debe ofrecerse a los pacientes trasplantados renales con diabetes tipo I, que cumplan los mismos criterios que para el SPK y que además mantengan un mal control de su diabetes.

Trasplante de páncreas aislado (PTA)

Se reserva para pacientes diabéticos tipo I sin insuficiencia renal. Se requiere un aclaramiento de creatinina mayor de 60 ml/min y una proteinuria menor de 2 g/24 horas.

Trasplante de islotes pancreáticos

El trasplante de islotes pancreáticos debe considerarse un tratamiento experimental, debiendo realizarse siguiendo las normas vigentes sobre ensayos clínicos, y ofrecerse a pacientes que cumpliendo los criterios de inclusión no

REQUISITOS DEL RECEPTOR DE ISLOTES PANCREÁTICOS

Edad	> 18 y < 65 años
Péptido C	< 0,5 ng/ml
Aclaramiento de creatinina	> 70 ml/min
IMC	< 28 kg/m ²
HbA1c	< 12%
Necesidades de insulina	< 0,7 U/kg/día
Patología asociada a descartar	Hepatopatía, trombofilia

sean candidatos, o no den autorización, a la cirugía propia de un trasplante vascularizado de páncreas (TVP).

Como autotrasplante en casos de pancreatectomía de causa no tumoral.

Como alotrasplante en pacientes con diabetes mellitus tipo I con IRCT y trasplante renal previo, trasplante simultáneo de riñón e islotes pancreáticos, diabetes mellitus tipo I de más de 5 años de evolución, sin insuficiencia renal con episodios recurrentes de cetoacidosis o con episodios recurrentes de hipoglucemia y enfermos sometidos a un trasplante combinado de riñón-páncreas que han perdido el injerto pancreático.

5. ASPECTOS ORGANIZATIVOS Y DE PLANIFICACIÓN: DISTRIBUCIÓN DE ÓRGANOS Y CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN

El orden de priorización de los órganos debe ser:

- Receptores de SPK.
- Receptores SPK o PAK, analizados de manera individualizada.

- Receptores de islotes.

Cada comunidad con equipo de trasplante debe establecer sus propios mecanismos de priorización.

El envío de receptores de una comunidad a otra debe pasar a través del coordinador autonómico.

El riñón-páncreas tendrá prioridad sobre riñón aislado en enfermos adultos.

En caso de una cesión de riñón:

- Si es a comunidad de referencia: no devolución.
- Si no es comunidad de referencia: devolución.
- Si es comunidad trasplantadora: devolución.

Siempre con riñón del mismo grupo y < 45 años, a través de la ONT.

Con respecto al trasplante de islotes pancreáticos:

Por motivos de planificación, económicos y de calidad, es aconsejable una limitación de centros de procesamiento de islotes con una actividad mínima anual.

Ello no es aplicable al implante de islotes, decisión de cada comunidad autónoma, en colaboración con un determinado centro de procesamiento.

Con el fin de lograr un aprovechamiento máximo, se propone un centro de procesamiento por cada 8-10 millones de habitantes, salvo excepciones geográficas.

Ello significaría 4-5 centros para la península + Canarias.

Se optimizará la derivación de páncreas para islotes siempre que se adecúe a los requisitos pactados y no se emplee para trasplante pancreático.

En aras a conseguir una mayor transparencia y dar respuesta a las necesidades de información de la sociedad y de todos los profesionales implicados en la planificación, el tratamiento y la evaluación de la atención de los enfermos que precisan o han sido sometidos a un

trasplante de páncreas (TVP o TIP), se propone la creación de un Registro Español de Trasplantes de Páncreas.

6. LABORATORIO E INVESTIGACIÓN

Dada la consideración de *medicamento* o *medicamento en investigación* al producto final del proceso de aislamiento de islotes pancreáticos de donante cadáver, éstos como tal deben cumplir los principios y directrices de las prácticas de correcta fabricación de medicamentos de uso humano y medicamentos en investigación de uso humano estipuladas en la *Directiva 2003/94/CE de la Comisión Europea* (8 de octubre del 2003). Estas directrices no citan específicamente la localización de las instalaciones destinadas a la fabricación, manipulación, almacenaje o cualquier otro proceso implicado en la consecución del medicamento como tal, sino que apuntan hacia una correcta localización en función de las operaciones a realizar para su consecución. En este sentido, la localización física de las instalaciones destinadas al aislamiento de islotes pancreáticos con fines terapéuticos debería permitir la correcta realización de todos los procedimientos establecidos para su obtención.

La utilización de una preparación de islotes pancreáticos para trasplante alogénico supone la realización de todos los procesos de aislamiento dentro de un recinto con un ambiente estéril controlado. En este sentido, la localización de las instalaciones debería ser compatible con la existencia de una sala/área blanca (estéril), que cumpla la normativa estipulada en cuanto a calidades ambientales, superficies y controles descrita en ISO 14644-1, -2, -3 y -4.

Es aconsejable que el laboratorio estéril y sus anexos se localicen en una zona anexa a las instalaciones hospitalarias para evitar la contaminación cruzada proveniente de zonas no controladas del recinto hospitalario.

Se aconseja que el tamaño del laboratorio junto con sus anexos no sea inferior a 40 m², tamaño mínimo estimado para todos los espacios requeridos en base a los procedimientos operativos a realizar. La distribución de los espacios únicamente permitirá un flujo de personal y de material de forma unidireccional.

Todo el personal involucrado en el aislamiento de islotes para trasplantes debe tener formación específica. El equipo debe implementar buenas prácticas de limpieza y esterilización. No se debe olvidar que en el laboratorio de islotes se prepara un producto humano para inyectarlo por vía venosa a un paciente que además va a ser inmunosuprimido. Estrictamente hablando los controles deben ser idénticos a los que lleva a cabo la industria farmacéutica en la elaboración de preparados de uso hospitalario. Los protocolos de buena práctica estéril deben ser conocidos por todos y estar plasmados en papel de forma individualizada para cada persona relacionada con el aislamiento de islotes.

