



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Estudio sobre las complicaciones quirúrgicas derivadas del trasplante de páncreas en el Hospital Clínic de Barcelona

Gabriel Cárdenas Rivera

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA



**ESTUDIO SOBRE LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS DERIVADAS DEL TRASPLANTE
DE PÁNCREAS EN EL HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA**

Memoria de tesis doctoral presentada por **Gabriel Cárdenas Rivera** para optar al grado
de doctor por la Universidad de Barcelona

Dirigida por el **Prof. Dr. Josep Fuster Obregón**,
Catedrático de Cirugía de la Universidad de Barcelona
Dirigida y tutorizada por la **Dra. Joana Ferrer Fàbrega**,
Profesora asociada de la Universidad de Barcelona

Servicio de Cirugía General y Digestiva
Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas
Hospital Clínic de Barcelona

Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional.
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona.

Junio 2024

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, Vero, y a mi padre, Jorge

FINANCIACIÓN

Las ilustraciones del artículo titulado *Validation of the Back-table Graft Arterial Anastomosis between the Splenic Artery and Superior Mesenteric Artery: Arterial Complications after a 21-year Single-center Experience of Pancreas Transplantation* y los costes de las mismas por su publicación en color fueron contribución de la Beca de la asociación *Llavaneres contra el càncer* (IP004500, Prof. Dr. Josep Fuster Obregón).

ÍNDICE

I.	PORTADA	1
II.	DOCUMENTACIÓN FIRMADA	2
III.	AGRADECIMIENTOS	5
IV.	FINANCIACIÓN	6
V.	ÍNDICE	7
VI.	ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	9
VII.	ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS	10
VIII.	RESUMEN DE LA TESIS	11
IX.	INTRODUCCIÓN	
	1. Epidemiología e importancia del trasplante de páncreas	15
	2. Características del donante y tipos de donación	17
	3. Indicaciones del trasplante de páncreas	21
	4. Tipos de trasplante de páncreas	24
	5. Técnica de extracción y preparación del injerto pancreático	25
	6. Métodos de preservación del órgano	26
	7. Cirugía en el receptor de trasplante de páncreas	28
	8. Profilaxis antibiótica, antitrombótica e inmunosupresión en el trasplante	29
	9. Complicaciones quirúrgicas del trasplante de páncreas	30
	9.1 Complicaciones vasculares	
	9.2 Complicaciones intestinales	
	9.3 Pancreatitis del injerto	
	9.4 Fístula pancreática	
	9.5 Infecciones abdominales	
	9.6 Rechazo del injerto	
	9.7 Factores de riesgo	

10. Supervivencia y calidad de vida	36
10.1 Supervivencia del paciente	
10.2 Supervivencia del injerto	
10.3 Calidad de Vida	
X. HIPÓTESIS	40
XI. OBJETIVOS	41
XII. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS (COMPENDIO DE PUBLICACIONES)	
1. <i>Early intestinal complications following pancreas transplantation: lessons learned from over 300 cases - a retrospective single-center study.</i>	42
2. <i>Current Trends in Organ Preservation Solutions for Pancreas Transplantation: A Single-Center Retrospective Study.</i>	43
3. <i>Validation of the Back-table Graft Arterial Anastomosis between the Splenic Artery and Superior Mesenteric Artery: Arterial Complications after a 21-year Single-center Experience of Pancreas Transplantation.</i>	44
XIII. DISCUSIÓN	45
XIV. CONCLUSIONES	59
XV. BIBLIOGRAFÍA	60

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACV	Accidente cerebrovascular
AMS	Arteria mesentérica superior
ASMA	Anastomosis arterial espleno-mesentérica
DAC	Donante/donación en asistolia controlada
CS	Celsior
DM	Diabetes mellitus
DMT1	Diabetes mellitus tipo 1
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
ERET	Enfermedad renal en etapa terminal
HEA	Hidroxietil-almidón
HTK	Histidina-Triptofano-Cetoglutarato
IMC	Índice de masa corporal
IGL-1	Instituto Georges López 1
ISGPS	<i>International Study Group for Pancreatic Surgery</i>
ONT	Organización Nacional de Trasplantes
OPTN	<i>Organ Procurement and Transplantation Network</i>
pDRI	<i>Pancreas Donor Risk Index</i>
pmp	Por millón de población
P-PASS	<i>Pre-procurement Pancreas Allocation Suitability Score</i>
PAK	Páncreas después de riñón
PAN	Perfusión abdominal normotérmica
SPK	Trasplante simultáneo páncreas-riñón
SV	Supervivencia
PEG35	Polietilenglicol de 35 kDa
PTA	Trasplante aislado de páncreas
ReTxP	Retrasplante de páncreas
TxP	Trasplante de páncreas
UW	Universidad de Wisconsin
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VHB	Virus de hepatitis B
VHC	Virus de hepatitis C

TESIS EN FORMATO DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES

La tesis consta de **4 objetivos** y **3 artículos**:

1. Ferrer-Fàbrega J, Cano-Vargas B, Ventura-Aguilar P, **Cárdenas G**, García-Criado Á, López-Boado MA, Rull R, García R, Cuatrecasas M, Esmatjes E, Diekmann F, Fondevila C, Ricart MJ, Fernández-Cruz L, Fuster J, García-Valdecasas JC. *Early intestinal complications following pancreas transplantation: lessons learned from over 300 cases - a retrospective single-center study*. Transpl Int. 2021 Jan;34(1):139-152. doi: 10.1111/tri.13775. Epub 2020 Nov 10.

Factor de impacto (SJR, 2021): 3.8

Cuartil (SJR, 2021): Q1

2. Ferrer-Fàbrega J, Folch-Puy E, Lozano JJ, Ventura-Aguilar P, **Cárdenas G**, Paredes D, García-Criado Á, Bombí JA, García-Pérez R, López-Boado MÁ, Rull R, Esmatjes E, Ricart MJ, Diekmann F, Fondevila C, Fernández-Cruz L, Fuster J, García-Valdecasas JC. *Current Trends in Organ Preservation Solutions for Pancreas Transplantation: A Single-Center Retrospective Study*. Transpl Int. 2022 Mar 28;35:10419. doi: 10.3389/ti.2022.10419.

Factor de impacto (SJR, 2022): 3.1

Cuartil (SJR, 2022): Q2

3. Ferrer-Fàbrega J*, **Cárdenas G***, Sapena V, García-Criado Á, Barrufet M, Pérez C, García-Pérez R, Rull R, López-Boado MÁ, Folch-Puy E, Torroella A, Ventura-Aguilar P, Cofan F, Esmatjes E, Amor A, Diekmann F, Fernández-Cruz L, García-Valdecasas JC, Fuster J. *Validation of the Back-table Graft Arterial Anastomosis between the Splenic Artery and Superior Mesenteric Artery: Arterial Complications after a 21-year Single-center Experience of Pancreas Transplantation*. Ann Surg. 2023 Dec 25. doi: 10.1097/SLA.0000000000006188. Epub ahead of print.

***Comparten primer autor**

Factor de impacto (SJR, 2023): 10.1

Cuartil (SJR, 2023): Q1

RESUMEN

ESTUDIO SOBRE LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS DERIVADAS DEL TRASPLANTE DE PÁNCREAS EN EL HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Introducción.

El trasplante de páncreas (TxP) es un procedimiento quirúrgico complejo destinado a restaurar la normoglucemia y la independencia a la insulina exógena, principalmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, convirtiéndose en la opción terapéutica de elección para pacientes seleccionados. A pesar de grandes avances, el TxP presenta mayor tasa de complicaciones en comparación con otros trasplantes de órgano sólido. Después del rechazo del injerto, las complicaciones quirúrgicas son la causa más frecuente de pérdida del injerto, y dentro de éstas, las complicaciones vasculares y las intestinales contribuyen a más de la mitad de las complicaciones postoperatorias.

En términos de la reconstrucción arterial del injerto en el banco como técnica quirúrgica, el injerto ilíaco en Y es la más utilizada en todo el mundo. No obstante, existe otra reconstrucción mediante una anastomosis arterial esplenomesentérica (ASMA), descrita por primera vez en 1992 en el Hospital Clínic de Barcelona. Hasta la fecha, las implicaciones y resultados de estas técnicas son escasos en la literatura.

Otro de los factores clave para entender la morbilidad del TxP es el tipo de solución de preservación. Una preservación adecuada del injerto en la extracción y hasta el implante es esencial para garantizar una función óptima en el receptor. Sin embargo, hasta la fecha no existe consenso sobre los beneficios o riesgos de utilizar una solución sobre otra en este contexto.

Hipótesis.

El tipo de solución de preservación y la técnica quirúrgica utilizadas en el TxP juegan un papel importante en la presencia de potenciales complicaciones quirúrgicas.

Objetivos.

General:

Evaluar la influencia de la técnica quirúrgica y el tipo de solución de preservación utilizados en el TxP en el Hospital Clínic de Barcelona entre 1999 y 2019, en relación a las complicaciones quirúrgicas.

Específicos:

1. Determinar la relación entre las complicaciones quirúrgicas derivadas del drenaje entérico de la secreción exocrina en términos de pérdida del injerto, supervivencia del injerto y del paciente a largo plazo y su asociación con complicaciones vasculares postrasplante.
2. Evaluar el impacto de las soluciones de preservación en la función pancreática, complicaciones postoperatorias y supervivencia del injerto y del paciente a largo plazo.
3. Determinar el papel de la técnica de reconstrucción arterial mediante ASMA en términos de complicaciones vasculares, pérdida del injerto y supervivencia tanto del injerto como del paciente a largo plazo.

Métodos.

Se realizaron 3 estudios con carácter retrospectivo analizando datos de hasta 407 receptores de TxP. Las variables se describieron según los objetivos de cada estudio, enfocándose en los tipos de solución de preservación, la técnica quirúrgica, las complicaciones intestinales y vasculares, su manejo clínico y su relación con la supervivencia del injerto y del paciente.

Resultados.

Complicaciones intestinales tempranas tras el trasplante de páncreas: lecciones aprendidas de más de 300 casos - un estudio retrospectivo de un solo centro.

Veintitrés pacientes (6,8%) tuvieron complicaciones intestinales tempranas. La mediana de edad fue de 39 años (hombres: 65,2%). La mediana del tiempo de isquemia fría fue de 11 h [IQR: 9-12,4]. Las complicaciones intestinales fueron obstrucción intestinal (n = 7); íleo paralítico (n = 5); fístula intestinal sin dehiscencia anastomótica (n

= 3); injerto duodenal isquémico (n = 3); dehiscencia de duodenoyeyunostomía (n = 4); y dehiscencia anastomótica en yeyuno tras trasplantectomía del páncreas (n = 1). Dieciocho casos requirieron relaparotomía: adherenciólisis (n = 6); relaparotomía sin hallazgos (n = 1); trasplantectomía (n = 6); cierre primario de la fuga (n = 3); recolocación del injerto (n = 1) y resección intestinal (n = 1). De las complicaciones intestinales, 4 estuvieron asociadas a trombosis vascular, con dos pérdidas del injerto pancreático.

Tendencias actuales en las soluciones de preservación de órganos para el trasplante de páncreas: un estudio retrospectivo de un solo centro.

En el grupo de la Universidad de Wisconsin (UW) (n = 267) se produjo un fallo precoz del injerto que requirió una trasplantectomía en los 30 días posteriores al trasplante en un 7,5%, en el grupo de Celsior (CS) en un 10,8% (n = 83), en el grupo de Histidina-triptófano-cetoglutarato (HTK) en un 28,5% (n = 7) y en el grupo del Instituto Georges López-1 (IGL-1) en ninguno (n = 23). Las causas más frecuentes de fracasos técnicos incluyen: hemorragia abdominal (8,4%); pancreatitis del injerto (3,7%); colecciones (2,6%); complicaciones intestinales (6,6%); y trombosis vascular (20,5%). Aunque la solución IGL-1 proporcionó menores tasas de complicaciones quirúrgicas, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, la solución HTK se asoció a tasas elevadas de pancreatitis. La mejor supervivencia del injerto se consiguió a 1 año utilizando UW e IGL-1, y a 3 y 5 años utilizando IGL-1 ($p = 0,017$). No hubo diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes tras una mediana de seguimiento de 118,4 meses.

Validación de la anastomosis arterial del injerto en el banco entre la arteria esplénica y la arteria mesentérica superior: complicaciones arteriales tras 21 años de experiencia en un centro de trasplante de páncreas.

Se realizó ASMA en 376 casos (92,4%) y un injerto en Y en 31 (7,6%). Se diagnosticaron 34 complicaciones arteriales (8,3%). El grupo ASMA (n=30, 7,9%) comprendió 15 trombosis agudas, 4 estenosis, 1 pseudoaneurisma y 10 complicaciones arteriales crónicas diversas, mientras que el grupo del injerto en Y (n=4, 12,9%), 3 trombosis agudas y 1 fístula arterio-duodenal crónica. Se consiguió salvar el injerto en 16 pacientes (53,3%) del grupo ASMA y 2 (50%) del grupo injerto en Y. Tras una mediana

de seguimiento de 129,2 (IQR 25-75%, 77,2-182) meses, la supervivencia global del injerto y del paciente para toda la cohorte a 1, 5 y 10 años fue del 86,7%, 79,5% y 70,5%, y del 98,5%, 95,3% y 92,5%, respectivamente.

Conclusiones.

La técnica quirúrgica y el tipo de solución de preservación tienen implicaciones la aparición de complicaciones quirúrgicas y en la supervivencia del injerto y del paciente.

El drenaje entérico mediante la anastomosis duodeno-yeyunal latero-lateral es una técnica segura y factible que presenta un bajo riesgo de complicaciones no inmunológicas. Una detección temprana de una complicación vascular y el óptimo manejo postoperatorio es imprescindible para detectar de forma precoz una complicación intestinal, con influencia sobre el funcionamiento del injerto pancreático. El manejo endovascular debe considerarse como el primer tratamiento siempre que sea posible, ya que aumenta la posibilidad de un rescate del injerto.

La solución de preservación IGL-1 es segura y puede considerarse una alternativa al UW ya que tiene una tendencia hacia una mejor supervivencia del injerto y del paciente en receptores de TxP.

La ASMA se asocia a las frecuencias esperadas de complicaciones vasculares y a la supervivencia a largo plazo en comparación con estudios que utilizan un injerto en Y. Demuestra ser una técnica válida de reconstrucción alternativa con una aplicabilidad clínica segura.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de páncreas (TxP) es un procedimiento quirúrgico complejo destinado a restaurar la normoglucemia y la independencia de la terapia con insulina exógena en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) y en casos seleccionados de otros tipos de diabetes, como la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), complicados por un descontrol glucémico grave ¹⁻³.

El primer TxP se realizó en la Universidad de Minnesota, el 17 de diciembre de 1966 ⁴ y en España, en el Hospital Clínic de Barcelona en 1983 ⁵. Desde entonces, ha sido protagonista de una constante evolución hasta convertirse en la opción terapéutica de elección para pacientes diabéticos seleccionados, trasplantando el páncreas junto con el riñón en casos de enfermedad renal en etapa terminal (ERET), o bien, únicamente el páncreas, en aquellos pacientes sin ERET pero con un control glucémico severamente comprometido a pesar de un tratamiento médico óptimo.

A pesar de los grandes avances científicos en el área tanto médica como quirúrgica y de superar grandes desafíos en las últimas décadas, el TxP continúa siendo hoy en día un procedimiento técnicamente exigente, con mayores tasas de complicaciones en comparación con otros trasplantes de órganos sólidos ⁶. Para entender el por qué, debemos comprender de manera integral la complejidad que engloba tanto el proceso de donación como el del TxP.

1. Epidemiología e importancia del trasplante de páncreas

Por su elevadísima incidencia y prevalencia, la DM es considerada actualmente una enfermedad pandémica. Se calcula que alrededor de 538 millones de persona en todo el mundo entre los 20 y 79 años, 10,5% de la población mundial, viven actualmente con la enfermedad ⁷. De éstos, cerca del 10% tienen DMT1 ⁸. Se estima para 2045 un incremento del 12,2% de nuevos casos a nivel mundial, llegando a los 783 millones de pacientes con DM. A su vez, los gastos sanitarios directos derivados de la enfermedad son de miles de millones de euros anuales.

España es un reflejo de la tendencia mundial, en donde 5,1 millones de adultos viven con DM (61 millones en Europa). En cuanto a la DMT1, la incidencia en menores de 15 años se encuentra en 10-20 casos por 100 000 habitantes/año (7, 9), colocándola

en la categoría de alta incidencia según los criterios de la Organización Mundial de la Salud.

En consecuencia, a esta preocupante incidencia, el número de pacientes con un mal control glucémico y complicaciones derivadas de la DMT1 con criterios de TxP es cada vez más elevado. Se calcula que desde 1966, se han realizado más de 65 000 TxP en todo el mundo. A pesar de esto, se ha observado un importante descenso en el número de TxP realizados en las últimas décadas en ciertos países europeos y en Estados Unidos ^{10,11}. Los motivos son diversos y se han relacionado con falta de derivación de candidatos a centros de referencia, menor número de centros de trasplante, menor posibilidad de formación a profesionales jóvenes, temor por los riesgos asociados sometidos a un riguroso escrutinio ¹², aumento en el número de órganos no aceptados durante el proceso de extracción del páncreas y un empeoramiento global en las características generales de los donantes como edad más avanzada, mayor obesidad y mayor número de accidentes cerebrovasculares (ACV) como causa de muerte ¹³.

De manera interesante, España se ha separado de esta tendencia global y ha logrado mantener la actividad de TxP en los últimos años (**Figura 1**). Específicamente, en 2023 se han realizado 100 trasplantes (2,1 por millón de población [pmp]) a nivel nacional, únicamente por debajo de Reino Unido (2,2 pmp) y Portugal (2,5 pmp) a nivel europeo y de Estados Unidos (2,7 pmp) a nivel mundial ¹⁴.

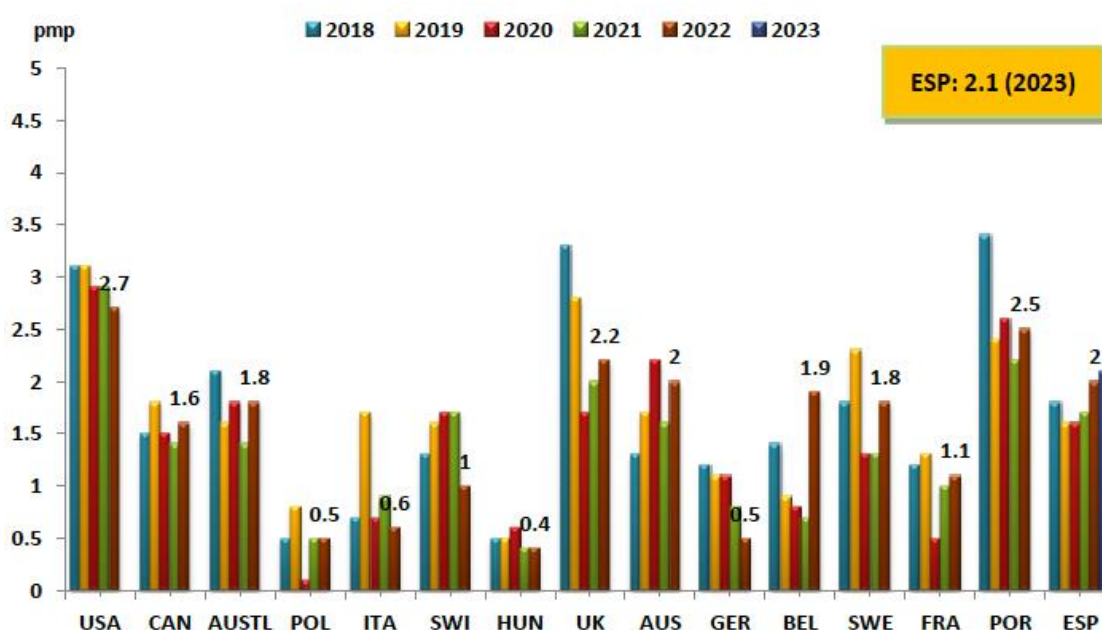


Figura 1. Frecuencia de trasplante pancreático (pmp) por País de 2018 a 2023 ¹¹.

La importancia del TxP involucra varios aspectos que están relacionados tanto con la enfermedad pancreatorrenal y sus complicaciones, como con una compleja red logística y de elevado coste sanitario. En primer lugar, mejora el control metabólico de la glucosa ofreciendo la posibilidad de alcanzar y mantener la euglucemia sin el uso de insulina exógena y reducir el riesgo de complicaciones crónicas graves como la retinopatía, la neuropatía y la nefropatía diabética. Además, el éxito del trasplante se traduce en una reducción del tratamiento diario con insulina, eliminando la necesidad de múltiples inyecciones o la infusión continua subcutánea, lo que a su vez disminuye el riesgo de presentar episodios hipoglucémicos graves. Asimismo, mejora el perfil cardiovascular global (lipídico, tensión arterial, función cardíaca) y para pacientes con ERET que requieren terapia de reemplazo, el trasplante simultáneo páncreas-riñón (SPK, por sus siglas en inglés) o el páncreas después de riñón (PAK, por sus siglas en inglés) restaura la función renal y elimina la necesidad de diálisis, junto con la importante morbi-mortalidad que esta conlleva ¹⁵⁻¹⁷.

A pesar de los riesgos quirúrgicos inherentes y la necesidad de terapia inmunosupresora continua, todos estos beneficios previamente descritos están directamente relacionados tanto con una mejor calidad de vida de los pacientes como con un aumento en la supervivencia (SV) a largo plazo ^{18,19}.

De forma general y por cuestiones evidentes, los trasplantes SPK resultan más costosos que los trasplantes renales aislados. Los modelos de coste-utilidad con respecto al trasplante de riñón reflejan una disminución significativa en los costes sanitarios a los 2 años y medio posterior al trasplante ²⁰. Lo mismo sucede para los TxP, sin embargo, este tiempo se alarga a los 5 años postrasplante ²¹. Este dato, junto con la clara mejoría en la calidad de vida de los pacientes justifica sin lugar a dudas el TxP como opción terapéutica óptima, hoy en día de elección en pacientes seleccionados, a pesar de las mejoras en los nuevos dispositivos para tratamiento con insulina.

2. Características del donante de páncreas y tipos de donación

El éxito del TxP depende fundamentalmente de la correcta selección del órgano a implantar. Por lo tanto, los criterios de selección para los donantes son rigurosos y se centran en garantizar la idoneidad del órgano para el trasplante y de esta manera intentar minimizar el riesgo de complicaciones en el receptor.

En España, dichos criterios se publicaron por primera vez en 2005 por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) ²² y se actualizaron en 2018 ²³, ampliando los criterios e incluyendo la donación en asistolia controlada (DAC).

Dentro de los criterios generales de selección para donantes por muerte encefálica se encuentran los siguientes ²³:

- Edad <50 años sin factores de riesgo asociados o a valorar entre 50-55 años sin factores de riesgo.
- Peso >30 Kg e IMC <30 Kg/m².
- Serología negativa para VIH, VHB, VHC²⁴.
- No presentar antecedentes de DM, pancreatitis aguda o crónica, trauma pancreático o cirugía pancreática.
- No presentar alcoholismo crónico.
- No presentar enfermedad infecciosa o tumoral transmisible.
- Tiempo de isquemia fría <12 horas.

Existen herramientas que han surgido en un intento de poder ayudar a elegir un donante de páncreas adecuado, pero cuyo uso en la práctica clínica diaria no se ha generalizado por falta de datos concluyentes. Una es el índice de riesgo del donante de páncreas (pDRI, por sus siglas en inglés), modificado en 2010 del original DRI para el trasplante hepático ²⁵. Se calcula teniendo en cuenta el sexo del donante, edad, raza, IMC, altura, causa de muerte, DAC, creatinina sérica y el tiempo de isquemia fría. Su desarrollo fue con el objetivo de identificar donantes con mayor riesgo de fallo del injerto postrasplante. Otra herramienta es el puntaje de idoneidad de asignación del páncreas pre-extracción (P-PASS, por sus siglas en inglés) y es el más ampliamente utilizado en Europa ²⁶. Se basa en 9 características clínicas del donante que incluyen la edad, el IMC, la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos, presencia y tiempo de parada cardíaca y los niveles séricos de sodio, amilasa, lipasa, adrenalina y dopamina. Se considera un donante ideal un P-PASS <17. A pesar de ser buenas herramientas “teóricas” para elegir el órgano adecuado, varios estudios han limitado su utilidad como predictores en la evolución posterior al trasplante ²⁷⁻²⁹, obligando a valorar siempre otras características como las relacionadas con el receptor.

Debido a la escasez de órganos a nivel mundial, actualmente se valoran órganos más marginales con criterios ampliados como la edad o el IMC ²³. En este contexto, la DAC ha ampliado la oportunidad de ofrecer un injerto a pacientes en lista de espera. Según los criterios de Maastricht, los donantes tipo 3, en donde se espera una asistolia controlada después de retirar el soporte ventilatorio en pacientes con lesiones cerebrales fatales pero sin progresión a muerte encefálica, han demostrado una SV del injerto y del receptor a los 10 años similar a los donantes en muerte encefálica ³⁰.

El primer TxP en España procedente de un DAC tuvo lugar en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en el año 2015 ³¹. Desde entonces existe una progresiva tendencia creciente, más evidente en los últimos años (**Figuras 2 y 3**).

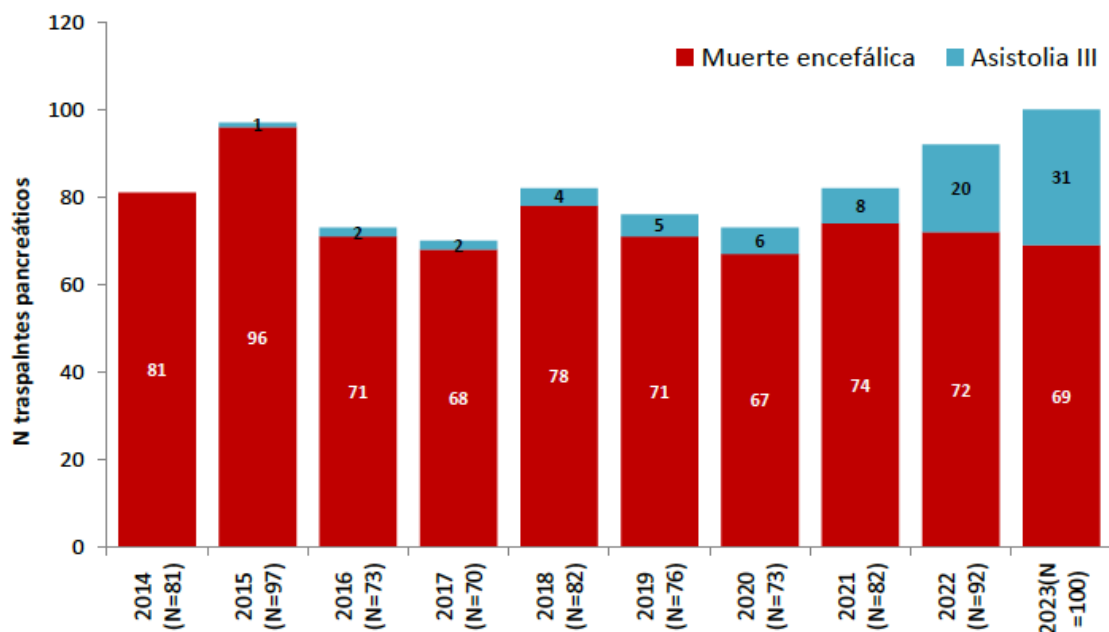


Figura 2. Evolución de los trasplantes pancreáticos en España en función del tipo de donante de 2014 a 2023 ³¹.

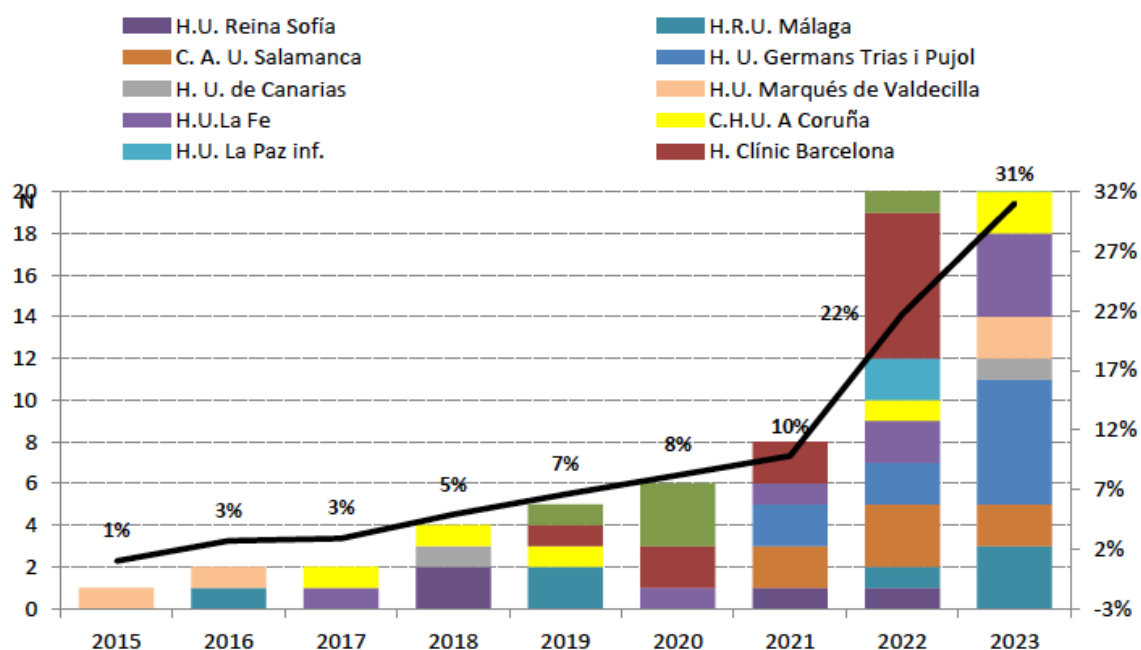


Figura 3. Evolución de los trasplantes pancreáticos de DAC en función del centro trasplantador ³¹. Abrev. DAC, donante en asistolia controlada.

Las dos técnicas implementadas para la extracción del páncreas en asistolia controlada son la perfusión abdominal normotérmica (PAN) y la extracción súper-rápida, siendo esta última la más utilizada por la mayoría de las series publicadas. La primera experiencia publicada en España con el uso de la PAN en este tipo de donantes fue en 2017 por el grupo de Miñambres *et al* con resultados optimistas que podrían mejorar la calidad de los injertos en estas condiciones ³². A pesar de diversos estudios, hasta la fecha no hay evidencia de la superioridad de una técnica sobre la otra. Esto lo apoya un artículo reciente dirigido por Malik *et al* ³³ en donde analizan 375 trasplantes SPK provenientes de 43 donantes con PAN y 332 con extracción súper-rápida, sin encontrar diferencia entre las dos técnicas en relación a la SV del injerto.

Los criterios de selección de estos donantes son más rigurosos que los del donante con muerte encefálica por las características intrínsecas de la asistolia e hipoperfusión que conlleva de forma inherente un mayor tiempo de isquemia caliente. Los criterios generales son ²³: edad <45 años, IMC <27,5 Kg/m², tiempo de isquemia caliente <60 minutos, tiempo de isquemia funcional <30 minutos, tiempo de isquemia fría <8 horas, creatinina <2,5 mg/dl, AST/ALT <4 veces el valor normal, amilasa/lipasa <3 veces el valor normal.

Una consecuencia de valorar órganos marginales es la alta tasa de rechazo que existe actualmente en España, en donde más del 50% de los órganos ofertados no son aceptados y solo un 33% son finalmente trasplantados (**Figura 4**)³¹. Las razones más habituales son la peor calidad de los donantes, tiempos de isquemia fría elevados y una reticencia por los grupos trasplantadores por el riesgo de presentar peores resultados.

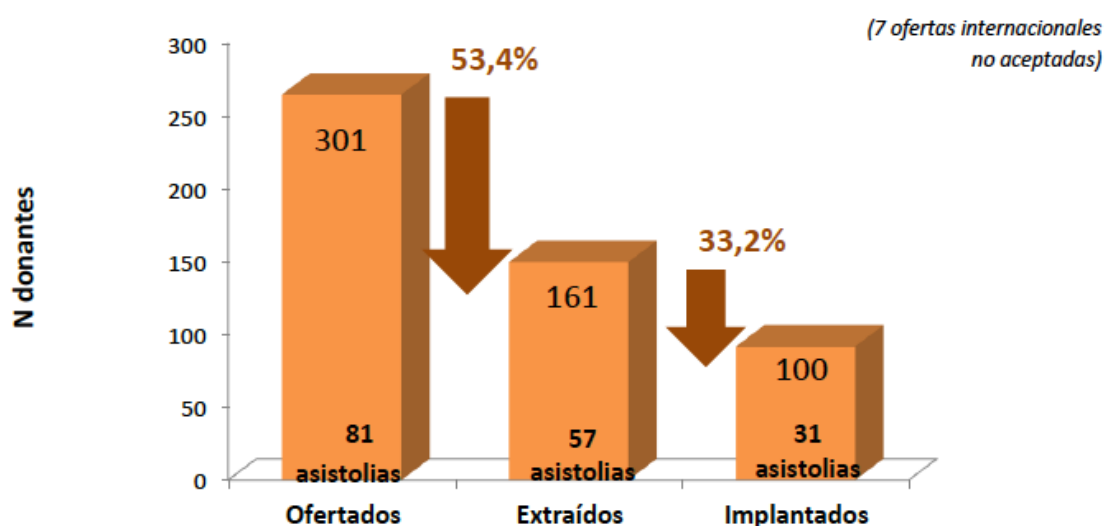


Figura 4. Evolución de los donantes pancreáticos ofertados en España en 2023³¹.

3. Indicaciones del trasplante de páncreas

Afortunadamente, la mayoría de los pacientes diabéticos responden adecuadamente a la terapia con insulina exógena. No obstante, algunos tienen un control metabólico deficiente y desarrollarán complicaciones severas que incluso pueden llegar a ser fatales, principalmente en pacientes con DMT1. En estos pacientes, el TxP es la única opción terapéutica efectiva a largo plazo para conseguir un control metabólico adecuado y estabilizar o retrasar las complicaciones crónicas de la DM.

Las indicaciones para el TxP han evolucionado a lo largo de los años y se basan en una serie de criterios clínicos aceptados a nivel mundial por las diferentes sociedades responsables (*European Society for Organ Transplantation, United Network for Organ Sharing*). A nivel nacional en España, dichos criterios están descritos en el último documento de consenso de la ONT donde se estipulan claramente las características que los receptores deben cumplir para ser registrados en la lista de esperar y poder recibir un TxP²³.

Por la diversidad de características clínicas que presentan los candidatos a TxP, las indicaciones se agrupan en función a las complicaciones metabólicas y de órgano diana que presentan los pacientes. Como en el donante, la selección de estos candidatos es de máxima importancia para obtener resultados exitosos a corto y largo plazo ³⁴. Es bien sabido que la detección y derivación temprana de estos candidatos a un centro especializado en trasplantes es el primer paso a realizar para optimizar el tratamiento con el objetivo de indicar un trasplante renal *preemptive* (previo a la necesidad de iniciar terapia de diálisis) cuando sea posible junto con el TxP ³⁵.

Trasplante SPK

Dado que se requiere un mal control glucémico con insulina exógena para ser candidato a TxP, la mayoría de los receptores tienen una historia de diabetes de alrededor de 20 años. Para este momento, muchos de ellos han desarrollado una ERET y requieren un trasplante de riñón simultáneo. Debido a que la nefropatía diabética está asociada con una alta tasa de mortalidad y aumenta considerablemente al iniciar la terapia con diálisis ^{15,16}, lo más recomendable es que estos pacientes reciban un trasplante SPK. Se ha demostrado que este tipo de trasplante mejora la SV del paciente en comparación con el trasplante de riñón aislado de donante fallecido y en pacientes con terapia de diálisis ^{17,36,37}.

Los criterios de selección básicos para este tipo de potenciales receptores constituyen: edad ideal menor a 55 años (valoración individual en caso de edad entre 55 y 60 años), ausencia de vasculopatía periférica y coronaria severa, ausencia de neuropatía motora o autonómica incapacitantes y ausencia de trastornos psiquiátricos severos ²³.

Trasplante PAK

Las indicaciones en este tipo de receptores con DMT1 que ya han recibido un injerto renal previo, son las mismas que para el SPK. Así mismo, pacientes con un SPK previo que presentan un fallo del injerto pancreático, pero con una función del injerto renal correcta, se encuentran en la misma situación y también se consideran candidatos para un nuevo TxP.

Trasplante aislado de páncreas (PTA, por sus siglas en inglés)

En pacientes sin ERET, las indicaciones para un PTA están dirigidas principalmente a pacientes con DMT1 con un descontrol glicémico severo, incluyendo episodios hipoglicémicos y complicaciones graves o incapacitantes que afecten su calidad de vida a pesar de un tratamiento óptimo con insulina exógena.

Paciente con DMT2

Los candidatos a TxP con diagnóstico de DMT2 insulino dependiente son casos seleccionados de pacientes con criterios específicos que incluyen: IMC < 30 kg/m², requerimientos bajos de insulina (<1 U/kg), en tratamiento al menos 5 años y con un péptido C inferior a 5 ng/ml ³⁵. Al cumplir estas características, estos pacientes equiparan su tasa de SV a la conseguida en los trasplantes por DMT1. En pacientes con ERET, la opción de realizar un trasplante SPK o PAK radica en las características de cada paciente.

Contraindicaciones

A continuación, se enlistan las contraindicaciones absolutas para el TxP ^{23,35}:

- Reserva funcional cardiovascular insuficiente (con uno o más de los siguientes): evidencia por medio de una angiografía de enfermedad arterial coronaria significativa; fracción de eyección por debajo del 40%; antecedentes recientes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva; presión diastólica final del ventrículo derecho superior a 45-50 mmHg; antecedentes recientes de ACV.
- Disfunción moderada-grave en otros órganos (pulmón, hígado, sistema nervioso central).
- Presencia de enfermedad vascular periférica grave (aortoiliaca). Determinada por TAC sin contraste si el candidato está en pre-diálisis o angio-TAC si está en diálisis.
- Alteraciones graves de la coagulación.
- Abuso de sustancias (drogas, alcohol, tabaco) activas no tratadas.
- Enfermedad psiquiátrica grave no tratada.
- Infección activa y no tratada.

- Enfermedad maligna activa y no tratada (excepto cáncer de piel de tipo basocelular o escamoso).
- Mal estado funcional general (desnutrición grave, fragilidad, demencia, dependencia a la silla de ruedas, necesidad de oxígeno domiciliario).
- Enfermedades crónicas que no puedan controlarse con medicación o cualquier enfermedad sistémica que limite severamente la esperanza de vida.
- Incapacidad para brindar el consentimiento informado.
- Pruebas cruzadas (*cross-match*) positivas con un donante específico.

Dada la complejidad de los pacientes, las contraindicaciones relativas se individualizan en cada caso. Generalmente comprenden: pacientes con infección por VIH, pacientes con diálisis peritoneal previa con episodios de peritonitis, múltiples cirugías abdominales previas, la presencia de injertos vasculares aorto-ilíacos, presentar una gastroparesia severa y la presencia de una estoma, entre otros.

4. Tipos de trasplante de páncreas

Como ya mencionamos brevemente en el capítulo anterior, existen 3 principales tipos de TxP: SPK, PAK y PTA. En esta sección además añadiremos el retrasplante de páncreas (ReTxP). Las indicaciones para realizar uno u otro dependerán exclusivamente de las complicaciones derivadas del mal control glicémico que presente el paciente diabético con o sin ERET.

Los primeros dos tipos están reservados para pacientes con ERET. El SPK consiste en utilizar el injerto renal y pancreático de un mismo donante para su trasplante simultáneo en un receptor seleccionado. Este tipo de trasplante es el que mejores resultados ofrece hasta la fecha. De manera anecdótica hay casos reportados en la literatura donde se utiliza un injerto renal de donante vivo y uno pancreático de donante cadavérico con miras a aumentar la posibilidad del trasplante SPK ³⁸.

El trasplante PAK implica realizar un TxP en un paciente que previamente ha recibido un trasplante renal (vivo o cadavérico) por ERET y en el caso del PTA se trasplanta únicamente el páncreas por los motivos referidos en la sección de *indicaciones*. A diferencia del SPK y PAK, en donde se asume una inmunosupresión de por vida condicionada por el trasplante renal, en los pacientes candidatos a PTA, se

tienen que poner en la balanza los riesgos de dicha inmunosupresión y las posibles complicaciones postrasplante contra los potenciales beneficios de prevenir complicaciones derivadas de la diabetes.

Finalmente, el ReTxP se considera en receptores candidatos con pérdida de la función del injerto pancreático en cualquiera de sus 3 modalidades.

En este apartado cabe mencionar que dentro de la gran evolución científica que ha protagonizado el TxP, se han explorado y adoptado otras alternativas a la donación del trasplante de órgano completo. Una de las opciones más establecidas y estudiadas es el trasplante de células de islotes ³⁹. Sin embargo, y a pesar de los considerables avances en esta área y de su posible menor riesgo de complicaciones en comparación con el trasplante de órgano completo ⁴⁰, lograr una normoglucemia sostenida a largo plazo continúa siendo el desafío más importante para esta técnica y no supera a la del trasplante de páncreas-duodeno ^{41,42}.

5. Técnica de extracción y preparación del injerto

Actualmente, la extracción habitual se compone de un injerto pancreatoduodenal completo ⁴³.

Desde el punto de vista vascular, la extracción simultánea del hígado y páncreas siempre ha estado en conflicto debido a su vascularización arterial compartida. El trasplante pancreatoduodenal requiere la extracción completa del páncreas y el duodeno con el aporte sanguíneo a través de ramas dependientes del tronco celíaco y la AMS. Asimismo, el hígado requiere mantener intacta la vascularización arterial dependiente de las arterias gastroduodenal y hepática común, que deben presentar una longitud suficiente para la anastomosis en el receptor.

Para garantizar con seguridad la obtención de ambos injertos, se estableció de manera generalizada que la recuperación del hígado incluyera la arteria gastroduodenal y la arteria hepática común con un parche aórtico. En consecuencia, la vascularización arterial pancreática dependería completamente de la arteria esplénica y la arcada pancreatoduodenal que surge exclusivamente de la arteria pancreatoduodenal superior e inferior y la arteria mesentérica superior (AMS). Esto exige la consecuente necesidad de reconstrucción arterial del páncreas en el banco para garantizar su aporte sanguíneo.

La vena porta se secciona aproximadamente 2cm proximal al margen pancreático y la vía biliar lo más cercano posible al páncreas. Una vez que el hígado es extraído, se disecciona la AMS y se ligan sus ramas yeyunales. Finalmente, la AMS es seccionada distalmente y en su origen junto con un parche aórtico, el duodeno es seccionado proximal y distalmente mediante suturas mecánicas y el páncreas, duodeno y bazo son extraídos en bloque.

Para la reconstrucción arterial en el banco se han descrito varias técnicas ⁴⁴⁻⁴⁶, sin embargo, la interposición de un injerto en “Y” de arteria ilíaca donante (ramas comunes, internas y externas) es la más utilizada en todo el mundo ⁴³. Esta técnica consiste en una anastomosis termino-terminal entre la rama interna del injerto iliaco con la arteria esplénica y la rama externa con la AMS. La rama común se deja para la futura anastomosis en el receptor.

Otra técnica consiste en una anastomosis arterial esplenomesentérica termino-terminal entre la parte proximal de la arteria esplénica y la parte distal de la AMS, dejando un parche aórtico con la parte proximal de la AMS para la futura anastomosis con el receptor ⁴⁷. Dicha técnica fue descrita por primera vez en 1992 en el Hospital Clínic de Barcelona por el Dr. Fernández-Cruz y debido a la ausencia de evidencia científica sobre los beneficios o riesgos de utilizar una u otra técnica, es motivo de la actual tesis.

6. Métodos de preservación del órgano

La preservación adecuada del injerto entre su extracción y su implante es esencial para garantizar la viabilidad y una función óptima en el receptor. El daño por isquemia-reperfusión es el factor que atenta contra esta estabilidad y se produce cuando un tejido experimenta la nueva llegada de sangre después de un período de isquemia desencadenando una serie de mecanismos que conducen a un daño tisular progresivo que incluye estrés oxidativo, acumulación de metabolitos tóxicos y desequilibrio en la generación de especies reactivas de oxígeno ⁴⁸. La restauración del flujo sanguíneo puede revertir el daño celular o, paradójicamente, empeorarlo, lo que se conoce como síndrome de isquemia-reperfusión.

Desde el desarrollo de la primera solución de preservación en la Universidad de Wisconsin (UW) en la década de 1980, se ha trabajado intensamente para encontrar la

solución ideal para evitar dicha agresión ⁴⁹. Estas soluciones están diseñadas para proporcionar un entorno fisiológico adecuado que minimice el daño por isquemia-reperfusión y prolongue la viabilidad del injerto. En el caso del páncreas, este daño es especialmente más marcado que en otros órganos.

Las soluciones de preservación más comúnmente utilizadas en el TxP incluyen la UW, la Histidina-Triptofano-Cetoglutarato (HTK), la Celsior (CS) y la Instituto Georges Lopez 1 (IGL-1). De forma general, estas soluciones están formuladas con una combinación de electrolitos, nutrientes y agentes antioxidantes para proteger el tejido pancreático de la hipotermia, la falta de oxígeno y otros factores que podrían dañarlo durante el almacenamiento y el transporte.

Específicamente, la UW presenta una concentración de potasio que imita el medio intracelular y utiliza hidroxietil-almidón (HEA) como agente oncótico ⁵⁰. En contraste, las HTK y CS, originalmente diseñadas para la protección del injerto cardíaco, tienen la ventaja de una viscosidad mucho menor, lo que permite un enfriamiento más rápido y una mejor eliminación durante la obtención del órgano. Mientras tanto, la composición de la IGL-1 se asemeja a la de UW, con la diferencia que reemplazó el HEA por polietilenglicol de 35 kDa (PEG35), un polímero neutro, soluble en agua, no tóxico que actúa como coloide sin la tendencia a inducir la agregación de eritrocitos como en el caso del HEA ^{51,52}.

Por falta de evidencia científica, hasta la fecha no existe consenso sobre los beneficios o riesgos de utilizar una solución de preservación sobre otra ⁵³; y lejos de tener una solución óptima, la UW continúa considerándose el estándar de oro ^{50,54}.

Con el fin de ampliar el grupo de donantes de páncreas, en los últimos años se están explorando nuevas tecnologías ^{55,56} como la máquina de perfusión de órganos *in situ/ex situ* ⁵⁷. Mediante alguna de sus tres modalidades (hipotermia, normotermia o perfusión gaseosa de oxígeno), el objetivo es mejorar la preservación y la calidad de páncreas subóptimos de donantes marginales con mayor edad, IMC más elevado o DAC. Más estudios son necesarios para poder ofrecer los primeros resultados a largo plazo sobre sus beneficios.

7. Cirugía en el receptor de trasplante de páncreas

La evolución en la técnica quirúrgica del implante del injerto pancreático ha sido uno de los avances más desafiantes en este tipo de trasplante. Desde la década de 1970, múltiples técnicas se han descrito, principalmente en respuesta a la altísima tasa de complicaciones derivadas de la misma. Uno de los primeros cambios fue el realizar trasplantes pancreatoduodenales completos en lugar de segmentarios ⁵⁸, evitando así menor riesgo de rechazo por la masa de islotes pancreáticos y menor riesgo de trombosis.

Para restaurar la **secreción exocrina** del injerto, se describieron varias soluciones quirúrgicas, incluyendo la obliteración del conducto pancreático mediante la inyección de un polímero sintético ⁵⁹, el drenaje a vejiga y el drenaje entérico. A pesar de ser utilizado por muchos años, y hasta hoy en día en algunos centros, el drenaje vesical, al no ser una solución fisiológica, ocasiona complicaciones urológicas y metabólicas importantes ^{60,61}. Más aún, está asociado con mayor riesgo de reintervención en comparación con el drenaje entérico ⁶². Por este motivo este último es actualmente el aceptado a nivel mundial. Existen dos tipos de drenaje entérico: por medio de duodeno-yeyunostomía o duodeno-duodenostomía. Para el primero, la cirugía del receptor se realiza clásicamente mediante laparotomía media, colocando el injerto pancreático intraperitonealmente en el lado derecho de la pelvis y realizando una anastomosis laterolateral duodeno-yeyunal, con o sin asa en Y-de-Roux. Con el fin de ofrecer una opción más fisiológica, se describió por primera vez la anastomosis duodeno-duodenal, requiriendo la colocación del injerto en una posición retrocólica derecha ⁶³. En los últimos años esta técnica ha ganado una amplia aceptación a nivel mundial ⁶⁴⁻⁶⁶, con la potencial ventaja de realizar biopsia endoscópica en caso de sospecha de rechazo ⁶⁷ y sin presentar mayor tasa de complicación quirúrgicas (61-65).

El **drenaje venoso** puede ser tanto sistémico como portal. El drenaje venoso sistémico se realiza mediante una anastomosis de la vena porta del injerto con la VCI o a la vena ilíaca común del receptor. La preocupación de episodios de hiperinsulinemia que pueden llevar a un estado de riesgo aterosclerótico en estos pacientes planteó la propuesta de realizar un drenaje portal ⁷². Éste consiste en realizar una anastomosis entre la porta del injerto con la vena mesentérica superior del receptor. A pesar de esto,

ningún estudio ha sido capaz hasta la fecha de confirmar dicha hipótesis por lo que ambos drenajes son ampliamente aceptados mundialmente ⁵³.

Tanto en injertos colocados intraperitonealmente como aquellos en situación retrocólica, el aporte arterial se realiza mediante una anastomosis entre la rama común del injerto iliaco en Y o el extremo proximal de la AMS (dependiendo de la técnica de reconstrucción realizada en el banco) y la arteria ilíaca común derecha del receptor. En algunos casos, principalmente determinado por la posición caudal de la cabeza del páncreas, se puede realizar la anastomosis a la arteria ilíaca externa.

A pesar de que hasta la fecha no existe una técnica quirúrgica única, lo internacionalmente aceptado es que se trate de un injerto pancreatoduodenal completo con drenaje entérico y drenaje venoso sistémico (más frecuente) o portal. Las variantes técnicas dependen de la experiencia del grupo quirúrgico y de las características de cada receptor.

8. Profilaxis antibiótica, antitrombótica e inmunosupresión

Se considera que entre el 75% y el 94% de los pacientes con TxP presentarán una infección en algún momento de su vida, la mayoría en el primer año postrasplante ^{73,74}. De aquí la importancia de realizar una adecuada profilaxis antibiótica que se inicia desde el momento de la inducción anestésica. Para la prevención antibacteriana habitualmente se utiliza una cefalosporina de tercera generación (p. ej. ceftazidima) en combinación con un antibiótico glicopéptido con cobertura para gram-positivos (p. ej. teicoplanina o vancomicina) ⁷⁵. En el caso de alergia a beta-lactámicos se puede utilizar aztreonam en lugar de la cefalosporina. También es importante identificar las resistencias propias de cada hospital para poder indicar el antibiótico más adecuado. En el Hospital Clínic de Barcelona, ante la identificación de una elevada resistencia a las cefalosporinas, se ha optado por reemplazarlas por ertapenem desde el año 2015.

Como tratamiento antifúngico general se utiliza fluconazol y para el *Pneumocystis jirovecii* se utiliza cotrimoxazol. Para profilaxis vírica contra citomogalovirus se administra ganciclovir o valganciclovir dependiendo de la positividad del donante y del receptor ⁷⁴.

A pesar de cierta controversia científica, la profilaxis antitrombótica es habitualmente utilizada en la mayoría de centros de trasplante y generalmente consiste

en dosis bajas de heparina de bajo peso molecular (20mg cada 12 horas) que se retiran al momento del alta hospitalaria. Es importante ajustar en estos pacientes la dosis en relación a su función renal. A su vez es común utilizar dosis bajas de ácido acetilsalicílico (50mg/día) que se continúan posterior al alta, incrementando la dosis a 100mg/día, según el centro ⁵³. Las últimas recomendaciones internacionales apoyan tanto el uso de la profilaxis antitrombótica como de antiagregantes, ya que podrían reducir la tasa de pérdida del injerto por trombosis vascular ⁵³.

La **inmunosupresión** en el TxP es similar a la de otros trasplantes de órgano sólido. El objetivo es bloquear la respuesta aloinmune y autoinmune de una persona con DMT1. Ha habido poco cambio en los regímenes a nivel mundial en las últimas décadas, con alguna variación dependiendo de cada protocolo. Habitualmente consiste en una inducción biológica a base de timoglobulina, alemtuzumab o basiliximab y una terapia de mantenimiento combinada con tacrolimus, micofenolato y prednisona ⁷⁶.

Con estas terapéuticas se ha conseguido disminuir y mantener en los últimos 10 años tasas bajas de rechazo agudo al 1 año postrasplante en torno al 12,4%, 11,7% y 19,2%, para SPK, PAK y PTA, respectivamente ⁷⁷.

9. Complicaciones quirúrgicas del trasplante de páncreas

Como mencionamos previamente, el primer TxP, realizado en 1966 y dirigido por el Dr. William Kelly y el Dr. Richard Lillehei, consistió en un trasplante SPK ⁴. Se trató de un segmento de páncreas (cuerpo-cola) que se colocó de forma extraperitoneal en la fosa ilíaca izquierda con el conducto pancreático principal ligado. Al séptimo día postrasplante el paciente presentó una fístula pancreática que posteriormente requirió una relaparotomía para extracción del injerto. Finalmente, la paciente falleció a causa de un embolismo pulmonar, 13 días después de la reintervención y 2 meses posterior al día del trasplante. Este primer caso sería el paradigma de lo que comprendería el reto médico-quirúrgico que es el TxP durante los próximos años y que continúa siendo hoy en día.

Desde entonces, el TxP ha estado en constante crecimiento y evolución. Los avances científicos se han desarrollado de forma destacada con innovaciones en la técnica quirúrgica, en mejoras en la solución de preservación ⁷⁸ y en las nuevas terapias de inmunosupresión ^{18,79}. Como mencionamos previamente, a pesar de estos avances,

el TxP continúa presentando tasas de complicaciones más elevadas en comparación con trasplantes de otros órganos sólidos ^{6,80}. Todo ello es consecuencia de la complejidad médica que involucra tanto al proceso de donación como al estado del receptor con enfermedad diabética complicada. A esto se le suma la susceptibilidad intrínseca del páncreas al daño tisular y a la pérdida de la homeostasis.

De forma general, los riesgos y complicaciones de un TxP se pueden clasificar en 3 grandes grupos: 1) el riesgo que conlleva una cirugía mayor compleja, con complicaciones quirúrgicas como hemorragia, trombosis del injerto, infección intra-abdominal o fístula anastomótica; 2) el riesgo de pérdida de función del injerto por rechazo, pancreatitis o fallo técnico derivado de las complicaciones descritas en el punto (1); 3) el riesgo que conlleva la necesidad de una inmunosupresión de por vida, con complicaciones infecciosas o la aparición de enfermedad maligna *de novo* ². A su vez, resulta práctico dividir las complicaciones en tempranas, aquellas que ocurren en los primeros 30 días posterior al trasplante (o 90 días, en función del autor), y tardías, las que ocurren posterior a este tiempo. Hay que tomar en cuenta que algunas complicaciones pueden ocurrir en ambos periodos.

Después del rechazo del injerto, las complicaciones quirúrgicas son la causa más frecuente de pérdida del injerto ^{81,82}, principalmente en pacientes PAK y PTA ⁸³. Es difícil muchas veces distinguir si la causa de la complicación es quirúrgica o inmunológica ya que éstas interactúan mutuamente y tanto una como otra podrían ser causa-consecuencia de la otra ^{84,85}. La tasa de complicaciones quirúrgicas en la mayoría de las series se encuentra en un 25-50% de los pacientes trasplantados ^{86,87}, con necesidad de re-laparotomías en un 20-40% de los casos ⁸⁸⁻⁹⁰ y pancreatectomía en el 5-11% ⁹¹. Algunos estudios más recientes han reportado un descenso en la tasa de complicaciones quirúrgicas al comparar por periodos ^{11,92}, sin embargo, continúan siendo un gran problema por resolver.

9.1 Complicaciones vasculares

Las complicaciones vasculares contribuyen a más de la mitad de las complicaciones postoperatorias tempranas y cerca del 10% de las tardías ^{6,83}. Dentro de éstas, la trombosis del injerto es la más frecuente. La incidencia reportada en la literatura varía entre un 3-19% y conlleva una pérdida del injerto en >50% de los casos ^{87,93-96}. A su vez,

la trombosis arterial a pesar de ser menos frecuente que la venosa puede tener repercusiones más serias. Su elevada tasa de incidencia se puede explicar por el estado de hipercoagulabilidad intrínseco que presenta un paciente con DM ⁹⁷. Sin embargo, se han identificado ciertos factores de riesgo que contribuyen a su presentación ^{83,98-101}. De forma general su aparición precoz puede estar relacionada con factores del donante o de la técnica quirúrgica, mientras que su aparición tardía con rechazo del injerto.

La hemorragia postoperatoria es una complicación con una amplia variedad de presentaciones que puede llegar a requerir una laparotomía urgente. Hay una estrecha relación con la terapia antitrombótica requerida en el postoperatorio y es importante distinguir entre la hemorragia intra-abdominal, la vesical (en el caso de drenaje exocrino a vejiga urinaria) y la intestinal para su tratamiento. La intra-abdominal es la primera causa de relaparotomía en el postoperatorio inmediato ¹⁰².

La estenosis arterial es una complicación vascular infrecuente que se puede presentar en cualquier punto de la anastomosis. Dependiendo del grado, puede ocasionar una hipoperfusión y consecuentemente una disfunción del injerto.

Los pseudoaneurismas arteriales también son poco frecuentes y pueden presentarse de manera temprana o tardía. Son ocasionados principalmente por infecciones ¹⁰³, la técnica quirúrgica, pancreatitis o tras realizar la pancreatectomía del injerto ¹⁰⁴. Muchas veces son asintomáticos y se detectan como hallazgos en la ecografía doppler de control ¹⁰⁵. No obstante, en otras ocasiones pueden causar una hemorragia masiva súbita ¹⁰⁶.

Las fístulas arteriales se han relacionado estrechamente con un fallo del injerto, particularmente ocasionado por un rechazo crónico ¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. En el caso de fístulas arterio-entéricas se manifiestan en forma de hemorragias digestivas que pueden llegar a ser fatales ¹¹⁰.

El diagnóstico de una complicación vascular se sospecha por las manifestaciones clínicas y de laboratorio en forma de disfunción del injerto con hiperglicemia, aumento en los requerimientos de insulina o dolor en la zona del injerto. Las pruebas de imagen, principalmente la ecografía doppler y el angio-TAC, ayudan para valorar la perfusión del injerto y confirmar la presencia de la complicación.

El tratamiento de las complicaciones vasculares puede ser tanto quirúrgico como endovascular por medio de radiología intervencionista. Esta última ha evolucionado

importantemente en los últimos años y juega actualmente un papel fundamental para el manejo de estas complicaciones ^{104,111,112}. Los procedimientos que se pueden realizar mediante esta técnica son angioplastia (con o sin colocación de stent), trombolisis y embolización.

9.2 Complicaciones intestinales

Las complicaciones intestinales incluyen principalmente fístula anastomótica, hemorragia digestiva, suboclusión intestinal e isquemia duodenal y se describe una tasa de incidencia del 5-20% ¹¹³⁻¹¹⁵

La gravedad de la fístula anastomótica recae en el riesgo de una infección intra-abdominal grave que comprometa la función del injerto ¹¹⁶. Su incidencia es entre el 5-10% de los pacientes con una tasa de alrededor del 50% de pérdida del injerto cuando se presenta ^{93,117}. El tratamiento puede ser desde conservador, en el caso de fístulas pequeñas sin repercusión clínica relevante, hasta relaparotomía por peritonitis y pancreatomectomía. A su vez, se han descrito fugas tardías que podrían estar relacionadas con un rechazo vascular grave o por un trastorno linfoproliferativo postrasplante ^{118,119}.

La hemorragia digestiva es relativamente frecuente y está relacionada con la línea de anastomosis entérica en la mayoría de los casos ¹¹⁸. Otras causas podrían ser úlcera duodenal, duodenitis ¹²⁰. Como mencionamos en el apartado de complicaciones vasculares, se han reportado casos de hemorragias masivas de distintas causas ¹⁰⁷, incluso de forma tardía en contexto de un rechazo crónico del injerto o infección por CMV ¹¹⁰.

La suboclusión intestinal es una complicación que en el contexto del TxP puede estar relacionada con estenosis de la anastomosis entérica, adherencias o incluso hernias internas ^{95,116,118}. El diagnóstico es clínico y radiológico por medio de TAC abdominal y tiene una alta tasa de requerir intervención quirúrgica.

El íleo paralítico es una entidad muy conocida en el contexto de cualquier postoperatorio abdominal. El TxP no es la excepción, presentando tasas de frecuencia en alrededor del 4% de los pacientes ¹²¹. Se observa clásicamente en pacientes con antecedentes quirúrgicos abdominales y la relevancia radica en diferenciar el diagnóstico con una suboclusión intestinal mecánica o diagnosticar alguna causa

subyacente como fístula intestinal o pancreatitis del injerto. El tratamiento conservador es habitualmente suficiente.

9.3 Pancreatitis del injerto

La pancreatitis del injerto es una entidad relativamente frecuente si tomamos en cuenta los casos de pancreatitis bioquímica asintomática, con una frecuencia descrita de hasta el 35% de los casos ¹²². Si no se tienen en cuenta estos casos la tasa disminuye, convirtiéndola en la segunda causa de complicación más frecuente después de la trombosis del injerto ^{88,95,123}. Están descritas 3 presentaciones: la fisiológica, la temprana y la tardía ¹²⁴.

La fisiológica está íntimamente relacionado con el daño por isquemia-reperusión y se presenta en todos los casos de TxP en las primeras 72 horas. Habitualmente es asintomática y autolimitada.

La pancreatitis temprana del injerto se presenta en los primeros 3 meses a consecuencia principalmente de infecciones, rechazo o complicaciones vasculares como trombosis. Irónicamente, a su vez, la misma pancreatitis puede ser causa de infección o trombosis, lo que dificulta esclarecer la causa inicial. El tratamiento depende de su gravedad, requiriendo habitualmente un tratamiento conservador en la mayoría de los casos. Sin embargo, las pancreatitis graves evolucionan con abscesos, fístulas, pseudoquistes y necrosis y asocian una pérdida del injerto del 80-90% en el primer año postrasplante ^{88,95,125}.

La pancreatitis tardía se presenta posterior a los 3 meses postrasplante y se caracteriza por la triada de laboratorio de hiperamilasemia, hiperglucemia e hipercreatininemia. No es frecuente la pérdida del injerto en este caso.

9.4 Fístula pancreática

A pesar de que se pensaba que la incidencia de la fístula pancreática había disminuido con la introducción de injertos pancreatoduodenales completos, continúa siendo nada despreciable y en estudios recientes se describe entre el 9-56% de los pacientes trasplantados ^{126,127}. Esta amplia variabilidad está posiblemente relacionada a la ausencia de una definición específica para la fístula pancreática en el contexto del TxP. Incluso algunos estudios no llegan a diferenciar esta entidad con infecciones intra-

abdominales o pancreatitis del injerto, agrupándolas como una misma complicación^{86,128}. Hasta la fecha, la definición más utilizada es la descrita por el *International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS)* para las resecciones pancreáticas¹²⁹. Es una entidad poco estudiada, pero los factores de riesgo parecen estar estrechamente relacionados con las características del donante y su aparición depende principalmente del daño por isquemia-reperfusión. A pesar de su alta incidencia, el tratamiento suele ser conservador en la mayoría de los casos (>60%) y sin repercusiones a largo plazo¹³⁰. Sin embargo, la aparición de colecciones peri-pancreáticas se ha descrito asociada a una disminución de la SV del injerto^{126,127}.

9.5 Infecciones abdominales

La aparición de infecciones intra-abdominales es más frecuente en los primeros 30 días postrasplante y habitualmente son de origen bacteriano. Su presentación puede ser localizada o difusa y se relaciona con una fístula intestinal en el 8-30% de las ocasiones^{87,95}. Su presentación también obliga a descartar una trombosis del injerto como causa subyacente. En los casos de infección localizada, la mayoría de las veces el tratamiento es exitoso mediante drenaje por radiología intervencionista. Sin embargo, en caso de infección grave, su presentación no solo asocia alto riesgo de pérdida del injerto sino de muerte en el receptor, por lo que realizar una pancreatectomía a tiempo puede ser imprescindible^{86,87,95}.

La infección de herida quirúrgica superficial se presenta en alrededor del 14% de los pacientes⁸⁷ y su relevancia clínica radica en la alta asociación con eventración que llega hasta el 20% a los 10 años postrasplante¹³¹.

9.6 Rechazo del injerto

A pesar de no ser el tema principal de la tesis, incluimos una breve descripción de esta entidad por la estrecha relación que puede tener con las complicaciones quirúrgicas. Como mencionamos previamente, el rechazo del injerto es la causa más frecuente de pérdida del injerto pancreático^{81,82}. Se puede presentar desde días hasta años posterior al trasplante. Su diagnóstico es por sospecha clínica requiriendo una biopsia en todos los casos para diagnóstico definitivo. A diferencia de la pancreatitis transitoria del injerto, la relacionada con rechazo eleva clásicamente enzimas pancreáticas a partir del

5º día posterior al trasplante. Debido a la intensificación de la terapia de inmunosupresión, las tasas de rechazo han ido disminuyendo en las últimas décadas y se han logrado mantener estables en los últimos años ⁷⁶.

9.7 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para presentar complicaciones quirúrgicas posterior al TxP están presentes durante todo el proceso de donación y trasplante. En los últimos años diversos estudios han reportado múltiples factores de riesgo con una concordancia mayoritaria entre ellos ¹¹.

Los factores identificados en el donante son: tiempo prolongado en diálisis peritoneal; edad >40-45 años ^{83,86,132}; IMC >30 kg/m² ⁸³; una causa de muerte no traumática (principalmente ACV) y DAC. Durante la obtención y preservación del injerto se han relacionado con un fallo técnico la sobreperfusión del órgano durante su extracción, el uso de HTK como solución de preservación ^{132,133} y un tiempo de isquemia fría >14-16 horas ^{83,88,134,135}. Un mayor tiempo de isquemia fría se ve estrechamente relacionado específicamente con la aparición de trombosis en el injerto y con fístula intestinal. El factor de riesgo del receptor con una asociación más potente es un IMC >30 kg/m² ¹¹. Otros son padecer una enfermedad cardíaca ¹³², el ReTxP ^{86,136} y cirugías abdominales previas.

10. Supervivencia y calidad de vida

Para poder estimar los resultados globales del TxP un buen indicador es analizar la tasa de mortalidad en la lista de espera. Entre el 2010 y el 2021, a nivel internacional para el trasplante SPK a los 3 y 5 años se estima una mortalidad del 22% y 41%, respectivamente ¹¹. Una menor tasa de mortalidad se observa en los pacientes sin ERET en espera de PTA, que se sitúa en el 8,8% a los 3 años.

La evolución en la SV tanto del injerto como del paciente ha sido progresiva con una tendencia gradual a la mejoría global. Esto es más evidente al comparar las últimas dos décadas del siglo XX con la primera década del siglo XXI, pasando de SV del injerto a 1 año postrasplante del 77% al 85% ¹³⁷.

10.1 Supervivencia del paciente

Es pesar de que es evidente la mejoría progresiva en las últimas décadas en la SV del receptor de TxP, según el último reporte con datos del *International Pancreas Transplant Registry* ¹¹, curiosamente, en los receptores SPK, ésta ha disminuido significativamente ($p = 0.003$) al comprar los periodos comprendidos entre 2012-2016 y 2017-2021, descendiendo de 97,5% (95,4%) a 97,0% (94,0%) a 1 año (3 años) postrasplante, sin atribuirlo a una causa justificable (**Figura 5**). No así para los receptores PAK y PTA en donde se ha mantenido en 96.6% (92.2%) y 95.5% (93.3%) para los mismos periodos, respectivamente. En cuanto a la SV a los 5 años, se encuentra en 91.9%, 88% y 91.2% para SPK, PAK y PTA, respectivamente.

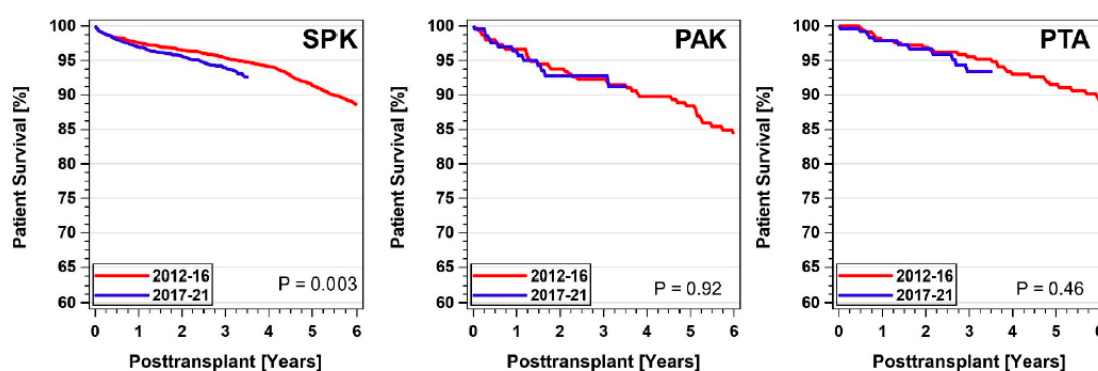


Figura 5. SV del paciente por tipo de trasplante posterior a TxP entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2021 ¹¹.

A nivel nacional, en España, las SV descritas son similares a las reportadas a nivel mundial para receptores SPK con tasas de aproximadamente 95%, 93% y 92% al 1, 3 y 5 años postrasplante ^{94,96}.

Las principales causas de muerte postrasplante son infecciosas y por eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Cuando existe una complicación quirúrgica, la tasa de SV del injerto se ve directamente afectada, pero sin repercusión en la tasa de SV global del paciente ¹³⁸. Los factores de riesgo asociados incluyen: presentar fallo del injerto tanto renal como pancreático; mayor edad y aumento del IMC ¹¹.

10.2 Supervivencia del injerto

Actualmente, la SV del injerto pancreático SPK a 1 año (3 años) es del 90,5% (86,0%), en PAK del 85,7% (70,8%) y en PTA 86,2% (74,7%) ¹¹. Todas estas SV han mejorado de forma importante cuando se comparan con la estadística previa al 2011 ¹³⁷. Vale la pena resaltar que en estos análisis están contemplados los pacientes que han muerto con un injerto pancreático funcionando ya que para definir un fallo del injerto pancreático según el *Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)* debe incluir cualquiera de las siguientes: 1) pancreatectomía en el receptor; 2) registro del receptor para un nuevo TxP; 3) registro del receptor para un trasplante de islotes después de un TxP; 4) muerte del receptor; o 5) el uso de insulina mayor o igual a 0.5 unidades/kg/día durante 90 días consecutivos ⁷⁶. A nivel Europeo, los criterios Iglis son los utilizados para categorizar la función del injerto en óptima, buena, marginal o fallo, basándose en parámetros como la hemoglobina glicada, episodios de hipoglucemia severa, requerimiento de insulina y nivel del péptido C ¹³⁹. Cuando se excluyen del análisis las muertes con un injerto funcionando, las tasas de SV del injerto en receptores SPK aumentan al 93,9% (91%).

Como mencionamos previamente, cuando hablamos específicamente de complicaciones quirúrgicas, la tasa de SV del injerto se ve afectada directamente, con necesidad de pancreatectomía en alrededor del 5% de los pacientes ¹³⁸.

Los factores de riesgo del receptor asociados para presentar fallo del injerto incluyen el sexo masculino y un IMC > 35 kg/m². En el caso del donante se han descrito la edad >30 años, el sexo masculino y el tiempo de isquemia fría >12 horas. En centros con alto volumen de trasplante el riesgo es menor ¹¹.

10.3 Calidad de vida

Más del 60% de los pacientes trasplantados de páncreas obtienen una independencia de la insulina exógena que persiste durante años ¹⁴⁰ y con un control glucémico óptimo en comparación con una monitorización continua de la glucosa ¹⁴¹. En múltiples estudios realizados con cuestionarios validados, los pacientes refieren una mayor satisfacción y mejoría posterior al trasplante en cuanto a síntomas clínicos (ritmo deposicional, restricciones dietéticas, disfrutar la comida, fatiga), función física (fuerza, resistencia, insomnio, apariencia), estado emocional (tristeza, nerviosismo, frustración, felicidad, estrés), funcionamiento social (actividades diarias, recreación, vida sexual, relaciones

interpersonales) y síntomas gastrointestinales ¹⁴². A su vez, también se ha evidenciado una disminución en la tasa de desempleo en pacientes post-TxP ¹⁴²⁻¹⁴⁴, lo cual repercute directamente en su bienestar físico y social.

HIPÓTESIS

El tipo de solución de preservación y la técnica quirúrgica utilizadas en el trasplante de páncreas juegan un papel importante en la presencia de potenciales complicaciones quirúrgicas.

OBJETIVOS

General:

Evaluar la influencia de la técnica quirúrgica y el tipo de solución de preservación utilizados en el trasplante de páncreas en el Hospital Clínic de Barcelona en períodos comprendidos entre 1999 y 2019, en relación a las complicaciones quirúrgicas.

Específicos:

1. Determinar la relación entre las complicaciones quirúrgicas derivadas del drenaje entérico de las secreciones exocrinas-en términos de pérdida del injerto, supervivencia del injerto y del paciente a largo plazo y su asociación con complicaciones vasculares postrasplante.
2. Evaluar el impacto de las soluciones de preservación en la función pancreática, complicaciones postoperatorias y supervivencia del injerto y del paciente a largo plazo.
3. Determinar el papel de la técnica de reconstrucción arterial mediante anastomosis esplenomesentérica en términos de complicaciones vasculares, pérdida del injerto y supervivencia tanto del injerto como del paciente a largo plazo.

MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

Resumen artículo 1.

Early intestinal complications following pancreas transplantation: lessons learned from over 300 cases - a retrospective single-center study.

Complicaciones intestinales tempranas tras el trasplante de páncreas: lecciones aprendidas tras más de 300 casos - un estudio retrospectivo de un solo centro.

A pesar de los avances en la técnica quirúrgica, las complicaciones entéricas en el postoperatorio del trasplante de páncreas continúan siendo una de las principales causas de morbilidad.

El objetivo de este estudio fue analizar retrospectivamente las complicaciones intestinales precoces y su posible relación con eventos vasculares en un mismo centro. Entre 2000 y 2016 se realizaron 337 trasplantes de páncreas con drenaje venoso sistémico. Para la secreción exocrina, el drenaje intestinal se realizó mediante una anastomosis manual duodeno-yeyuno.

Veintitrés pacientes (6,8%) tuvieron complicaciones intestinales tempranas. La mediana de edad fue de 39 años (hombres: 65,2%). La mediana del tiempo de isquemia fría fue de 11 h [IQR: 9-12,4]. Las complicaciones intestinales fueron obstrucción intestinal (n = 7); íleo paralítico (n = 5); fístula intestinal sin dehiscencia anastomótica (n = 3); injerto duodenal isquémico (n = 3); dehiscencia de la duodenoyeyunostomía (n = 4); y dehiscencia anastomótica en yeyuno tras trasplantectomía del páncreas (n = 1). Dieciocho casos requirieron relaparotomía: adherenciólisis (n = 6); relaparotomía sin hallazgos (n = 1); trasplantectomía (n = 6); cierre primario de la fuga (n = 3); recolocación del injerto (n = 1) y resección intestinal (n = 1). De las complicaciones intestinales, 4 estuvieron asociadas a trombosis vascular, con dos pérdidas del injerto pancreático.

El drenaje entérico con anastomosis duodeno-yeyuno es seguro y factible, con una baja tasa de complicaciones intraabdominales. La trombosis vascular asociada a complicaciones intestinales representa un factor de riesgo para la viabilidad de los injertos pancreáticos, por lo que la prevención y la detección precoz son vitales.

ORIGINAL ARTICLE

Early intestinal complications following pancreas transplantation: lessons learned from over 300 cases – a retrospective single-center study

Joana Ferrer-Fàbrega^{1,2} , Brenda Cano-Vargas¹, Pedro Ventura-Aguilar^{2,3}, Gabriel Cárdenas¹, Ángeles García-Criado⁴, Miguel Angel López-Boado¹, Ramón Rull¹, Rocío García¹, Miriam Cuatrecasas^{2,5,6}, Enric Esmatjes^{2,7}, Fritz Diekmann^{2,3} , Constantino Fondevila^{1,2,6}, M^a José Ricart³, Laureano Fernández-Cruz¹, Josep Fuster^{1,2,6} & Juan Carlos García-Valdecasas^{1,2,6}

1 Hepatobiliopancreatic Surgery and Liver and Pancreatic Transplantation Unit, Department of Surgery, Institute Clínic de Digestive and Metabolic Diseases (ICMDiM), Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

2 August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain

3 Renal Transplant Unit, Nephrology and Kidney Transplant Department, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

4 Department of Radiology, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

5 Department of Pathology, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

6 Network for Biomedical Research in Hepatic and Digestive Diseases (CIBERehd), Barcelona, Spain

7 Diabetes Unit, Department of Endocrinology and Nutrition, Institute Clínic de Digestive and Metabolic Diseases (ICMDiM), Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence

Joana Ferrer-Fàbrega MD, PhD, HepatoBilioPancreatic Surgery and Liver and Pancreatic Transplantation Unit, Institute Clínic de Digestive and Metabolic Diseases (ICMDiM), University of Barcelona/Hospital Clínic Barcelona, C/Villaruel 170, Barcelona E-08036, Spain.
Tel.: +34 619755353;
fax: +34 93 2275589;
e-mails: 2008jff@gmail.com/
joferrer@clinic.cat

SUMMARY

Enteric complications remain a major cause of morbidity in the post-transplant period of pancreas transplantation despite improvements surgical technique. The aim of this single-center study was to analyze retrospectively the early intestinal complications and their potential relation with vascular events. From 2000 to 2016, 337 pancreas transplants were performed with systemic venous drainage. For exocrine secretion, intestinal drainage was done with hand-sewn anastomosis duodenojejunostomy. Twenty-three patients (6.8%) had early intestinal complications. Median age was 39 years (male: 65.2%). Median cold ischemia time was 11 h [IQR: 9–12.4]. Intestinal complications were intestinal obstruction ($n = 7$); paralytic ileus ($n = 5$); intestinal fistula without anastomotic dehiscence ($n = 3$); ischemic graft duodenum ($n = 3$); dehiscence of duodenojejunostomy ($n = 4$); and anastomotic dehiscence in jejunum after pancreas transplantectomy ($n = 1$). Eighteen cases required relaparotomy: adhesiolysis ($n = 6$); repeated laparotomy without findings ($n = 1$); transplantectomy ($n = 6$); primary leak closure ($n = 3$); re-positioning of the graft ($n = 1$); and intestinal resection ($n = 1$). Of the intestinal complications, 4 were associated with vascular thrombosis, resulting in two pancreatic graft losses. Enteric drainage with duodenum–jejunum anastomosis is safe and feasible, with a low rate of intra-abdominal complications. Vascular thrombosis associated with intestinal complications presents a risk factor for the viability of pancreatic grafts, so prevention and early detection is vital.

Transplant International 2021; 34: 139–152

Key words

early intestinal complication, enteric drainage, graft survival, pancreas transplantation, vascular thrombosis

Received: 27 July 2020; Revision requested: 27 August 2020; Accepted: 16 October 2020;
Published online: 10 November 2020

Introduction

Pancreas transplantation has been recognized as the standard treatment for improved glucose homeostasis in selected diabetic patients, particularly for those with end-stage renal disease [1]. Throughout its history, recent years have been coined the “decade of decline” because of the decreased number of cases [2,3]. Therefore, a re-evaluation to optimize patient outcomes and re-install confidence in this procedure is required [4,5].

The propensity of the pancreatic allograft to vascular thrombosis and the need to adequately drive exocrine secretions have conditioned the development of surgical techniques for pancreas transplantation [6–13]. Whole pancreaticoduodenal graft with primary enteric exocrine drainage is currently the norm [14]. A variety of procedures have been described using various small-bowel sites in the intraperitoneal space [14–16]. Most groups prefer a direct side-to-side anastomosis between donor duodenum and jejunum, while others elect to use a Roux-en-Y intestinal limb [8]. After almost a decade, new modifications focusing on physiological technique are being developed [17]. One of these consists of placing the whole pancreaticoduodenal graft in the retroperitoneal space, with a duodenum–duodenum anastomosis [18–20]. Similarly, a duodenum–stomach anastomosis technique was reported for particular patients [21,22].

However, enteric drainage complication rates ranging from 2% to 20% have been reported, such as: intra-abdominal infections; anastomotic dehiscence; duodenal ischemia, and obstruction. Related morbidities pose more management challenges and could entail urgent relaparotomy and thus carry a greater risk of graft loss and mortality [16]. In general, these complications, considered the Achilles’ heel of early attempts at pancreas transplantation, are poorly discussed and described in the literature. Some studies suggest that surgical and image-guided interventions can salvage some enterically drained grafts. However, their generalizability and real effectiveness remain unclear [23–26].

Although no surgical technique has achieved universal acceptance, contributions in the search for the “perfect technique” have nevertheless been made by principle transplant centers over time, our group included.

The first pancreas transplant in Spain was performed at the Hospital Clínic of Barcelona in 1983 [27]. To date, some 600 pancreas transplants from deceased donors have been performed within the leading

program in the country [28]. Whole pancreaticoduodenal grafts have now been the standard since the early 2000s.

The objective of this study was to analyze over sixteen years, single-centre surgical complications associated with enteric drainage, and their clinical impact on patients’ outcomes, taking into account that surgical technique and immunosuppression protocols have been standardized. As vascular thrombosis is one of the principal causes of graft loss, it would be interesting to search for relations between early intestinal complications and adverse post-transplant vascular events. This information could be highly effective for the detection and prevention of the potential risk factors affecting graft survival. It also provides an opportunity for the proposal of changes in the surgical technique with a view to improving results.

Materials and methods

Between January 2000 and April 2016, a retrospective analysis including all pancreas transplants performed at Hospital Clínic of Barcelona was conducted, focusing on enteric drainage early surgical complications. Data were obtained from a prospective database and, where missing, collected from medical records. The institutional ethics board approved the study (HCB/2020/0498), and it was performed in accordance with the declarations of Helsinki and Istanbul.

Patient population

Criteria donor selection is based on the consensus of pancreas and islet transplant of the National Transplant Organization [28]. In all transplant cases, organs were procured from deceased brain-dead donors. The indications and contraindications for pancreas transplant are subject to our institution criteria published elsewhere [29].

Antibiotic prophylaxis

Initially, the prophylaxis was based on third-generation cephalosporin plus vancomycin for anti-Gram-positive bacterial activity. As a result of bacterial resistance, this was modified in 2015 to ertapenem plus vancomycin. Fungal prophylaxis with fluconazole 200 mg/day was universally used in all recipients. Cytomegalovirus prophylaxis was provided by intravenous ganciclovir at doses up to 5 mg/kg/12 h, or valganciclovir 900 mg/day

for 3–6 months, depending on glomerular filtration rates.

Thrombosis prophylaxis

The scheme for all types of transplants is based on low molecular weight heparin at doses of 20 mg every 12 h, starting 8 h post-pancreas reperfusion. This regime is maintained until patient discharge (in the absence of thrombotic/hemorrhagic complications), with administration of acetylsalicylic acid pretransplant and 12 h postsurgery at doses of 50 mg every 24 h. The patient is then discharged with a 100 mg dose per day.

Immunosuppression regimens

In simultaneous pancreas–kidney (SPK) patients, anti-interleukin-2 monoclonal antibody (basiliximab) 20 mg at Day 0 and Day 4 was used as standard induction therapy until July 2013, and thereafter replaced by rabbit anti-human lymphocyte polyclonal antibodies (either thymoglobulin 1.25 mg/kg/day or ATG 2.5 mg/kg/day) for four consecutive days. In pancreas after kidney (PAK) patients, these doses are extended to seven consecutive days. Maintenance immunosuppression was based on triple therapy with a calcineurin inhibitor (Cyclosporine A was used until 2005. Tacrolimus was introduced in the late 90s and is the current choice), mycophenolate and steroids.

Surgical technique

The whole pancreatoduodenal graft is prepared on the back table. In our institution, the arterial anastomosis of the graft is created either by (i) end-to-end anastomosis between the splenic artery and the distal superior mesenteric artery [30]; or (ii) arterial reconstruction with an iliac arterial “Y” graft. In addition, the donor duodenum is dissected by mechanical staple to approximately 8–10 cm in length, and the edges are reinforced using a continuous, hand-sewn nonabsorbable suture.

For recipient surgery, the access route is midline laparotomy. The pancreatic graft is placed intraperitoneally on the right side of the pelvis, with the duodenal segment pointing upwards (Fig. 1). Venous systemic drainage is via the grafted portal vein into the cava or common iliac vein of the recipient. The arterial supply is provided by anastomosis end-to-side between either the grafted superior mesenteric artery or the Y-graft (depending on the back-table reconstruction technique used) and the recipient common right-iliac artery.

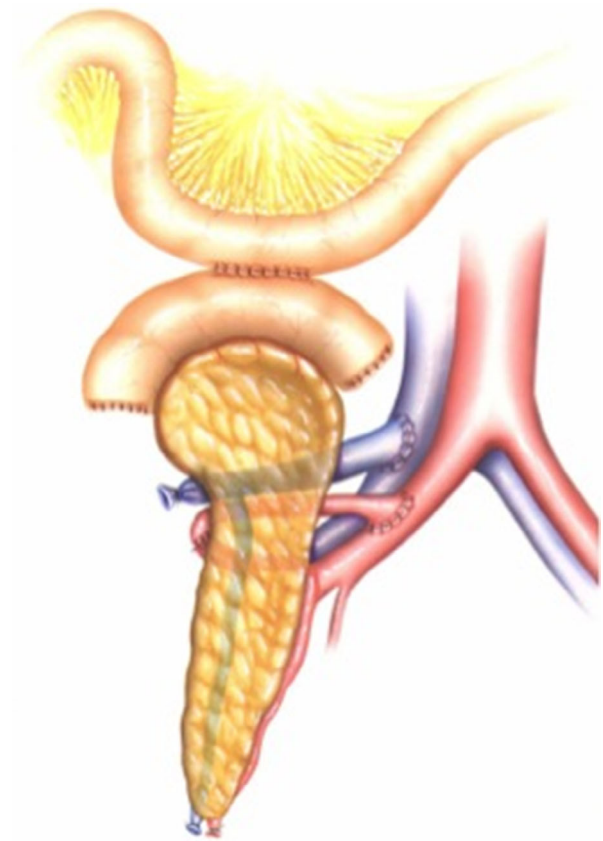


Figure 1 Whole-organ transplant with systemic vein and enteric exocrine drainage (cephalad position). The grafted superior mesenteric artery (back-table arterial reconstruction: end-to-end anastomosis between the splenic artery and the distal superior mesenteric artery) is anastomosed to the recipient common right-iliac artery and the donor portal vein to the recipient vena cava/common iliac vein. A two-layer hand-sewn side-to-side duodenojejunostomy is constructed about 60–80 cm distal to the ligament of Treitz. Image courtesy of Prof. Fernández-Cruz.

For the exocrine secretion, intestinal drainage is performed with duodenum–jejunum anastomosis without Roux-en-Y loop, side to side for 60–80 cm from the Treitz, using a double layer continuous hand-sewn suture, the inner layer absorbable, and a nonabsorbable external layer.

Surgical outcomes and follow-up

Early morbidity is defined as any complication within 90 days after pancreas transplant and is graded according to a standard classification [31].

A Doppler ultrasound is performed, 24 h post-transplant and the day before discharge in the case of an uneventful postoperative course, to assess the following: the vascular patency; the state of the graft, and any presence of asymptomatic fluid.

Computed tomography (CT) is used in the case of abnormal ultrasound findings or worsening of clinical presentation, for example, fever or unresolved abdominal pain, in order to evaluate graft parenchyma, pancreatic duct, vascular structures, and enteric anastomosis.

Follow-up data during inpatient hospital stay include laboratory values for reperfusion injury in addition to pancreas and kidney graft function. Complete immunologic and virologic work-ups are also performed. Biopsies are taken when clinically indicated. Rejections are classified according to Banff criteria [32].

Statistics

Categorical variables are described as frequencies (%) and percentages. Continuous variables are expressed as median and interquartile range [IQR]. Categorical variables were analyzed by use of Fisher's exact or chi-square test, and continuous variables were analyzed by unpaired Student's *t*-test, Mann–Whitney *U*-test, or other nonparametric tests.

Patient survival was calculated from the time of transplant to death or the end of follow-up. Pancreas graft survival was calculated from the time of transplant until the return to permanent insulin therapy dependency, or death/end of follow-up with a functioning graft. Both patient and graft survival analyses are estimated by Kaplan–Meier method. A *P* value < 0.05 was considered to indicate statistical significance. Data are collected and analyzed with SPSS statistical software (SPSS 20.0, 1989–1995; Chicago, IL, USA).

Results

Patient characteristics

During the study period, 337 pancreas transplantations were performed, including 276 SPK, 23 PAK, three pancreas transplant alone (PTA) and 35 pancreas retransplantations. The whole series specific donor and recipient data are listed in Table 1.

A total of 23 patients (6.8%) presented at least one complication associated with enteric drainage and were selected for the present study (Table 2). The transplantation type was SPK in 17 patients, PAK in one patient, and pancreas retransplantation in five patients (4 were PTA and 1 was SPK). Median donor age was 29 years [IQR: 19–37], and gender distribution was mostly for male donors (*n* = 15), with a median body mass index of 23.7 kg/m² [IQR: 23–26.2]. The preservation solution

used for organ perfusion was diverse, University of Wisconsin being the most frequent, and the median cold ischemia time was 11 h [IQR: 9–12.4]. Indications for pancreas transplantation were mainly type-1 diabetes mellitus. Recipient gender distribution was 65.2% male, with a median age of 39 years [IQR: 33–43]. Seventeen patients presented prior abdominal surgery. Distribution for the immunosuppressive therapy details is reported in Table 2. Differences between those patients with and without intestinal complications are depicted in Table 1. The two groups were comparable in terms of donor-related and preservation injury factors. Although the serum peak of amylase/lipase levels after transplantation as a marker of pancreas reperfusion injury did not show a significant difference between both groups, there was a trend toward a higher cold ischemia time for the intestinal complications group. Interestingly, the recipient's prior abdominal surgery (*P* = 0.016) and longer hospitalization time were significantly associated with early intestinal complications (*P* < 0.0001).

Surgical technique

For back-table arterial reconstruction, end-to-end anastomosis of the distal superior mesenteric artery to splenic artery was used in 95.7% of cases and in one case, a Y-graft.

In recipient surgery, the type of arterial anastomosis distribution was superior mesenteric to right common iliac end to side anastomosis in 21 cases. One case was the arterial “Y” graft to the stump of the superior mesenteric artery of previous pancreatic graft anastomosis. In another case, the superior mesenteric artery was anastomosed to a donor iliac graft placed on the right common iliac artery. In all cases, systemic endocrine drainage was by portal vein anastomosis to the most distal part of inferior vena cava. Enteric drainage was performed with a 2.5 cm duodenum–jejunum side-to-side anastomosis.

Intestinal complications

In our series, the various types of enteric complications occurred within the first 30 postoperative days. The clinical presentation depended on the diagnosis of the intra-abdominal event. Moreover, negative cytomegalovirus antigenemia was confirmed in all recipients.

The type of complication and its presentation in a total of twenty-three patients are described as follows:

Table 1. Whole series donor and recipient characteristics.

	Total (n = 337)	No intestinal complications (n = 314)	Intestinal complications (n = 23)	P value
Donor				
Cause of death				
Trauma	182 (54%)	167 (53.2%)	15 (65.2%)	0.388
Anoxic damage	19 (5.6%)	18 (5.7%)	1 (4.3%)	
CVA	121 (35.9%)	116 (36.9%)	5 (21.7%)	
Others	15 (4.5%)	12 (4.1%)	2 (8.7%)	
Age (years)	31 [21–40]	32 [21–40]	29 [19–37]	0.304
Gender (M/F)	206 (61.1%)/131 (38.9%)	191 (60.8%)/123 (39.2%)	15 (65.2%)/8 (34.8%)	0.826
Body mass index (kg/m ²)	23.4 [21.6–25.4]	23.4 [21.5–25.4]	23.7 [23–26.2]	0.284
Previous cardiac arrest	48 (14.2%)	45 (14.3%)	3 (13%)	1
Intensive care unit stay (days)	3 [1.7–7]	2 [1–5]	3 [2–7]	1
Amylase (IU/l)	84 [48.7–170]	84 [48–171.2]	112 [55.7–155]	0.518
Lipase (IU/l)	45 [17.5–115]	45 [18–120]	16.5 [8.2–85.7]	0.121
P-PASS total	16 [14–18]	16 [14–18]	15.5 [14.2–18]	0.913
Preservation solution				
UW	256 (76%)	243 (77.4%)	13 (56.5%)	0.157
CS	67 (19.9%)	59 (18.8%)	8 (34.8%)	
HTK	7 (2.1%)	6 (1.9%)	1 (4.3%)	
IGL-1	7 (2.1%)	6 (1.9%)	1 (4.3%)	
Cold ischemia time (h)	10.3 [8–12]	10.3 [8–12]	11 [9–12.4]	0.542
Recipient				
Age (years)	40 [35–45]	40 [35–45]	39 [33–43]	0.464
Gender (M/F)	220 (65.3%)/117 (34.7%)	205 (65.3%)/109 (34.7%)	15 (65.2%)/8 (34.8%)	1
Type of diabetes				
DM-I	333 (98.8%)	311 (99%)	22 (95.7%)	0.247
Others	4 (1.2%)	3 (1%)	1 (4.3%)	
Time of diabetes (years)	26 [21–31]	26 [21–31]	26 [19–32]	0.649
Dialysis duration (months)	27 [19.4–37.7]	27 [18.6–37.5]	26.5 [21.8–44.2]	0.539
Type of dialysis				
Predialysis	27 (8%)	26 (8.3%)	1 (4.3%)	0.542
Peritoneal dialysis	75 (22.3%)	70 (22.3%)	5 (21.7%)	
Hemodialysis	187 (55.5%)	177 (56.4%)	10 (43.5%)	
Hemodialysis/PD	3 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (8.6%)	
No dialysis	45 (13.4%)	40 (12.8%)	5 (21.7%)	
Abdominal surgery	160 (47.5%)	143 (45.5%)	17 (73.9%)	0.016
Transplant type				
SPK	276 (81.9%)	259 (82.5%)	17 (73.9%)	0.296
PAK	23 (6.8%)	22 (7%)	1 (4.3%)	
PTA	3 (0.9%)	3 (1%)	–	
Retransplant	35 (10.4%)	30 (9.6%)	5 (21.7%)	
Postreperfusion amylase (IU/l)	195 [111–349]	196 [119–351.5]	177 [75–231]	0.155
Postreperfusion lipase (IU/l)	183.5 [100–389.2]	184 [100–391]	160 [59–290]	0.480
Time of hospital stay (days)	14.5 [11–22]	14 [11–21]	29 [22–37]	0.000

CS, celsior; CVA, cerebro-vascular accident; F, female; HTK, Histidine-tryptophan-ketoglutarate; IGL-1, Institut Georges Lopez-1; M, male; PTA, pancreas transplant alone; PAK, pancreas after kidney transplant; PD, peritoneal dialysis; P-PASS, preprocurement pancreas suitability score; SPK, simultaneous pancreas–kidney transplant; UW, University of Wisconsin.

Continuous variables are expressed as median [IQR] and categorical variables as frequencies (percentages).

Intestinal obstruction presented in seven patients, as depicted in Table 3. From this group, one patient had diabetic gastroparesia as a comorbidity and two more patients were on immunosuppression therapy as a result

of a previous SPK and a living donor kidney transplant, respectively. Two others had surgery as a result of a hydatid liver cyst and tubal sterilization, respectively. All patients presented symptoms of distention and

Table 2. Analysis and description of cases with enteric drainage complications after pancreas transplantation.

Case	Recipient gender/age (years)	Transplant Indication	Donor gender/age (years)	Preservation solution	Induction/immunosuppression protocol	Previous abdominal surgery
#1 IO	Female 39	DM 1 HD	Male 39	UW	Thymo Tac-MMF-Cs	No
#2 IO	Male 29	DM 1 HD	Male 21	UW	Bs Cy-MMF-Cs	No
#3 IO	Female 34	DM 1 PFKT	Female 14	UW	Thymo Tac-MMF-Cs	SPK
#4 IO	Male 33	DM 1 PFKT	Male 15	UW	Thymo Tac-MMF-Cs	LDKT
#5 IO	Male 37	DM 1 HD	Male 19	IGL-1	Thymo Tac-MMF-Cs	No
#6 IO	Male 39	DM 1 PD	Male 24	UW	Thymo Tac-MMF-Cs	Hepatic cyst resection peritoneal dialysis catheter
#7 IO	Female 49	DM 1 Predialysis	Male 16	UW	Thymo Tac-MMF-Cs	Tubal sterilization
#8 PI	Male 33	DM 1 HD	Female 35	UW	Bs Tac-MMF-Cs	SPK Intestinal obstruction Colectomy Pancreas and kidney transplantectomy
#9 PI	Male 47	DM 1 PD	Female 29	CS	Bs Tac-MMF-Cs	Bilateral aorto-femoral Goretex-Y bifurcation grafts Appendectomy Peritoneal dialysis catheter
#10 PI	Male 56	DM 1 PD	Male 33	HTK	Bs Tac-MMF-Cs	Peritoneal dialysis catheter
#11 PI	Male 42	DM 1 PD	Male 27	CS	Thymo Tac-MMF-Cs	Peritoneal dialysis catheter
#12 PI	Male 36	DM 1 PD	Female 45	CS	Thymo Tac-MMF-Cs	Peritoneal dialysis catheter
#13 IF	Female 30	DM 1 HD	Female 28	UW	Bs Tac-MMF-Cs	No
#14 IF	Male 56	DM 1 PD + HD	Male 42	UW	Thymo Tac-MMF-Cs	Peritoneal dialysis catheter Repeated peritonitis
#15 IF	Male 48	Diabetes 2° pancreatitis HD	Male 29	CS	Thymo Tac-MMF-Cs	Twelve abdominal surgeries (hemorrhagic pancreatitis). (drainage of pancreatic necrosis, cholecystectomy hepaticojejunostomy)
#16 ID	Female 33	DM 1 HD	Male 15	UW	Thymo Tac-MMF-Cs	No
#17 ID	Male 43	DM 1 PFKT	Female 37	CS	Thymo Tac-MMF-Cs	SPK Sigmoidectomy with protection ileostomy with later ileostomy closure (acute colonic diverticulitis)
#18 ID	Male 39	DM 1 HD	Male 19	UW	Thymo Tac-MMF-Cs	No
#19 DA	Female 33	DM 1 HD + PD	Male 30	UW	Bs Tac-MMF-Cs	Peritoneal dialysis catheter
#20 DA	Male 41	DM 1 PD + HD	Male 23	UW	Thymo Tac-MMF-Cs	Peritoneal dialysis catheter Appendectomy
#21 DA	Male 34	DM 1 PD + HD	Male 31	UW	Bs Tac-MMF-Cs	Peritoneal dialysis catheter Omentectomy

Table 2. Continued.

Case	Recipient gender/age (years)	Transplant Indication	Donor gender/age (years)	Preservation solution	Induction/immunosuppression protocol	Previous abdominal surgery
#22 DA	Female 40	DM 1 PFKT	Male 43	CS	Thymo Tac-MMF-Cs	SPK
#23 JF	Female 37	DM 1 PFKT	Female 48	CS	Thymo Tac-MMF-Cs	SPK

Bs, basiliximab; CS, celsior; Cs, corticosteroid; Cy, cyclosporine; DA, dehiscence of duodenum–jejunum anastomosis; DM 1, type 1 diabetes mellitus; HD, hemodialysis; ID, ischemia duodenum; IF, intestinal fistula; IGL-1, Institut Georges Lopez-1; IO, intestinal obstruction; JF, recipient jejunum fistula after previous graft transplantectomy; LDKT, living donor kidney transplantation; MMF, mycophenolate mofetil; PD, peritoneal dialysis; PFKT, previous functioning kidney transplant; PI, paralytic ileum; SPK, simultaneous pancreas–kidney transplant; Tac, tacrolimus; Thymo, thymoglobuline; UW, University of Wisconsin.

Table 3. Intestinal obstruction.

Transplant/year	Postoperative amylase/lipase IU/l CIT (h)	Vascular event	Clavien–Dindo Classif.	Treatment Hospital stay (days)	Graft/patient Survival (months)
#1 SPK/2001	668/496 CIT: 4	NO	IIIb	Adhesiolysis <i>Pancreatitis tail pancreas</i> (8° day postop.) HS: 17	73.9/228.9 Chronic rejection Alive
#2 SPK/2001	750/633 CIT: 12	NO	IIIb	Laparotomy: No cause founded (17° day postop.) HS: 32	22.3/224.9 Recurrence DM 1 Alive
#3 Re-tx/2004	72/59 CIT: 15	NO	IIIb	Adhesiolysis (14° day postop.) HS: 23	58.7/58.7 Death (intestinal perforation)
#4 PAK/2010	222/160 CIT: 13	NO	IIIb	Adhesiolysis (15° day postop.) HS: 24	105.1/122.3 Chronic rejection Alive
#5 SPK/2014	195/265 CIT: 8.5	NO	IIIb	Adhesiolysis <i>Drainage peripancreatic fluid</i> (19° day postop.) HS: 29	67/67 Alive
#6 SPK/2014	64/135 CIT: 10	NO	IIIb	Adhesiolysis <i>Drainage peripancreatic fluid</i> (7° day postop.) HS: 22	65.1/65.1 Alive
#7 SPK/2015	289/258 CIT: 15.1	NO	IIIb	Adhesiolysis (13° day postop.) HS: 34	61.4/61.4 Alive

CIT, cold ischemia time; DM 1, type 1 diabetes mellitus; HS, hospital stay; PAK, pancreas after kidney transplant; Re-tx, pancreas retransplantation; SPK, simultaneous pancreas–kidney transplant.

Normal value of amylase: 20–104 IU/l. Normal value of lipase: 13–60 IU/l.

abdominal pain. Imaging findings of pancreatic graft on Doppler ultrasonography was unspecific; hence, CT showed intestinal subocclusion in all cases. Relaparotomy was performed within a range of 7–19 postoperative days. Intraoperative findings were mainly with bowel

adhesions around the pancreatic graft, in some cases with peripancreatic fluid. Adhesiolysis was performed on these patients.

Paralytic ileum was diagnosed in five patients, with a clear relation with previous abdominal surgeries. All

cases presented with abdominal distension, pain, and vomiting. Imaging diagnosis was necessary to rule out other intestinal disorders. The symptoms were effectively resolved with conservative treatment (absolute diet + nasogastric tube), although in two cases nutritional support was necessary. Two out of five patients presented with acute pancreas rejection and were treated accordingly (Table 4).

Intestinal fistula (duodenal leak) without anastomotic dehiscence was presented in 3 patients. In the analysis, two patients had clinical presentation of abdominal pain, elevation of acute phase reactants, and hemodynamic instability. Diagnosis was confirmed by imaging (CT) of intra-abdominal abscesses. One patient required repeated laparotomies and, consequently, pancreas transplantectomy because of duodenal-edge perforations. The second patient had a satisfactory outcome after primary closure of duodenal perforation in spite of an apparent clostridium infection. The third case presented with abdominal pain and anemia, the CT showing peripancreatic hematomas with hemoperitoneum. A relaparotomy was necessary to clean the abdomen, but 6 days later, a subsequent surgery was performed to remove the graft because of duodenal fistula with peritonitis. Broad-spectrum antibiotics were crucial in the medical treatment of these patients. (Table 5).

Ischemic of grafted duodenum. In our study, three patients presented duodenal ischemia within the first 10 postoperative days. One patient had clinical presentation of abdominal pain following a systemic sepsis.

During laparotomy, necrosis of the duodenum graft with perforation was found and a transplantectomy was required, despite the absence of evident vascular thrombosis. Another patient presented with venous thrombosis requiring a thrombectomy and anticoagulation. As a result, a first relaparotomy at 48 h was needed because of abdominal hematomas. Eight days later, the patient presented hypotension and elevation of the acute phase reactants. A reoperation was performed observing necrosis and perforation of the graft duodenum together with thrombosis in the venous anastomosis, resulting in a transplantectomy. The third case concerns a patient that presented with sudden abdominal pain, the CT showing evidence of a compromised duodenojejunal anastomosis. During the reintervention, rotation of the duodenum of the graft was evident. The graft was replaced in a more medial position, obtaining good macroscopic appearance (Table 6).

Dehiscence of duodenum–jejunum anastomosis was presented in four patients. One patient required four relaparotomies because of a dehiscence in the intestinal anastomosis associated with peritonitis, resulting in a transplantectomy. The second patient presented with vascular thrombosis (partial splenic venous thrombosis plus partial arterial stenosis of the anastomosis between splenic and superior mesenteric artery of the pancreatic graft). Radiological thrombectomy and repeated laparotomies for retroperitoneal hematoma drainage were needed until a pancreas transplantectomy was deemed necessary because of dehiscence of the intestinal

Table 4. Paralytic ileum.

Transplant/year	Postoperative amylase/lipase IU/l CIT (h)	Vascular event	Clavien–Dindo Classif.	Treatment Hospital stay (days)	Graft/patient Survival (months)
#8 Re-tx/2003	98/140 CIT: 11	NO	I	Conservative (10° day) HS: 14	204.5/204.5 Alive
#9 SPK/2011	44/47 CIT: 8	NO	I	Conservative (5° day) HS: 12	100.2/100.2 Alive
#10 SPK/2013	13/75 CIT: 8.3	NO	II	Conservative (6° day) Treatment of acute rejection HS: 31	83.5/83.5 Alive
#11 SPK/2015	201/670 CIT: 11.3	NO	II	Conservative (19° day) HS: 24	60.4/60.4 Alive
#12 SPK/2016	91/131 CIT: 10.4	NO	I	Conservative (5° day) Treatment of acute rejection HS: 25	49.1/49.1 Alive

CIT, cold ischemia time; HS, hospital stay; Re-tx, pancreas retransplantation; SPK, simultaneous pancreas–kidney transplant. Normal value of amylase: 20–104 IU/l. Normal value of lipase: 13–60 IU/l.

Table 5. Intestinal fistula (duodenal leak) without anastomotic dehiscence.

Transplant/year	Postoperative amylase/lipase IU/l CIT (h)	Vascular event	Clavien–Dindo Classif.	Treatment Hospital stay (days)	Graft/patient Survival (months)
#13 SPK/2006	182/196 CIT: 10	NO	IVa	1°: Delayed primary closure 2°: Transplantectomy* (14° day) HS: 37	0.5/170.1 Alive
#14 SPK/2014	86/40 CIT: 11	NO	IIIb	Primary closure (16° day) HS: 74	69.4/69.4 Alive
#15 SPK/2014	160/290 CIT: 12.4	NO	IVa	1°: Hematoma drainage 2°: Transplantectomy* (15° day) HS: 109	0.5/67.4 Alive

CIT, cold ischemia time; HS, hospital stay; SPK, simultaneous pancreas–kidney transplant.

#13:* Pathology report: acute pancreatitis, peripancreatic fat necrosis, and duodenal perforation. #15:* Pathology report: duodenum ulcer perforation, and steatonecrosis. Normal value of amylase: 20–104 IU/l. Normal value of lipase: 13–60 IU/l.

Table 6. Ischemic of grafted duodenum.

Transplant/year	Postoperative amylase/lipase IU/l CIT (h)	Vascular event	Clavien–Dindo Classif.	Treatment Hospital stay (days)	Graft/patient Survival (months)
#16 SPK/2003	177/32 CIT: 9	NO	IVa	Transplantectomy* (6° day) HS: 27	0.2/70.6 Death (intestinal perforation)
#17 Re-tx/2013	231/162 CIT: 11	Vein thrombosis	IVa	1°: Hematoma drainage 2°: Transplantectomy* (10° day) HS: 84	0.3/84 Alive
#18 SPK/2016	226/286 CIT: 6.2	NO	IIIb	Surgery (3° day) HS: 12	49.9/49.9 Alive

CIT, cold ischemia time; HS, hospital stay; Re-tx, pancreas retransplantation; SPK, simultaneous pancreas–kidney transplant.

#16:* Pathology report: duodenal infarction, thrombosis of one, medium-sized arterial vessel. Pancreatic acinar changes with focal dilation and nonspecific chronic inflammation. #17:* Pathology report: venous thrombosis in vessels of medium and large size, ischemic necrosis of transmural duodenal wall, and necrosis in parenchyma and peripancreatic fat tissue. Normal value of amylase: 20–104 IU/l. Normal value of lipase: 13–60 IU/l.

anastomosis. The third patient presented with abdominal pain and leukocytosis thirteen days after transplant, the CT showing pneumoperitoneum, abdominal liquid and splenic venous thrombosis (>50%). The patient underwent relaparotomy for primary closure of a minimum orifice in the intestinal anastomosis, plus an intestinal bypass and endovascular thrombectomy, with a satisfactory outcome. Finally, the fourth patient presented with abdominal pain and fever, with an exploratory CT revealing the presence of pneumoperitoneum. During surgery, a dehiscence point in the anastomosis was repaired together with an intestinal bypass. The patient preserved pancreatic function until an arterial pseudoaneurysm was diagnosed requiring late transplantectomy (Table 7).

Anastomotic dehiscence in recipient jejunum after previous graft transplantectomy was diagnosed in one case of pancreas retransplantation because of chronic rejection. A pancreas transplantectomy of the first graft was needed as the new graft was placed in the same location. Pancreatic graft reperfusion was adequate and uneventful. However, imaging surveillance within the first 24 postoperative hours showed partial splenic distal vein and partial splenic artery thrombosis of the graft. The patient required relaparotomy for vascular thrombectomy. After eleven postoperative days, this patient presented with abdominal pain, with the CT confirming pneumoperitoneum with peritonitis. Repeated laparotomy was necessary and dehiscence of the enteric suture of the jejunum's recipient in the previous intestinal graft anastomosis site was found.

Table 7. Dehiscence of duodenum–jejunum anastomosis.

Transplant/year	Postoperative amylase/lipase IU/l CIT (h)	Vascular event	Clavien–Dindo Classif.	Treatment Hospital stay (days)	Graft/patient Survival (months)
#19 SPK/2007	789/710 CIT: 14	NO	IVa	Surgery (×3)* Transplantectomy (18° day) HS: 48	0.9/95 Alive
#20 SPK/2008	75/48 CIT: 11	Splenic vein thrombosis Splenic artery stenosis	IVa	Surgery (×3)* Transplantectomy (16° day) HS: 125	0.5/8.4 Death (respiratory infection)
#21 SPK/2009	41/142 CIT: 10	Splenic vein thrombosis	IIIb	Primary closure + intestinal bypass + thrombectomy splenic vein (13° day) HS: 31	123.6/123.6 Alive
#22 Re-tx/2010	365/455 CIT: 15	NO	IIIb	Primary closure + intestinal bypass (7° day) HS: 32	2.7/118.7 Alive

CIT, cold ischemia time; HS, hospital stay; Re-tx, pancreas retransplantation; SPK, simultaneous pancreas–kidney transplant.

#19:* 1° Relaparotomy: drainage of abscess and primary closure of the anastomosis microperforation; 2° Relaparotomy: drainage of peritoneal liquid and intestinal bypass ("Y" Roux) because of dehiscence of intestinal anastomosis; 3° Relaparotomy: abdominal cavity washing; 4° Relaparotomy: transplantectomy. Pathology report: Acute focal pancreatitis, edema and chronic inflammation. Medium caliber arterial thrombosis. In the duodenum: Acute focal peritonitis. #20:* 1° Relaparotomy: drainage of retroperitoneal hematoma that compresses the vena cava and venous anastomosis; 2° Relaparotomy: drainage of residual hematoma; 3° Relaparotomy: pancreas transplantectomy because of dehiscence of intestinal anastomosis with peritonitis. Pathology report: Acute pancreatitis with steatonecrosis, focal vascular thrombosis in duodenum, acute inflammation unspecific in layers with peripheral fibrin deposits. Normal value of amylase: 20–104 IU/l. Normal value of lipase: 13–60 IU/l.

Therefore, intestinal resection of the affected segment and jejunum–jejunum anastomosis was necessary. At no time was insulin treatment required and the patient was discharged with both functional grafts.

Patient and graft survival

After a median follow-up of the whole series of 131.6 months [IQR: 80.5–174.6], the 1, 3 and 5 year overall patient survival was 98.2%, 95.5%, and 94.6%, respectively. The patient survival at 1, 3, and 5 years for the group with intestinal complications vs. the group without was 95.7% vs. 98.4%, 95.7% vs. 95.5%, and 91%, vs. 95%, respectively ($P = 0.289$; Fig. 2a).

Meanwhile, the 1, 3, and 5 year death-censored pancreas graft survival for the 337 patients was 87.5%, 83.5%, and 79.1%, respectively. The graft survival was significantly inferior for the group with intestinal complications compared to the group without: at 1, 3, and 5 years, namely 69.6% vs. 88.5%, 60.9% vs. 85.2%, and 60.9% vs. 80.5%, respectively ($P = 0.001$; Fig. 2b).

Discussion

Pancreas transplantation continues to be a demanding procedure as it is associated with the highest technical failure rate of all solid organ transplants [11,33–36]. Regarding surgical morbidity, the impact of vascular thrombosis on the pancreatic graft survival is well documented [37]. Moreover, the role of early intestinal complications and their association with vascular events is an interesting field to explore in depth because of the inherent clinical repercussions and the lack of information on this topic in the literature.

In the present large cohort study, we have found a post-transplant intestinal-related morbidity of 6.8% in the various transplant modalities. Some 18 patients required relaparotomy following transplantation as treatment for enteric complications. A total of 30.4% of cases were because of intestinal obstruction demonstrated by radiology, although no early pancreatic graft losses arose from this condition. These cases could be interpreted as a form of ischemia–reperfusion injury related to early pancreatitis, which contributes to

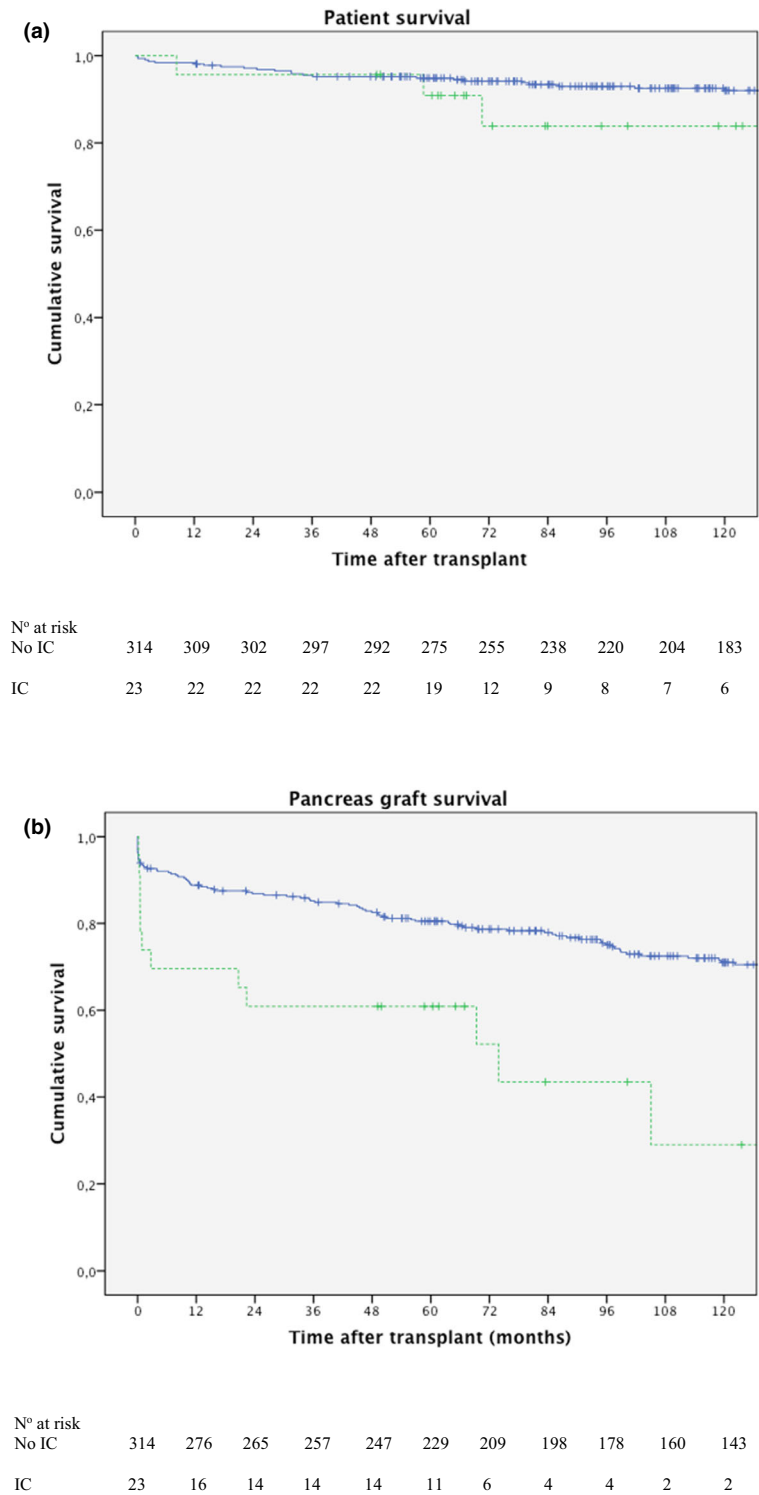


Figure 2 (a) Patient survival for the group with intestinal complications (discontinuous line) compared to the group without intestinal complications (continuous line), ($P = 0.289$). (b) Pancreas graft survival for the group with intestinal complications (discontinuous line) compared to the group without intestinal complications (continuous line), ($P = 0.001$). IC, intestinal complications.

postsurgical adhesions and subsequent small-bowel obstruction. Furthermore, the intraperitoneal placement of the pancreas creates a potential site for an internal

hernia [36,38,39]. At any rate, an accurate diagnosis is vital since prompt surgery is a sufficient measure to ensure bowel and allograft viability. Moreover, in the

present study, a number of patients (21.7%) presented with paralytic ileus related with previous surgeries, all of which were successfully conservatively treated. In our experience, the chronologic onset of obstruction was not helpful in determining whether an adhesion or internal hernia was the likely cause, an observation also alluded to by Lall *et al.* [40]. It is worth noting that the intraperitoneal nature of pancreas operations increases the risk of bowel complications, a possibility that could be reduced by placing the graft in a retrocolic position, as previously reported in the literature [18–20,41].

Other scenarios in the field of enteric drainage resulting in a range of consequences for patient outcome are those complications related to grafted duodenum viability. In accordance with the literature [23,42,43], the rate of duodenal leakage is around 5–20% and may result in a significant rate of graft loss. In our series, intestinal fistula without anastomotic dehiscence originating from the duodenal edge accounted for three patients, with pancreas transplantectomy within 15 postoperative days being required in two. Interestingly, in both cases the pathological report showed acute pancreatitis and steatonecrosis. Primary closure was performed in one case, as the surrounding duodenum was viable and well vascularized. Al-Adra *et al.* [26] reported a rate of duodenal leakage in 33 of 426 pancreas transplantation recipients, with 8 patients needing graft pancreatectomy as primary therapy. Their study shows that, in selected patients, a duodenal leak can be repaired successfully in enterically drained grafts. Moreover, Sollinger *et al.* [11] described a leakage rate of 5.7% in 610 enterically drained transplants, of which up to 50% resulted in pancreas graft loss.

Interestingly, our study presented a concomitant vascular thrombosis diagnosed by imaging assessment in four of the 23 cases, with a significant correlation for graft loss in two of them. Ischemic of grafted duodenum represents a catastrophic event, as demonstrated in the present analysis, in which the majority of patients presented with vascular thrombosis either diagnosed by imaging or in the pathology report following transplantectomy. It must be stressed that poor graft reperfusion plays a significant role in graft loss. To prevent the possibility of this problem, the vascular branches of the superior mesenteric artery and celiac trunk must be kept intact, allowing for adequate perfusion of the gland during retrieval. Besides, in this series, one patient needed surgery because of torsion of the duodenum graft, which involved relocating the graft to a medial position. As previously reported [16], the decreased graft torsion arising from bladder drainage afforded a

protective measure against technical failure. Nowadays, although enteric drainage is much more acceptable to the transplant community, it should be noted that when the pancreas is placed intraperitoneally, it may lead to twisting, predisposing venous thrombosis. Likewise, dehiscence of the duodenum–jejunum anastomosis presents some association with venous thrombosis and ischemic process. Ischemia–reperfusion injury is a potential risk factor for both vascular thrombosis and bowel leaks, in some cases resulting in a graft loss, as has arisen in half of our cases. Vascular events were diagnosed in up to 75% of cases, either by radiology or in the pathology after removal the graft. It is worth noting that two grafts were rescued after primary closure with intestinal bypass and thrombectomy when necessary. Notwithstanding, in selected patients, a total and partial graft duodenectomy may be conveniently employed with the aim of graft rescue as Pieroni *et al.* [44] demonstrated after 336 consecutive retroperitoneal transplantations. Anastomotic dehiscence in recipient jejunum after previous graft transplantectomy was diagnosed in one patient. Special attention should be taken in the case of retransplantation, as it is associated with greater technical difficulties.

To summarize, enteric drainage with an improved technique presents a low risk of nonimmunological pancreas transplant complications. The analysis of this series shows that enteric drainage as duodenum–jejunum side-to-side anastomosis is a safe and feasible technique. However, ischemic conditions could arise from venous thrombosis; arterial stenosis; inadequate revascularization; and retroperitoneal hematoma with extrinsic compression of vein anastomosis. What is interesting to evaluate are those complications related to a vascular event that could be avoided if an affective treatment is applied, as these are considered the Achilles' heel of pancreas transplantation. Close postoperative surveillance is mandatory as radiologic diagnosis of vascular thrombosis may be absent in the immediate postoperative period, as demonstrated when analyzing the pathology report in the case of transplantectomy.

In the present setting, treatment of leaking enteric-drained grafts has always mandated surgical exploration. If the leakage zone was well delineated and graft duodenum was not macroscopically compromised, a primary repair was initially attempted, with the creation of an intestinal bypass to exclude the anastomosis. Regrettably, in some of these cases, this approach was not sufficient to solve the problem because of worsening local conditions. Consequently, graft pancreatectomy was the procedure of choice.

In spite of the retrospective nature of the present study, the low rate of enteric complications, and the absence of significant differences between groups regarding donor and recipient variables, our results stress the importance of primarily focusing on: the detection and control of the potentially risk factors related to donor characteristics; preservation injury (i.e., minimizing cold ischemia); back-table preparation of the graft or other technical issues; and later, prompt detection and treatment of bowel complications and potentially associated vascular events. It is true that a significant number of cases end in transplantectomy but in some, graft salvage may be possible, making operative repair an option that should be carefully considered. Further, non-related graft duodenum early complications (52.2%) did not have impact on graft survival, despite the fact that in some cases reoperation was required.

In May 2016, our group implemented a different technique with a view to improving outcomes. That is to say, graft position was modified by placing the pancreas in the space behind the right colon with a duodenoduodenostomy for exocrine secretions. The preliminary results have been recently published, and no complications related to the new surgical technique have been identified [41]. Taking into account that more cases have yet to be evaluated, it appears that retrocolic graft placement offers advantages concerning straightforward technical vascular reconstruction along with: minimizing the risk of torsion of vascular anastomoses; decreasing the risk of intestinal obstruction by separation of the small bowel from the pancreas graft; and allowing conservative treatment in case of anastomotic insufficiency or pancreatic fistula. Increasingly, more groups are implementing this technique, as the

forementioned advantages may also have an impact on the reduction of graft complications.

As many factors are implicated in the scenario of pancreas transplantation, long-term results are needed for valid interpretations of surgical technique, and efforts should be made with all potentially treatable factors from donor through to recipient.

Authorship

JF-F, BC-V, JF and JCG-V: participated in research design. JF-F, BC-V and JF: participated in the writing of the paper. JF-F, BC-V, GC, JF and JCG-V: participated in the performance of the research. JF-F, BC-V, PV-A, GC, ÁG-C, MAL-B, RR, RG, M^aJR, LF-C, JF and JCG-V: contributed to data acquisition and interpretation. JF-F, BC-V, MC, EE, FD, CF, JF and JCG-V: participated in data analysis. JF-F, BC-V, PV-A, GC, ÁG-C, MAL-B, RR, RG, MC, EE, FD, CF, M^aJR, LF-C, JF and JCG-V: contributed to critical revision of manuscript.

Funding

No direct or indirect financial support by extramural sources was received.

Conflict of interest

The authors have declared no conflicts of interest.

Acknowledgements

We thank Steve Illing, *Cambridge RSA CELTA*, for English language assistance.

REFERENCES

- Posegger KR, Linhares MM, Mucci S, *et al.* The quality of life in type I diabetic patients with end-stage kidney disease before and after simultaneous pancreas-kidney transplantation: a single-center prospective study. *Transpl Int* 2020; **33**: 330.
- Stratta RJ, Fridell JA, Gruessner AC, Odorico JS, Gruessner RW. Pancreas transplantation: a decade of decline. *Curr Opin Organ Transplant* 2016; **21**: 386.
- Stratta RJ, Gruessner AC, Odorico JS, Fridell JA, Gruessner RW. Pancreas transplantation: an alarming crisis in confidence. *Am J Transplant* 2016; **16**: 2556.
- Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas transplantation for patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in the United States: a registry report. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; **47**: 417.
- Dholakia S, Oskrochi Y, Easton G, Papalois V. Advances in pancreas transplantation. *J R Soc Med* 2016; **109**: 141.
- Dholakia S, Mittal S, Quiroga I, *et al.* Pancreas transplantation: past, present, future. *Am J Med* 2016; **129**: 667.
- Groth CG, Tydén G, Lundgren G, *et al.* Segmental pancreatic transplantation with enteric exocrine diversion. *World J Surg* 1984; **8**: 257.
- Di Carlo V, Castoldi R, Cristallo M, *et al.* Techniques of pancreas transplantation through the world: an IPITA Center survey. *Transplant Proc* 1998; **30**: 231.
- Desai NM, Markmann JF. Whole-organ pancreas and pancreatic islet transplantation. In: *Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas* 5th edn. edited by Leslie H. Blumgart, 2, 1600 John F.Kennedy Blvd. Ste 1800. Philadelphia, PA 19103-2899: Saunders Elsevier, 2012: 1796–1804.

10. Boggi U, Vistoli F, Egidi FM, et al. Transplantation of the pancreas. *Curr Diab Rep* 2012; **12**: 568.
11. Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, D'Alessandro AM, Pirsch JD. One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up. *Ann Surg* 2009; **250**: 618.
12. West M, Gruessner AC, Metrakos P, Sutherland DE, Gruessner RW. Conversion from bladder to enteric drainage after pancreaticoduodenal transplantations. *Surgery* 1998; **124**: 883.
13. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001; **233**: 463.
14. Siskind EJ, Amodu LI, Pinto S, et al. Bladder versus enteric drainage of exocrine secretions in pancreas transplantation: a retrospective analysis of the united network for organ sharing database. *Pancreas* 2018; **47**: 625.
15. Boggi U, Amorese G, Marchetti P. Surgical techniques for pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; **15**: 102.
16. El-Hennawy H, Stratta RJ, Smith F. Exocrine drainage in vascularized pancreas transplantation in the new millennium. *World J Transplant* 2016; **6**: 255.
17. Laftavi MR, Gruessner A, Gruessner R. Surgery of pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2017; **22**: 389.
18. Walter M, Jazra M, Kykalos S, et al. 125 Cases of duodenoduodenostomy in pancreas transplantation: a single-centre experience of an alternative enteric drainage. *Transpl Int* 2014; **27**: 805.
19. Lindahl JP, Horneland R, Nordheim E, et al. Outcomes in pancreas transplantation with exocrine drainage through a duodenoduodenostomy versus duodenojejunostomy. *Am J Transplant* 2018; **18**: 154.
20. Horneland R, Paulsen V, Lindahl JP, et al. Pancreas transplantation with enteroanastomosis to native duodenum poses technical challenges—but offers improved endoscopic access for scheduled biopsies and therapeutic interventions. *Am J Transplant* 2015; **15**: 242.
21. Linhares MM, Beron RI, Gonzalez AM, et al. Duodenum-stomach anastomosis: a new technique for exocrine drainage in pancreas transplantation. *J Gastrointest Surg* 2012; **16**: 1072.
22. Shokouh-Amiri H, Zakhary J, Zibari G. A novel technique of portal-endocrine and gastric-exocrine drainage in pancreas transplantation. *J Am Coll Surg* 2011; **212**: 730.
23. Stratta RJ, Sindhi R, Sudan D, Jerius JT, Radio SJ. Duodenal segment complications in vascularized pancreas transplantation. *J Gastrointest Surg* 1997; **1**: 534.
24. Orsenigo E, Cristallo M, Socci C, et al. Successful surgical salvage of pancreas allograft. *Transplantation* 2003; **75**: 233.
25. Uva PD, Villavicencio Fornaciari S, Giunipero AE, et al. Case report: pancreas graft with a duodenal complication rescued using total duodenectomy. *Transplant Proc* 2014; **46**: 3068.
26. Al-Adra D, McGilvray I, Goldaracena N, et al. Preserving the pancreas graft: outcomes of surgical repair of duodenal leaks in enterically drained pancreas allografts. *Transplant Direct* 2017; **3**: e179.
27. Gil-Vernet JM, Fernández-Cruz L, Caralps A, Andreu J, Figuerola D. Whole organ and pancreaticoureterostomy in clinical pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1985; **17**: 2019.
28. www.ont.es/publicaciones/Documentos/pancreaseislotes. PDF Documento de consenso sobre trasplante de páncreas e islotes. Organización nacional de trasplantes.
29. Ferrer J, Ricart MJ. Indicaciones y contraindicaciones del trasplante de páncreas-riñón y del trasplante de páncreas aislado. Selección del candidato a trasplante. En: *Guía de Trasplantes de órganos abdominales*. Capítulo 24. Editor: Andrés Valdivieso. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Editorial Arán, 2017.
30. Fernández-Cruz L, Astudillo E, Sanfey H, et al. Combined whole pancreas and liver retrieval: a new technique for arterial reconstruction of the pancreas graft. *Br J Surg* 1992; **79**: 239.
31. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; **240**: 205.
32. Drachenberg CB, Odorico J, Demetris AJ, et al. Banff schema for grading pancreas allograft rejection: working proposal by a multi-disciplinary international consensus panel. *Am J Transplant* 2008; **8**: 1237.
33. Finger EB, Radosevich DM, Dunn TB, et al. A composite risk model for predicting technical failure in pancreas transplantation. *Am J Transplant* 2013; **13**: 1840.
34. Ziaja J, Krol R, Pawlicki J, et al. Donor-dependent risk factors for early surgical complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 2011; **43**: 3092.
35. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Technical failures after pancreas transplants: why grafts fail and the risk factors. A multivariate analysis. *Transplantation* 2004; **78**: 1188.
36. Moya-Herraiz A, Muñoz-Bellvis L, Ferrer-Fàbrega J, et al. Cooperative study of the Spanish Pancreas Transplant Group (GETP): surgical complications. *Cir Esp* 2015; **93**: 300.
37. Hakeem A, Chen J, Iype S, et al. Pancreatic allograft thrombosis: suggestion for a CT grading system and management algorithm. *Am J Transplant* 2018; **18**: 163.
38. Linhares MM, del Grande L, Gonzalez A, et al. Intestinal obstruction due to internal hernia following pancreas transplantation. *Transplant Proc* 2010; **42**: 3660.
39. Goodman J, Becker YT. Pancreas surgical complications. *Curr Opin Organ Transplant* 2009; **14**: 85.
40. Lall CG, Sandrasegaran K, Maglinte DT, Fridell JA. Bowel complications seen on CT after pancreas transplantation with enteric drainage. *AJR Am J Roentgenol* 2006; **187**: 1288.
41. Ferrer J, Molina V, Rull R, et al. Pancreas transplantation: advantages of a retroperitoneal graft position. *Cir Esp* 2017; **95**: 513.
42. Nymann T, Shokouh-Amiri MH, Elmer DS, Stratta RJ, Gaber AO. Diagnosis, management, and outcome of late duodenal complications in portal-enteric pancreas transplantation: case reports. *J Am Coll Surg* 1997; **185**: 560.
43. Spetzler VN, Goldaracena N, Marquez MA, et al. Duodenal leaks after pancreas transplantation with enteric drainage – characteristics and risk factors. *Transpl Int* 2015; **28**: 720.
44. Pieroni E, Napoli N, Lombardo C, et al. Duodenal graft complications requiring duodenectomy after pancreas and pancreas-kidney transplantation. *Am J Transplant* 2018; **18**: 1388.

Current Trends in Organ Preservation Solutions for Pancreas Transplantation: A Single-Center Retrospective Study.

Tendencias actuales en las soluciones de preservación de órganos para el trasplante de páncreas: un estudio retrospectivo de un solo centro.

Debido a la alta vulnerabilidad del páncreas a la lesión por isquemia-reperfusión, las opciones relacionadas con el tipo de solución de preservación afectan notablemente al éxito del trasplante de páncreas.

Se realizó un análisis retrospectivo en un solo centro de 380 trasplantes de páncreas (2000-2019) para correlacionar las so

luciones de preservación actualmente utilizadas con los resultados del trasplante.

En el grupo de la Universidad de Wisconsin (UW) (n = 267) se produjo un fallo precoz del injerto que requirió una trasplantectomía en los 30 días posteriores al trasplante en un 7,5%, de los casos, en el grupo de Celsior (CS) en un 10,8% (n = 83), en el grupo de Histidina-triptófano-cetoglutarato (HTK) en un 28,5% (n = 7) y en el grupo del Instituto Georges López-1 (IGL-1) en ninguno (n = 23). Las causas más frecuentes de fallos técnicos incluyeron hemorragia abdominal (8,4%); pancreatitis del injerto (3,7%); colecciones (2,6%); complicaciones intestinales (6,6%); y trombosis vascular (20,5%). Aunque la solución IGL-1 proporcionó menores tasas de complicaciones quirúrgicas, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos estudiados. Sin embargo, la solución HTK se asoció a tasas elevadas de pancreatitis. La mejor supervivencia del injerto se consiguió a 1 año utilizando UW e IGL-1, y a 3 y 5 años utilizando IGL-1 (p = 0,017). No hubo diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes tras una mediana de seguimiento de 118,4 meses.

Por tanto, la solución IGL-1 parece prometedora para la perfusión y la preservación de órganos en el trasplante de páncreas, en comparación con las otras soluciones utilizadas durante el período de estudio.



Current Trends in Organ Preservation Solutions for Pancreas Transplantation: A Single-Center Retrospective Study

OPEN ACCESS

*Correspondence:

Joana Ferrer-Fàbrega
2008jff@gmail.com
joferrer@clinic.cat

†ORCID:

Joana Ferrer-Fàbrega
orcid.org/0000-0002-5723-4209

Emma Folch-Puy
orcid.org/0000-0002-6277-9027

Pedro Ventura-Aguilar
orcid.org/0000-0003-3381-7503

Ángeles García-Criado
orcid.org/0000-0003-3536-4288

Enric Esmatjes
orcid.org/0000-0002-6329-5059

Fritz Diekmann
orcid.org/0000-0001-6199-3016

Constantino Fondevila
orcid.org/0000-0002-6161-6824

Josep Fuster
orcid.org/0000-0002-1713-4262

†These authors have contributed
equally to this work and share first
authorship

Received: 09 February 2022

Accepted: 25 February 2022

Published: 28 March 2022

Citation:

Ferrer-Fàbrega J, Folch-Puy E, Lozano JJ, Ventura-Aguilar P, Cárdenas G, Paredes D, García-Criado Á, Bombí JA, García-Pérez R, López-Boado MÁ, Rull R, Esmatjes E, Ricart MJ, Diekmann F, Fondevila C, Fernández-Cruz L, Fuster J and García-Valdecasas JC (2022) Current Trends in Organ Preservation Solutions for Pancreas Transplantation: A Single-Center Retrospective Study. *Transpl Int* 35:10419. doi: 10.3389/ti.2022.10419

Joana Ferrer-Fàbrega^{1,2,*†}, Emma Folch-Puy^{3,2†}, Juan José Lozano^{4,5}, Pedro Ventura-Aguilar^{6,2†}, Gabriel Cárdenas¹, David Paredes⁷, Ángeles García-Criado^{8,2†}, Josep Antoni Bombí⁹, Rocío García-Pérez¹, Miguel Ángel López-Boado¹, Ramón Rull¹, Enric Esmatjes^{10,2†}, Maria José Ricart⁶, Fritz Diekmann^{6,2†}, Constantino Fondevila^{1,5,2†}, Laureano Fernández-Cruz¹, Josep Fuster^{1,5,2†} and Juan Carlos García-Valdecasas^{1,5,2}

¹Hepatobiliopancreatic Surgery and Liver and Pancreatic Transplantation Unit, Clinic Institute of Digestive and Metabolic Diseases (ICMDiM), Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain, ²August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain, ³Experimental Pathology Department, Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona (IIBB), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Barcelona, Spain, ⁴Bioinformatics Platform, Network for Biomedical Research in Hepatic and Digestive Diseases (CIBERehd), Barcelona, Spain, ⁵Network for Biomedical Research in Hepatic and Digestive Diseases (CIBERehd), Barcelona, Spain, ⁶Renal Transplant Unit, Nephrology and Kidney Transplant Department, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain, ⁷Donation and Transplant Coordination Unit, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain, ⁸Department of Radiology, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain, ⁹Department of Pathology, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain, ¹⁰Diabetes Unit, Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Due to the high vulnerability of the pancreas to ischemia-reperfusion injury, choices regarding preservation solution markedly affect pancreas transplant success. A retrospective single-center analysis of 380 pancreas transplants (2000–2019) was performed to correlate current preservation solutions with transplant outcomes. Early graft failure requiring transplantectomy within 30 days post-transplant occurred in 7.5% for University of Wisconsin (UW) group ($n = 267$), 10.8% of Celsior (CS) group ($n = 83$), 28.5% of Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (HTK) group ($n = 7$), and none for Institut Georges Lopez-1 (IGL-1) group ($n = 23$). The most common causes of technical failures in this cohort included abdominal hemorrhage (8.4%); graft pancreatitis (3.7%); fluid collections (2.6%); intestinal complications (6.6%); and vascular thrombosis (20.5%). Although IGL-1 solution provided lower surgical complication rates, no significant differences were found between studied groups. Nevertheless, HTK solution was associated with elevated pancreatitis rates. The best graft survival was achieved at 1 year using UW and IGL-1, and at 3 and 5 years using IGL-1 ($p = 0.017$). There were no significant differences in patient survival after a median follow-up of 118.4 months. In this setting therefore, IGL-1

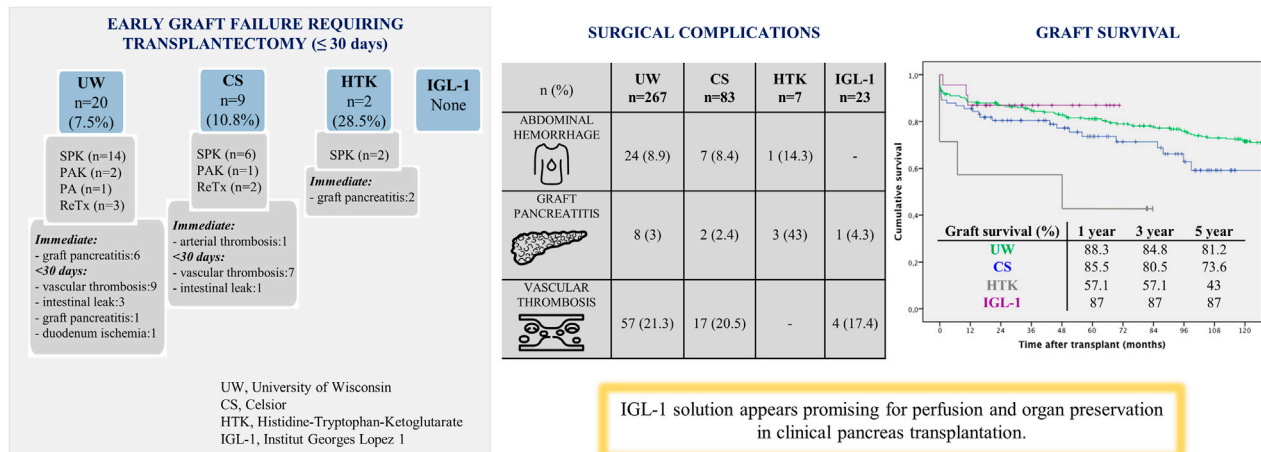
Abbreviations: BMI, Body Mass Index; CIT, Cold Ischemia Time; CS Celsior; DGF, Delayed Graft Function; DM, Diabetes Mellitus; HTK, Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate; HR, Hazard Ratio; IGL-1, Institut Georges Lopez-1; IQR, Interquartile Range; ISGPS, International Study Group for Pancreatic Surgery; LR, Log-rank Test; PAK, Pancreas After Kidney; PPASS, Pre-Procurement Pancreas Suitability Score; PTA, Pancreas Transplant Alone; PTx, Pancreas transplantation; SPK, Simultaneous Pancreas-Kidney; UW, University of Wisconsin.

solution appears promising for perfusion and organ preservation in clinical pancreas transplantation, compared to other commonly used solutions.

Keywords: pancreas transplantation, graft survival, preservation solution, ischemia-reperfusion, pancreatitis, postoperative outcomes

Current trends in organ preservation solutions for pancreas transplantation: a single-center retrospective study

A retrospective single-center analysis of 380 pancreas transplants (2000-2019) was performed to correlate current preservation solutions with transplant outcomes.



Joana Ferrer-Fàbrega, et al. *Transpl. Int.* 2022
doi: [10.3389/ti.2022.10419](https://doi.org/10.3389/ti.2022.10419)



GRAPHICAL ABSTRACT |

INTRODUCTION

For patients with diabetes mellitus (DM) type 1, pancreas transplantation (PTx) is the only therapeutic option capable of normalizing blood glucose and minimizing secondary complications of diabetes, resulting in an increase in the survival and an improved quality of life (1). According to data from the International Pancreas Transplant Registry, more than 56,000 PTx's were carried out worldwide between the first operation in the 1960s and 2017 (2). In Spain, with 12 accredited centers, 2,006 PTx's have been performed since the program started in 1983 (3-5).

The maintenance of organ viability from donation to transplantation is a decisive factor for the adequate function and survival of the graft, especially in organs such as the pancreas, which is highly susceptible to ischemic damage. Preservation has become a key challenge due to the increasing use of marginal donors, in whom the functionality of the organ is most affected (6,7).

In this scenario, four preservation solutions are currently in use for pancreas transplantation. University of Wisconsin (UW) solution has been considered for organ perfusion in abdominal organ transplantation since the late 80s (8). It features a potassium concentration that mimics the intracellular medium and uses hydroxyethyl starch (HES) as the oncotic agent. In

contrast, Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (HTK) and Celsior (CS) solutions, which were originally designed for cardiac graft protection, have the advantage of a much lower viscosity, providing more rapid cooling and better washout during organ procurement. Meanwhile, Institut Georges Lopez 1 (IGL-1) preservation solution was introduced in the early 2000s for the maintenance of abdominal organs and, although clinical experience in PTx with this solution is limited, initial results have been promising (9). Its composition resembles that of UW, with inversed potassium/sodium contents and replaced HES [with a tendency to induce red blood cell aggregation (10)] with 35-kDa molecular-weight polyethylene glycol (PEG35), a neutral, water-soluble, non-toxic polymer that acts like a colloid (11).

At present there is no universal consensus regarding the optimal preservation solution in the setting of PTx albeit UW solution continues to be recognized as the "gold standard" (12). Considering that early technical failure remains the Achilles' heel of pancreas transplantation, there is a growing need within the scientific community for new solutions with superior preservation properties and reduced side effects.

In recent years, the Pancreatic Transplant Unit at Hospital Clínic of Barcelona has routinely used IGL-1 as a preservation solution for PTx from its own donors. The aim of this study was

to compare the effectiveness of the four currently in-use preservation solutions on the outcome of PTx regarding early pancreatic graft function as well as long-term patient and graft survival. Secondly, postoperative surgical complications were also evaluated, as well as their relation with ischemia-reperfusion injury.

MATERIAL AND METHODS

Study Design

Five hundred ninety-one consecutive pancreas transplants were performed at the Hospital Clínic of Barcelona from 1983 through to the end of 2019. A prospectively assembled database of all pancreas transplants from January 2000 to March 2019 was reviewed, i.e. since surgical technique and immunosuppression strategies were standardized. The patient cohort included 380 patients who underwent PTx: 312 (82.1%) simultaneous pancreas-kidney (SPK); 27 (7.1%) pancreas after kidney (PAK) and 3 (0.8%) pancreas transplant alone (PTA). In addition, 38 (10%) patients received a pancreas retransplantation. Data from this cohort were stratified into four groups according to the organ preservation solution employed (UW, CS, HTK and IGL-1). UW and CS were used throughout the whole period of analysis, HTK from January to December 2013 while IGL-1 has been in use from 2014 to the present.

This study protocol was approved by our institutional review board (HCB/2020/0499) and complied with the ethical standards of the Helsinki Declaration of 1975.

Donor Characteristics

Graft pancreas acceptance criteria was performed based on the consensus document of the National Transplant Organization described in 2005 and updated in 2018 (13). Donor analyzed characteristics included: age; gender; cause of death; body mass index (BMI); cold ischemia time (CIT); pre-procurement pancreas suitability score (PPASS); perfusion volume, and amylase/lipase levels.

During organ procurement, both abdominal aorta and portal vein cannulation (dual perfusion) were used to perfuse the organs (perfusion time 8–10 min). The perfusion volume differed depending on the surgeon criteria to obtain a clear effluent via vena cava. The standard, whole-pancreas graft included the entire pancreas and a duodenal segment.

Recipient Characteristics

The indications for PTx were patients with DM who met the inclusion criteria according to the protocol established in our institution (14). Venous systemic drainage was performed between graft portal vein and recipient vena cava or right iliac vein. Arterial supply for the pancreatic graft was done through the anastomosis of the recipient right iliac primitive artery to the graft superior mesenteric artery or the common iliac graft artery, depending on the backtable reconstruction (15). For exocrine secretion, enteric drainage was created “side-to-side”, either by duodeno-jejunostomy (from January 2000 to April 2016) or duodeno-duodenostomy anastomosis (from May 2016 to March 2019).

TABLE 1 | Components and function of the various preservation solutions compared in the study.

	UW	CS	HTK	IGL-1	Function
mOsm/L	320	320	310	290	—
Na ⁺	30	100	15	120	Maintenance of osmotic balance
K ⁺	125	15	10	25	Maintenance of osmotic balance
Cl ⁻	—	—	50	—	Maintenance of osmotic balance
Mg ²⁺	5	13	4	—	Maintenance of osmotic balance
Ca ²⁺	—	0.25	0.015	0.5	Maintenance of osmotic balance
HCO ₃ ⁻	5	—	—	—	Buffer
SO ₄ ⁻	5	—	—	5	Buffer
PO ₄ ⁻	25	—	—	25	Buffer
HES (g/L)	50	—	—	—	Oncotic agent, impermeant
PEG35 (g/L)	—	—	—	1	Oncotic agent, impermeant
Mannitol	—	60	30	—	Impermeant, membrane stabilizer
Lactobionate	100	80	—	100	Impermeant, membrane stabilizer
Raffinose	30	—	—	30	Impermeant
Allopurinol	1	—	—	1	Antioxidant
Histidine	—	30	180	—	Antioxidant, buffer
Tryptophan	—	—	2	—	Antioxidant, membrane stabilizer
Glutathione	3	3	—	3	Antioxidant
Ketoglutarate	—	—	1	—	Energy metabolism substrate
Adenosine	5	—	—	5	Energy metabolism substrate
Glutamate	—	20	—	—	Energy metabolism substrate

Concentrations are expressed in mmol/L, unless otherwise specified.

HES, indicates hydroxyethyl starch; PEG35, polyethylene glycol 35 kDa; UW, University of Wisconsin; CS, Celsior; HTK, Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate; IGL-1, Institut Georges Lopez-1.

The demographic recipient factors included age; gender; BMI; DM type-1; time of DM evolution (DM *vintage*), and type and duration of dialysis (Dialysis *vintage*). In addition, surgical complications were defined according to the modified Clavien Dindo classification (16) as any postoperative event related to the procedure within the 90 days following the transplant. Postoperative hemorrhage was classified according to the definition of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) (17). As there was a lack of consensus regarding a clear definition of graft pancreatitis, it was considered the case when it was readily apparent that it had arisen intraoperatively from ischemia-reperfusion injury and its related-complications such as pancreatic abscesses, and peripancreatic fluid collections. Other entities were also considered such as sterile or infected abdominal fluid collections either diagnosed by ultrasound/abdominal computed tomography or evidenced by clinical symptoms. Intestinal complications included duodenum-related leaks and small-bowel obstruction.

Early pancreatic graft function was evaluated both by biochemical parameters (peak serum amylase and lipase levels in the first 48 h together with insulin requirements) and by clinical outcomes, including the need of transplantectomy within 30 days of transplantation.

Immunosuppression

Routine immunosuppression in SPK and PAK consisted of different regimens administered following the institutional protocol, which varied according to the date of transplant

TABLE 2 | Relationship between preservation solutions and clinicopathological features of donors.

	Total n = 380	UW n = 267	CS n = 83	HTK n = 7	IGL-1 n = 23	P
Age (years)	32 (21–40)	30 (20–39)	37 (29–45)	43 (33–47)	30 (19–39)	0.803 ^a 0.042 ^b <0.001 ^c
Gender M/F	224 (58.9)/156 (41.1)	164 (61.4)/103 (38.6)	45 (54.2)/38 (45.8)	4 (57.1)/3 (42.9)	11 (47.8)/12 (52.2)	0.266 ^a 0.642 ^b 0.251 ^c
Cause of death						
-Trauma	197 (51.8)	153 (57.3)	31 (37.3)	2 (28.6)	11 (47.8)	0.561 ^a
-Anoxic damage	21 (5.5)	14 (5.2)	5 (6)	-	2 (8.7)	0.100 ^b
-CVA	146 (38.4)	90 (33.7)	44 (53)	4 (57.1)	8 (34.8)	0.012 ^c
-Others	16 (4.2)	10 (3.7)	3 (3.6)	1 (14.3)	2 (8.7)	
BMI (kg/m ²)	23.4 (21.5–25.3)	23.2 (21.3–25.2)	23.4 (22.3–25.5)	24.2 (23.1–27.3)	23.6 (20.8–25.6)	0.839 ^a 0.418 ^b 0.065 ^c
Pancreas CIT (hours)	10.1 (8–12)	10 (8–12)	11 (9–12.1)	8.3 (6–10.3)	8.2 (7.1–10.1)	0.001 ^a <0.001 ^b 0.115 ^c
Kidney CIT (hours)	12.3 (10–14.3)	12.3 (10–14.3)	12.8 (10.2–14.7)	10.8 (9.4–14.1)	11.2 (9.9–12.8)	0.262 ^a 0.188 ^b 0.600 ^c
PPASS	16 (14–18)	16 (14–18)	17 (14–18)	17 (15–20)	17 (14–18)	0.637 ^a 0.683 ^b 0.043 ^c
Perfusion Volume (L)	6.8 (6.0–7.4)	6.5 (6.0–7.0)	6 (5–6.1)	7 (6–7.5)	7.5 (7–8)	0.014 ^a 0.002 ^b 0.099 ^c
Amylase (IU/L)	84 (47–164.2)	86 (48–172)	73 (39–146)	51 (39–63)	94 (57–294)	0.629 ^a 0.202 ^b 0.112 ^c
Lipase (IU/L)	45 (17–109)	50 (20–126)	22 (11–85.5)	29 (8.2–55.7)	33 (6–79)	0.088 ^a 0.820 ^b 0.091 ^c

Continuous variables are expressed as median (interquartile ranges) and categorical variables as frequencies (percentages).

Comparison of the analyzed variables have been made between UW, CS, and IGL-1, groups. For HTK, group only a descriptive analysis is displayed.

aIGL-1, vs. UW; bIGL-1, vs. CS; cUW, vs. CS.

M, indicates male; F, female; CVA, cerebrovascular accident; BMI, body mass index; CIT, cold ischemia time; PPASS, pre-procurement pancreas suitability score; UW, University of Wisconsin; CS, Celsior; HTK, Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate; IGL-1, Institut Georges Lopez-1.

including monoclonal antibody (OKT3), anti-interleukin-2 monoclonal antibody (basiliximab), rabbit anti-human lymphocytes polyclonal antibodies (thymoglobulin) among others, as standard induction therapy. Maintenance immunosuppression was based on triple therapy with calcineurin inhibitor (cyclosporine A until 2005 vs. tacrolimus introduced in the late 90s), mycophenolate and steroids.

Anticoagulant Therapy and Antibiotic Prophylaxis

Our standard anticoagulation protocol included enoxaparin 20 mg every 12 h, starting 8-h post-surgery and maintained until patient discharge (in the absence of thrombotic/hemorrhagic complications), and aspirin 50 mg/d starting at 12-h post-surgery until discharge (100 mg/d).

Vancomycin plus third-generation cephalosporin (from 2000 to 2014) or ertapenem (from 2015 to 2019) were used as antibiotic prophylaxis in the perioperative period. Fungal prophylaxis with fluconazole was universally used in all recipients. Cytomegalovirus prophylaxis was provided by ganciclovir or valganciclovir, depending on glomerular filtration rates.

Statistical Analysis

Categorical variables are expressed as frequencies (%), percentages and continuous variables such as median and interquartile range (IQR). Categorical variables were analyzed by use of Fisher's exact or χ^2 test. Mann-Whitney U test or the Kruskal Wallis in the case of nonparametric distribution were used for the analysis of continuous variables. Due to the limited number of cases for HTK group, and the resulting bias that may arise in subgroup analysis, we have deemed it appropriate to

TABLE 3 | Relationship between preservation solutions and clinicopathological features of recipients.

	Total n = 380	UW n = 267	CS n = 83	HTK n = 7	IGL-1 n = 23	P
Age (years)	40 (35–45)	39 (34–44)	42 (37–47)	45 (33–49)	47 (37–53)	0.003 ^a 0.218 ^b 0.001 ^c
Gender M/F	240 (63.2)/140 (36.8)	170 (63.7)/97 (36.3)	55 (66.3)/28 (33.7)	3 (42.9)/4 (57.1)	12 (52.2)/11 (47.8)	0.369 ^a 0.231 ^b 0.696 ^c
BMI (kg/m ²)	22.7 (20.9–25.6)	22.4 (20.6–25.5)	23 (20.7–25.7)	22.5 (21.2–26.1)	23.1 (21.8–25.5)	0.198 ^a 0.581 ^b 0.402 ^c
DM type						<0.001 ^a
-DM I	374 (98.4)	266 (99.6)	80 (96.4)	7 (100)	21 (91.3)	0.017 ^b
-Others	6 (1.6)	1 (0.4)	3 (3.6)		2 (8.7)	0.015 ^c
DM vintage (years)	26 (21–31)	25 (21–30)	28 (22–33.2)	32 (25–34)	27 (21–37)	0.182 ^a 0.904 ^b 0.020 ^c
Dialysis vintage (months)	26.5 (17.4–36.7)	26 (18–36.7)	26.8 (19–36.1)	47.3 (26.4–52.3)	24 (11.5–35.3)	0.361 ^a 0.322 ^b 0.917 ^c
Type of dialysis						
-Hemodialysis	213 (56)	151 (56.6)	36 (43.4)	5 (71.4)	12 (52.2)	0.846 ^a
-Peritoneal dialysis	85 (22.4)	63 (23.6)	22 (26.5)	2 (28.6)	5 (21.7)	0.992 ^b
-Pre-emptive	30 (7.9)	20 (7.5)	9 (10.8)		2 (8.7)	0.469 ^c
-No dialysis	52 (13.7)	33 (12.3)	9 (10.8)		4 (17.4)	
Transplant type						
-SPK	312 (82.1)	224 (83.9)	62 (74.7)	7 (100)	19 (82.6)	0.933 ^a
-PAK	27 (7.1)	16 (6)	9 (10.8)	—	2 (8.7)	0.847 ^b
-PA	3 (0.8)	2 (0.7)	1 (1.2)	—	—	0.281 ^c
-Retransplant	38 (10)	25 (9.4)	11 (13.3)	—	2 (8.7)	
Induction therapy						
-Basiliximab	151 (39.7)	116 (43.5)	32 (38.5)	3 (42.8)	—	<0.001 ^{a,b}
-Thymoglobulin	192 (50.5)	114 (42.7)	51 (61.5)	4 (47.2)	23 (100)	0.001 ^c
-Others	37 (9.8)	37 (13.8)	—	—	—	
Graft reconstruction						
-SA-SMA	350 (92.1)	249 (93.3)	72 (86.7)	7 (100)	22 (95.7)	0.823 ^a
-“Y” iliac graft	27 (7.1)	15 (5.6)	11 (13.3)	—	1 (4.3)	0.191 ^b
-Others	3 (0.8)	3 (1.1)	—	—	—	0.012 ^c
Intestinal anastomosis	—	—	—	—	—	
-Duodeno-jejunostomy	337 (88.7)	256 (95.9)	67 (80.7)	7 (100)	7 (30.4)	<0.001 ^{a,b,c}
-Duodeno-duodenostomy	43 (11.3)	11 (4.1)	16 (19.3)	—	16 (69.6)	
Transplant Era						
-2000–2009	226 (59.5)	220 (82.4)	6 (7.2)	—	—	<0.001 ^{a,c}
-2010–2019	154 (40.5)	47 (17.6)	77 (92.7)	7 (100)	23 (100)	0.336 ^b

Continuous variables are expressed as median (interquartile ranges) and categorical variables as frequencies (percentages).

Comparison of the analysed variables have been made between UW, CS, and IGL-1, groups. For HTK, group only a descriptive analysis is displayed.

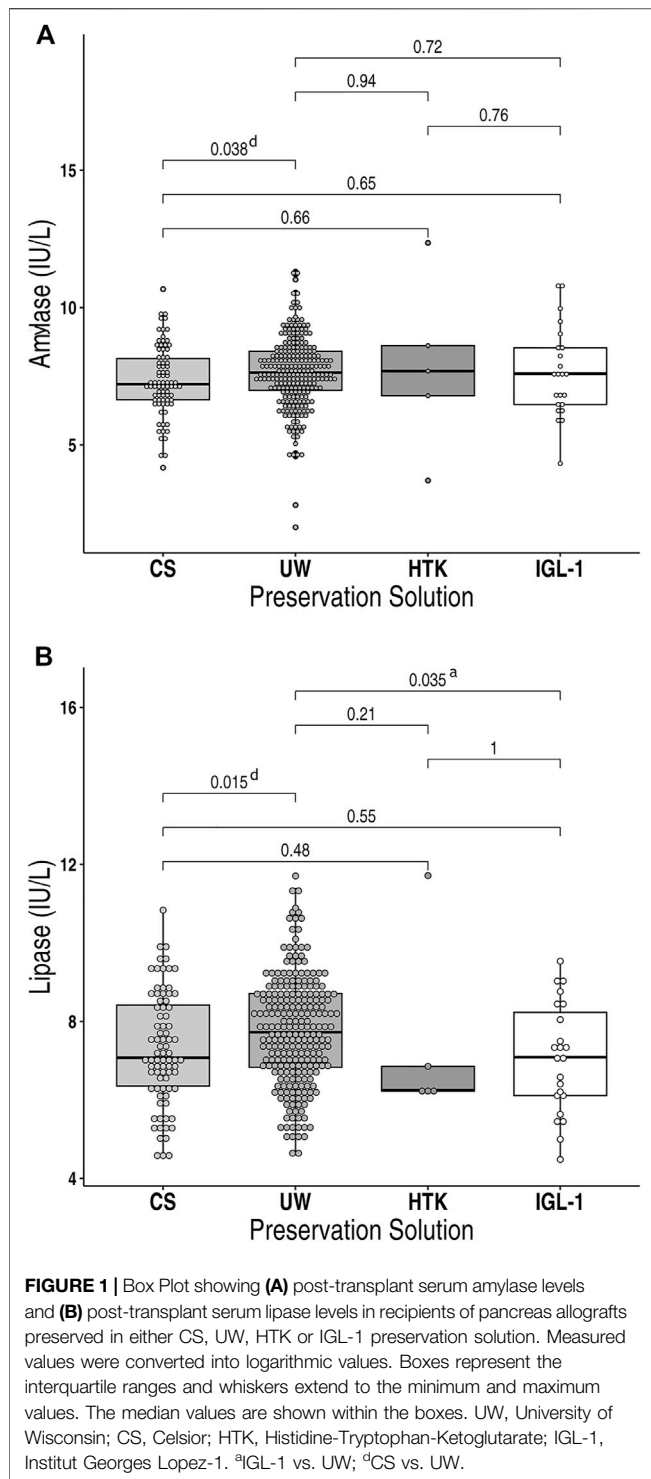
aIGL-1, vs. UW; bIGL-1, vs. CS; cUW, vs. CS.

M, indicates male; F, female; BMI, body mass index; DM, Diabetes Mellitus; SPK, Simultaneous Pancreas-Kidney; PAK, Pancreas After Kidney; PA, Pancreas Transplant Alone; SA-SMA, Splenic Artery - Superior Mesenteric Artery; UW, University of Wisconsin; CS, Celsior; HTK, Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate; IGL-1, Institut Georges Lopez-1.

provide a detailed description of the immediate post-transplant complications instead of including it for comparison with other groups.

The following variables have been included in the univariate and multivariate analysis as potential risk factors for early graft survival: donor demographics (age, gender, cause of death, body

mass index, amylase and lipase values, and P-PASS); donor procurement factors (preservation solution, total perfusion volume, cold ischemia time); era of transplant (before and after 2010); recipient demographics (age, gender, body mass index, DM type, DM vintage, dialysis vintage, type of dialysis, transplant type, and induction therapy). Other factors related to



surgical management and technique included were the type of arterial reconstruction in the backtable, the type of vascular (arterial and venous) anastomosis and the intestinal anastomosis technique used in the recipient.

Patient and graft survival were assessed using Kaplan–Meier curves and compared with the log-rank test (LR) and Breslow. Numeric covariates were dichotomized by their median. Patient

survival was calculated from the time of transplant to death or the end of follow-up. Pancreas graft survival was calculated from the time of transplant until any of the following: the need for graft removal; the return to permanent insulin therapy dependency; retransplant or death/end of follow-up with a functioning graft. *p* values of less than 0.05 were considered statistically significant. Significant covariates were subjected to multivariate cox regression analysis.

Statistical calculations were made using SPSS for Windows software (IBM SPSS Statistics version 20.0, 1989–1995; Chicago, IL) and R statistical software (R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

RESULTS

Demographic Profile

A total 380 PTx's were performed in our center with the use of four different preservation solutions, which differed in terms of their chemical composition (Table 1). Some 267 (70.3%) patients were perfused with UW, 83 (21.8%) with CS, 7 (1.8%) with HTK, and 23 (6.1%) with IGL-1. HTK was introduced in 2013 but was associated with a high and unexpected incidence of graft pancreatitis, prompting us to cease using it and convert to IGL-1.

The four groups had similar characteristics regarding donors as shown in Table 2. HTK and CS groups presented older donor age as compared to IGL-1 and UW ($p < 0.05$). IGL-1 and HTK exhibited shorter CIT ($p < 0.05$), with significantly larger volumes of perfusion solution as compared to CS and UW ($p < 0.05$). The preservation solutions did not differ regarding gender, cause of death, BMI, PPASS and the levels of lipase. Nevertheless, in relation to donor amylase levels, HTK group presented lower values compared to others.

Recipient demographics showed no significant differences with respect to gender, BMI, dialysis vintage, type of dialysis and type of transplant (Table 3). By contrast, recipients in the IGL-1 group were older compared with UW group ($p = 0.003$) and had the lower proportion of patients with DM I compared to others. Thymoglobulin was the most frequently used drug as induction therapy for CS, HTK and IGL-1 groups.

Surgical Technique

There were, by far, more SPK compared to PAK and PTA in the UW, CS and IGL-1 group (Table 3). Patients transplanted with HTK solution corresponded solely to SPK technique.

For the vascular reconstruction of the pancreatic graft during backtable, arterial anastomosis between the splenic artery and the superior mesenteric artery was performed in the majority of cases for all analyzed groups. Regarding enteric exocrine drainage procedures, most UW, CS and HTK-preserved grafts were transplanted intraperitoneally (duodeno-jejunostomy), except for IGL-1, for which duodeno-duodenostomy technique was used in 69.6% of cases.

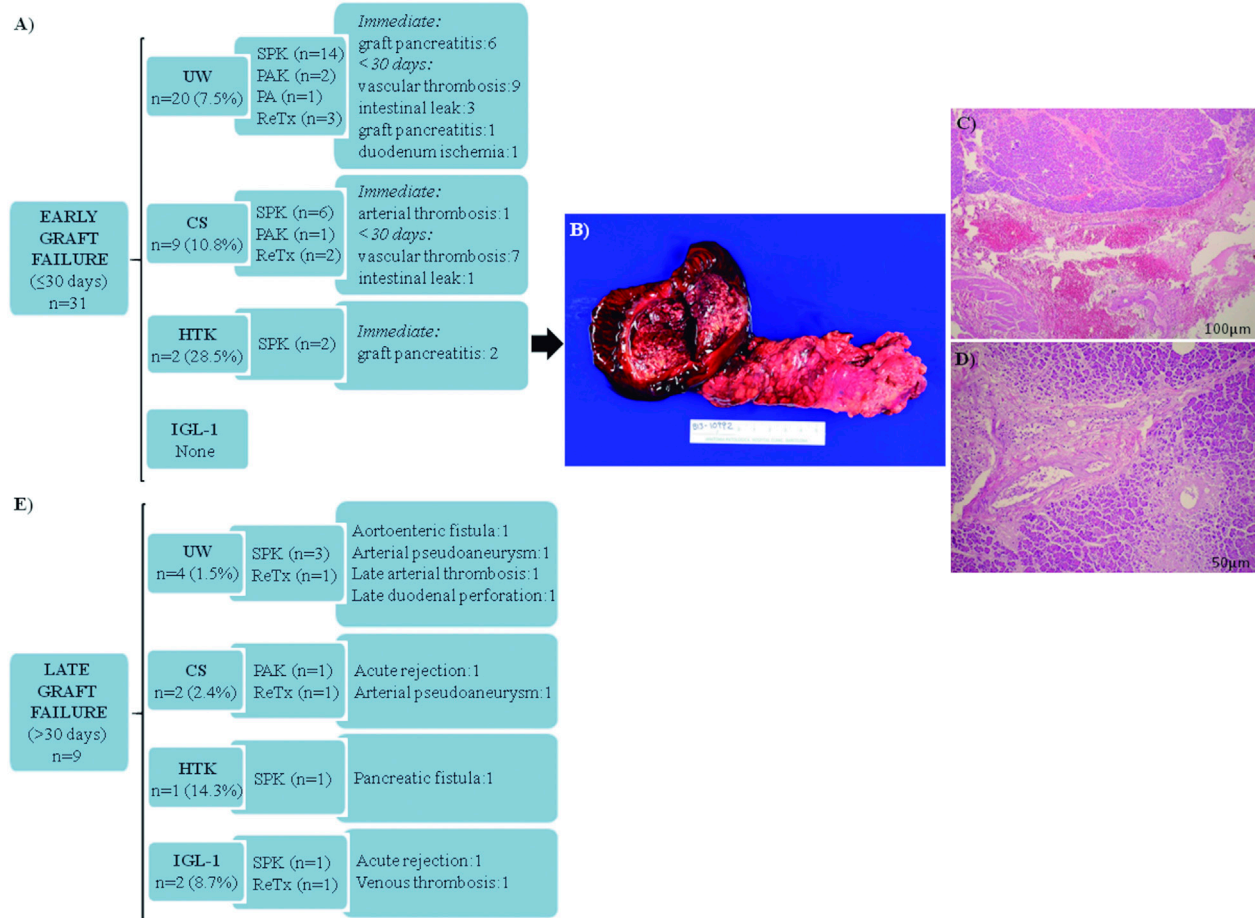


FIGURE 2 | Pancreas graft failure requiring early (≤30 days) and late (>30 days) transplantectomy in transplanted patients. **(A)** Main causes of transplantectomy within 30 days after pancreas transplantation. Vascular thrombosis for UW group includes: venous thrombosis ($n = 5$); arterial thrombosis ($n = 3$); and venous + arterial thrombosis ($n = 1$). Vascular thrombosis for the CS group includes: venous thrombosis ($n = 4$); venous + arterial thrombosis ($n = 3$). **(B)** Macroscopic aspect of the graft perfused with HTK with areas of hemorrhage and necrosis in pancreatic tissue and duodenum. **(C)** Extensive hemorrhagic areas affecting the pancreatic parenchyma and peripancreatic soft tissue indicated by asterisks (H&E, scale bar 100 μm). **(D)** Pancreatic parenchyma with ischemic necrosis indicated by asterisks (H&E, scale bar 50 μm). **(E)** Main causes of transplantectomy after 30 days of pancreas transplantation. UW, University of Wisconsin; CS, Celsior; HTK, Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate; IGL-1, Institut Georges Lopez-1; SPK, Simultaneous Pancreas-Kidney; PAK, Pancreas After Kidney; PA, Pancreas Transplant Alone; DM, Diabetes Mellitus; ReTx, Retransplant. H&E, Hematoxylin and eosin.

Transplant Outcomes

Early Graft Function

On the immediate postoperative days (24h–48 h), serum amylase levels were the following: UW, 198 (IQR 127–341) IU/L; CS, 148 (IQR 100–295) IU/L; HTK, 206 (IQR 62–2821.5) IU/L and IGL-1, 193 (IQR 89–375) IU/L. Statistical differences were found between UW and CS (**Figure 1A**). The serum lipase levels were as follows: UW, 212 (IQR 114–420) IU/L; CS, 135 (IQR 80.5–350) IU/L; HTK, 76 (IQR 74.5–1738) IU/L and IGL-1, 136 (IQR 66–343.66) IU/L. The highest values for lipase peak were observed in the UW group, compared with CS and IGL-1 (**Figure 1B**). Despite the fact that those patients that required immediate transplantectomy were excluded from the amylase/lipase postoperative analysis, functioning pancreatic allografts perfused and subsequently preserved in HTK solution had an elevated serum amylase and

lipase peak as demonstrated by IQR-75% compared to those preserved using other solutions. Nevertheless, the differences were not statistically significant.

Interestingly, a total of 30 patients presented kidney delayed graft function (DGF): UW (7.1%); CS (7.2%), HTK (57.1%); IGL-1 (4.3%), ($p < 0.001$, HTK vs. others). Hemodialysis was required in 15 of them in the immediate postoperative period, with progressive normalization of renal function at the moment of discharge.

Graft Transplantectomy

Early graft failure requiring transplantectomy within 30 days post-transplant occurred in 31 (8.1%) patients (**Figure 2A**), being more frequent in the case of HTK solution (28.5%). None of the IGL-1-preserved allografts required transplantectomy before 30 days. Vascular thrombosis was the main cause of early graft

TABLE 4 | Surgical postoperative complications.

	Total <i>n</i> = 380	UW <i>n</i> = 267	CS <i>n</i> = 83	HTK <i>n</i> = 7	IGL-1 <i>n</i> = 23	<i>P</i>
Pancreas						
Abdominal hemorrhage	32 (8.4)	24 (8.9)	7 (8.4)	1 (14.3)		0.133 ^a
Clavien-Dindo						
I	1 (3.1)	1 (4.2)				0.150 ^b
II	3 (9.4)	1 (4.2)	2 (28.6)			0.876 ^c
IIIa						
IIIb	28 (87.5)	22 (91.6)	5 (71.4)	1 (100)		
IV						
Graft pancreatitis	14 (3.7)*	8 (3)	2 (2.4)	3 (43)	1 (4.3)	
Clavien-Dindo						
I	1 (7.1)				1 (100)	0.720 ^a
II						0.620 ^b
IIIa	5 (35.7)	2 (25)	2 (100)	1 (100)		0.779 ^c
IIIb						
IV						
Abdominal fluid collection	10 (2.6)	7 (2.6)	3 (3.6)			
Clavien-Dindo						
I	2 (20)	1 (14.3)	1 (33.3)			0.432 ^a
II	2 (20)	2 (28.6)				0.355 ^b
IIIa	1 (10)		1 (33.3)			0.635 ^c
IIIb	5 (50)	4 (57.1)	1 (33.3)			
IV						
Intestinal complication	25 (6.6)	15 (5.6)	8 (9.6)	1 (14.3)	1 (4.3)	
Clavien-Dindo						
I	3 (12)	1 (6.7)	2 (25)			0.798 ^a
II	2 (8)		1 (12.5)	1 (100)		0.421 ^b
IIIa						0.197 ^c
IIIb	14 (56)	10 (66.7)	3 (37.5)		1 (100)	
IV	6 (24)	4 (26.7)	2 (25)			
Vascular thrombosis**	78 (20.5)	57 (21.3)	17 (20.5)		4 (17.4)	0.655 ^a
Anticoagulation protocol	23 (29.5)	20 (35.1)	3 (17.6)			0.742 ^b
Conservative	11 (14.1)	5 (8.8)	4 (23.5)		2 (50%)	0.866 ^c
anticoagulation	19 (24.4)	17 (29.8)	2 (11.8)			
Interventional radiology	25 (32.1)	15 (26.3)	8 (47.1)		2 (50%)	
Relaparotomy						
Pancreas graft (no patients)	83 (21.8)	58 (21.7)	21 (25.3)	1 (14.3)	3 (13)	0.327 ^a
Time after transplant (days)	6 (2–15)	6.5 (1.7–15)	4 (1–12.5)	2	19 (3–36)	0.214 ^b
—						0.496 ^c
Hospital stay	15 (11–22)	14 (11–21)	15 (12–24)	30 (11–34)	13 (11–19)	0.475 ^a
						0.257 ^b
						0.384 ^c

Categorical variables are expressed as frequencies (%) and percentages and continuous variables as median and interquartile range (IQR).

Comparison of the analysed variables have been made between UW, CS, and IGL-1, groups. For HTK, group only a descriptive analysis is displayed.

^aIGL-1, vs. UW

^bIGL-1, vs. CS

^cUW, vs. CS.

Include hemoperitoneum, intra-abdominal/subcutaneous hematoma.

*In 8 of the cases an immediate transplantectomy was required, not included in Clavien-Dindo classification.

**Venous and arterial thrombosis.

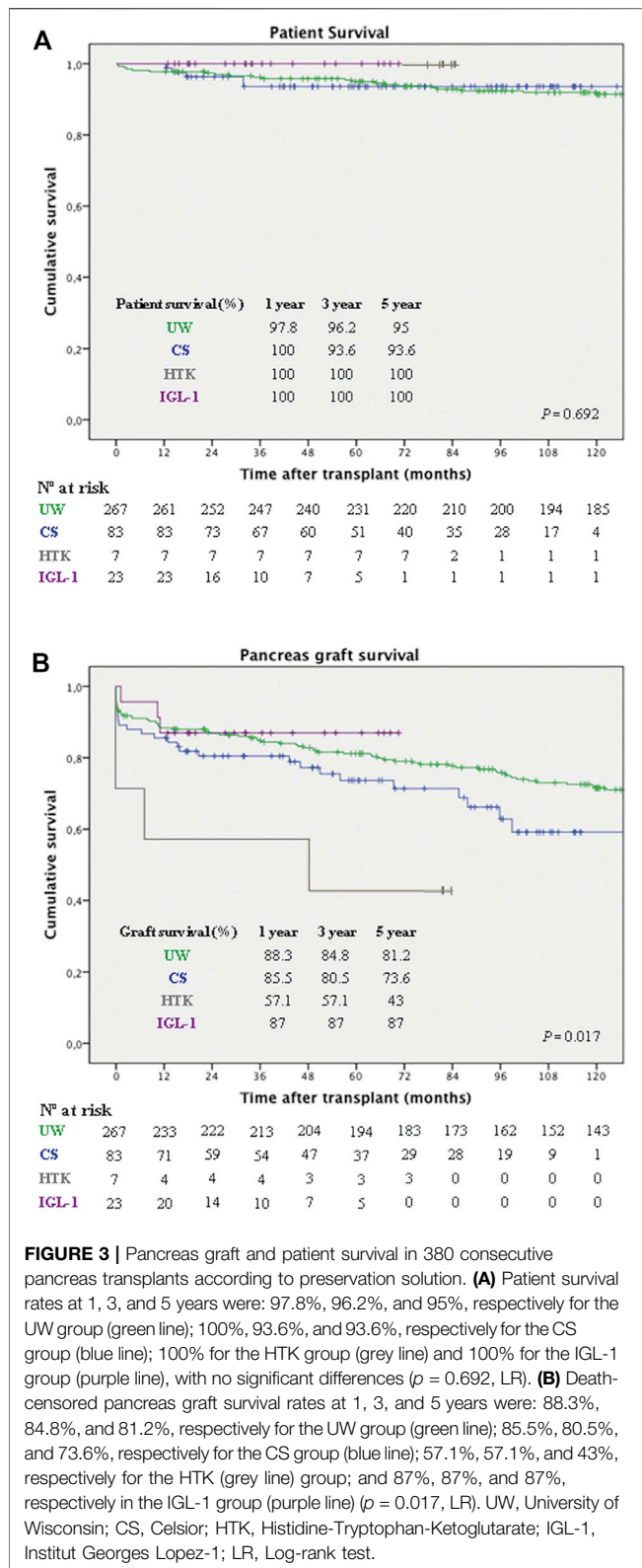
Anticoagulation protocol (enoxaparin + aspirin).

Conservative Anticoagulation (systemic heparin/acenocoumarol).

UW, indicates University of Wisconsin; CS, Celsior; HTK, Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate; IGL-1, Institut Georges Lopez-1.

failure in UW and CS-preserved allografts, while graft pancreatitis was the leading cause of pancreatic failure in HTK-preserved allografts. **Figure 2B** illustrates the appearance

of one of the HTK-perfused grafts, presenting an immediate severe macroscopic hemorrhagic reperfusion pancreatitis, and confirmed by histopathological data (**Figures 2C,D**).



Late causes of graft failure requiring pancreas transplantectomy beyond 30-day post-transplant accounted for 2.4% of the cases (Figure 2E).

Surgical Complications After Transplant

Technical failures in the total cohort amounted to 37.4% ($n = 142$). The Clavien-Dindo grading system for the classification of surgical complications was as follow: grade I (5.3%), grade II (6%), grade IIIa (3.9%), grade IIIb (20.5%), grade IVa (1.6%).

Focusing on the most relevant postoperative events, as depicted in Table 4, abdominal hemorrhage was identified in 8.4% of the cases (Grade A ISGPS (3.1%) and Grade B ISGPS (96.9%)), being similar between groups, except for IGL-1 group, which had none.

In most cases, a surgical reintervention was required due to: hemoperitoneum ($n = 24$); intra-abdominal hematoma ($n = 3$); and subcutaneous hemorrhage ($n = 1$). Graft pancreatitis was diagnosed in a total of 14 patients. There were numerical differences based on the preservation solution type ($p < 0.001$), with a significantly high rate for the HTK group (43%, thymoglobulin ($n = 2$), basiliximab ($n = 1$)). Regarding the whole series, some 8 cases required an immediate transplantectomy because of a severe graft necro-hemorrhagic pancreatitis after reperfusion (Figures 2A–D). In those situations, the surgeon considered the graft not viable after checking the tightness and absence of thrombi of the vascular anastomoses. Another HTK case presented a less severe heterogeneous reperfusion with areas of intra-parenchymal hemorrhage (amylase/lipase at 24 h: 5250/3369 IU/L). In that situation, it was decided to salvage the graft, although a pancreas transplantectomy was mandatory 7 months later because of an infected persistent pancreatic fistula. The remaining 5 cases of pancreatitis, presented with a median 24 h serum values of amylase and lipase of 1017 IU/L (796.25–2007) and 776.5 IU/L (495.1–1968.7) respectively, evolved as peripancreatic fluid collection, requiring relaparotomy ($n = 4$) at a median of 12 days (6.5–15) post-transplant and percutaneous abscess drainage ($n = 1$). Other intra-abdominal fluid collections were diagnosed in 10 patients, without impact on graft survival. A relaparotomy was needed in half of them, performed in most cases when the patient was readmitted after discharge because of fever and abdominal pain at a median of 28 days (18–43.5) after transplant. Intestinal complications (6.6%) included post-transplant duodenal-enteric leaks and those related to small-bowel obstruction. A total of 5 patients required early transplantectomy because of: anastomotic leak ($n = 2$); a leak of the duodenal stump site ($n = 2$), and ischemia of the duodenum ($n = 1$). The UW, CS and IGL-1 preservation solutions presented similar rates of vascular thrombosis (venous (77%), arterial (6.4%), both (16.6%). Note that, in a total of 25 out of 78 patients, surgery was applied as treatment. Other therapeutic options used for thrombosed pancreas grafts are also described in Table 4.

Patient and Graft Survival

After a median follow-up of 118.4 months (IQR: 63.2–168.9), overall patient survival for the whole cohort at 1, 3, and 5 years was 98.4%, 96%, and 95%, respectively. Patient survival rates at 1, 3, and 5 years for the studied groups are depicted in Figure 3A, with no significant differences between them ($p = 0.692$).

Overall death-censored pancreas graft survival for the whole cohort at 1, 3, and 5 years was 87.1%, 83.4%, and 79%, respectively. **Figure 3B** represents the pancreas graft survival rates at 1, 3, and 5 years for the different preservation solution groups. Overall UW, IGL-1 and CS were associated with better pancreas graft survival, compared to HTK ($p = 0.017$).

Regarding pre-procedure variables related to donor and recipient, a significantly increased risk of graft loss on univariate analysis was associated with the following: CIT (>10 h), [hazard ratio (HR) 1.51, 95% CI 1.02–2.23; $p = 0.035$], HTK as preservation solution (HR 3.48, 95% CI 1.27–9.52; $p = 0.009$), pretransplant creatinine (>5.9 mg/dl) (HR 0.66, 95% CI 0.44–0.98; $p = 0.039$), type of transplant (other than SPK) (HR 2.12, 95% CI 1.38–3.25; $p < 0.001$), recipient gender (female) (HR 1.52, 95% CI 1.03–2.23; $p = 0.031$). Other variables with no statistical significance yet presented a tendency to influence graft survival were: donor BMI >27 kg/m² ($p = 0.057$) and donor cause death other than trauma ($p = 0.06$). In a multivariate Cox regression model for graft survival, the variables associated with an increased risk for graft failure were: type of transplant (other than SPK) (HR 5.46 CI 1.63–18.28; $p = 0.005$) and recipient gender (female) (HR 1.97, 95% CI 1.00–3.86; $p = 0.04$).

DISCUSSION

Of all solid organ transplant types, pancreas transplants are most susceptible to non-immunologic failure, with a reported graft loss rate of 5%–20% during the first year after transplantation (18–20). Because of the high vulnerability of the pancreas, an appropriate preservation solution could make a difference on graft and patient outcome. However, there is no universal consensus concerning the optimal preservation fluid in PTx (12).

Herein, we present the first retrospective single-center study comparing the effects of the four most commonly used preservation solutions in PTx, i.e. UW, CS, HTK, and IGL-1, on early pancreatic graft function as well as long-term patient and graft survival. By analyzing a large cohort of pancreas transplants in a 20-year period, this study shows that, although similar rates of graft survival were observed during the first year when comparing IGL-1, CS and UW, better results for IGL-1 were observed over the long term. Conversely, the HTK-preserved pancreas had the lowest graft survival in comparison to the other preservation solutions employed, supporting the findings of Hameed AM et al. (12) when comparing UW, HTK and CS preservation solution in a meta-analysis study.

Of note, out of the total 31 cases with early graft failure requiring transplantectomy within 30 days post-transplant, none were associated with the use of IGL-1 preservation solution. However, even though this result seems promising, they need to be interpreted cautiously because of the small sample size of IGL-1 cohort in comparison with UW or CS. When analyzing the intraoperative events, severe reperfusion pancreatitis with immediate graft removal was present in 28.5% of preserved-graft with HTK, a higher percentage when compared to other solutions. Clinical experience with HTK

solution still generates controversy. It is known that its low viscosity necessitates larger solution volumes, as initially recommended by the manufacturers. However, it has been demonstrated that this factor may also be detrimental for optimal pancreas preservation, and that abdominal organs can be adequately preserved with a total volume of 5–7 L of HTK (21). In the majority of clinical studies, the HTK-flushed grafts had a higher risk of graft loss due to acute pancreatitis and thrombosis when experiencing ischemic times in excess of 12 h (22–24). In our cohort, the median of HTK-perfused solution used was 7 L. Despite the fact that HTK was used in grafts with shorter CIT, and that no changes were made in organ recovery practices, transplant techniques, or transplanting surgeons, a significant increase in the rate of pancreatitis in recipients was observed ($p < 0.001$). These findings are in contrast to a larger series published by Fridell et al. (25), who found no differences in outcomes of 308 pancreas transplants with the use of UW and HTK, suggesting that the observed differences in other studies may have been attributed to long ischemic times (19) and larger flush volumes.

A study from Ngheim et al. suggested that dual perfusion may alter pancreatic function during pancreas procurement in comparison to the aortic-only vascular perfusion (26). The authors found that the 6 pancreas retrieved by dual aortic and portal flush had higher serum amylase and lipase levels and lower levels of urine bicarbonate and pH. However, due to the lack of larger studies, both single and dual perfusion are currently considered as effective methods when procuring the pancreas for transplantation (12, 27). The impact of this factor could not be evaluated in the present series as aortic-only perfusion was not investigated. However, this method could be a source of future research to assess whether or not dual perfusion is a possible risk factor for increased graft injury resulting from venous congestion and graft edema.

Although vascular thrombosis has been shown to be a risk factor for graft loss (28–34), in this series no differences have been observed in relation to the preservation solution used. The same applies to intestinal-related morbidity.

Another important consideration when analyzing the results of our series is the quality of the pancreatic donor. Examination of the records showed no statistically significant differences regarding donor characteristics and preservation solutions used, with the exception of older pancreatic grafts in the HTK and CS groups, and longer CIT for UW and CS cases. Studied groups were also similar regarding recipient characteristics, with the exception of older patients for IGL-1 group, and longer DM *vintage* for HTK group.

No active interventions among pre-procedure factors with influence on graft survival, such as the recipient gender or type of transplant, are possible as they are unchangeable variables. Moreover, and taking into account the heterogeneous population and the long-time study period, neither the era of study (before and after 2010, as it was the midpoint of the period (2000–2019)), the type of vascular reconstruction nor the intestinal anastomosis had an impact on the early graft functioning.

In general, our findings are consistent with the scant published information in PTx using IGL-1. At the clinical level, one preliminary study suggests that IGL-1 is a safe preservation solution since it provides up to 17 h of cold ischemia. The five human pancreases preserved with IGL-1 acquired normal function immediately after reperfusion, without loss of the graft (35). Similar results were observed in a more recent study comprising a series of 47 consecutive PTx (36). Conversely, IGL-1 has been proven to be equivalent to UW or CS solutions for pancreas perfusion and cold storage before islet transplantation (37). Nevertheless, in a model of PTx in pigs, IGL-1 offered greater protection in membrane fluidity after reperfusion (38).

To the best of our knowledge, this is the only study exploring the effect of the four preservation solutions currently used for clinical PTx. We are aware that the suboptimal number of patients (mainly in the HTK group) limit the conclusions of the study, even though this factor is mitigated when evaluating the results from the point of view of “intention to treat”. A low number of HTK-flushed pancreases has arisen due to an unexpected increase in the rate of immediate transplantectomy due to acute pancreatitis following reperfusion, as the latter is also an independent risk factor for impaired graft survival. This fact limited HTK's use in PTx and did not allow us to recruit an optimal number of cases for comparison with a suitable sample size. Furthermore, no hard conclusion could be obtained on the influence of induction therapy on technical failure as two out of the three cases with adverse effect were treated with thymoglobulin, which has potential broad anti-inflammatory properties that have been shown to reduce ischemia-reperfusion injury (39, 40). A long period time study carries with it inherent improvements in perioperative patient care, surgical technique and postoperative management, but the present series transplant era in question did not have statistically significant influence on the graft outcomes. Finally, the fact that surgical technique was changed in 2016 to duodenoduodenostomy does not affect immediate reperfusion injury rates, as vascular anastomoses were performed with the same technique throughout the time period in question. Despite numerous techniques to minimize exocrine pancreatic drainage complications, no universal technique has been standardized (41,42). To date, it is unclear whether duodenojejunostomy or duodenoduodenostomy provides the best long-term survival of the grafts (43). A prospective multicentre registry analysis may resolve this.

In conclusion, the fruits of this study indicate a trend towards a better graft and patient survival among IGL-1 recipients. Besides, IGL-1 composition is similar to that of the UW solution, currently considered as the “gold standard” in the reduction ischemia-reperfusion injury of the pancreas. Hence, successful PTx can be safely performed using IGL-1 solution. Further multicenter studies are still required to identify the “holy grail” of preservation solutions, especially in the current scenario of using marginal donors, including donors following

circulatory death, in which the graft is exposed to a warm ischemia insult before cold storage, raising susceptibility to graft dysfunction.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/Supplementary Material, further inquiries can be directed to the corresponding author.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Hospital Clinic of Barcelona Institutional Review Board (HCB/2020/0499). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JF-F, EF-P, JL, JF, and JG-V conceived and designed the study. JF-F, EF-P, PV-A, GC, DP, AG-C, JB, RG-P, ML-B, RR, EE, MR, FD, CF, LF-C, JF, and JG-V contributed to the acquisition of the data or analysis and interpretation of the data. JF-F, EF-P, JL, JF, and JG-V drafted the manuscript. All authors revised the manuscript critically for essential intellectual content. All authors read and approved the final version to be published.

FUNDING

This work was supported by grant from Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, reference PID2019-104130RB-I00 awarded to EF-P.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Steve Illing, Cambridge RSA CELTA, for English language assistance.

REFERENCES

1. Larsen JL. Pancreas Transplantation: Indications and Consequences. *Endocr Rev* (2004). 25:919–46. doi:10.1210/er.2002-0036
2. Stratta RJ, Gruessner AC, Gruessner RW. The Past, Present, and Future of Pancreas Transplantation for Diabetes Mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab J* (2018). 2:2–9.
3. Casanova D, en nombre de Grupo Español de Trasplante de Páncreas. Trasplante de páncreas: 50 años de experiencia. *Cirugía Española* (2017). 95:254–60. doi:10.1016/j.ciresp.2017.02.005

4. Actividad de donación y trasplante pancreático. (2020). España 2020. ONT (Organización Nacional de Trasplantes). Available at: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>. Accessed May 13, 2020.
5. Gil-Vernet JM, Fernández-Cruz L, Caralps A, Andreu J, Figuerola D. Whole Organ and Pancreaticoureterostomy in Clinical Pancreas Transplantation. *Transpl Proc* (1985). 17:2019–22.
6. Mittal S, Gilbert J, Friend PJ. Donors after Circulatory Death Pancreas Transplantation. *Curr Opin Organ Transpl* (2017). 22:372–6. doi:10.1097/mot.0000000000000437
7. Kopp WH, Lam HD, Schaapherder AFM, Huurman VAL, van der Boog PJM, de Koning EJP, et al. Pancreas Transplantation with Grafts from Donors Deceased after Circulatory Death. *Transplantation* (2018). 102:333–9. doi:10.1097/tp.0000000000001940
8. Parsons RF, Guarrera JV. Preservation Solutions for Static Cold Storage of Abdominal Allografts. *Curr Opin Organ Transpl* (2014). 19:100–7. doi:10.1097/mot.0000000000000063
9. Habran M, De Beule J, Jochmans I. IGL-1 Preservation Solution in Kidney and Pancreas Transplantation: A Systematic Review. *PLoS One* (2020). 15: e0231019. doi:10.1371/journal.pone.0231019
10. Morariu AM, Vd Plaats A, V Oeveren W, 't Hart NA, Leuvenink HGD, Graaff R, et al. Hyperaggregating Effect of Hydroxyethyl Starch Components and University of Wisconsin Solution on Human Red Blood Cells. *Transplantation* (2003). 76:37–43. doi:10.1097/01.tp.0000068044.84652.9f
11. Pasut G, Panisello A, Folch-Puy E, Lopez A, Castro-Benitez C, Calvo M, et al. Polyethylene Glycols: an Effective Strategy for Limiting Liver Ischemia Reperfusion Injury. *Wjg* (2016). 22:6501–8. doi:10.3748/wjg.v22.i28.6501
12. Hameed AM, Wong G, Laurence JM, Lam VWT, Pleass HC, Hawthorne WJ. A Systematic Review and Meta-Analysis of Cold *In Situ* Perfusion and Preservation for Pancreas Transplantation. *Hpb* (2017). 19:933–43. doi:10.1016/j.hpb.2017.07.012
13. Organización Nacional de Trasplantes. Documento de consenso sobre criterios de selección de donante y receptor en trasplante de páncreas. Grupo Español de Trasplante de Páncreas. (2018). Available at: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/Forms/AllItems.aspx> (Accessed March 13, 2021).
14. Ferrer Fàbrega J, Ricart MJ. Indicaciones y contraindicaciones del trasplante de páncreas-riñón y del trasplante de páncreas aislado. Selección del candidato a trasplante. In: A Valdivieso, editor. *Guía de Trasplantes de órganos abdominales*. Madrid: Arán (2017). p. 333–41. Chapter 24.
15. Fernández-Cruz L, Astudillo E, Sanfey H. Combined Whole Pancreas and Liver Retrieval: a New Technique for Arterial Reconstruction of the Pancreas Graft. *Br J Surg* (1992). 79:239–40.
16. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications. *Ann Surg* (2009). 250:187–96. doi:10.1097/sla.0b013e3181b13ca2
17. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy Hemorrhage (PPH)-An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) Definition. *Surgery* (2007). 142:20–5. doi:10.1016/j.surg.2007.02.001
18. Morgan TA, Smith-Bindman R, Harbell J, Kornak J, Stock PG, Feldstein VA. US Findings in Patients at Risk for Pancreas Transplant Failure. *Radiology* (2016). 280:281–9. doi:10.1148/radiol.2015150437
19. Humar A, Kandaswamy R, Drangstveit MB, Parr E, Gruessner AG, Sutherland DER. Prolonged Preservation Increases Surgical Complications after Pancreas Transplants. *Surgery* (2000). 127:545–51. doi:10.1067/msy.2000.104742
20. Troppmann C. Complications after Pancreas Transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* (2010). 15(1):112–8. doi:10.1097/mot.0b013e3283355349
21. Alonso D, Dunn TB, Rigley T, Skorupa JY, Schriener ME, Wrenshall LE, et al. Increased Pancreatitis in Allografts Flushed with Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Solution: a Cautionary Tale. *Am J Transpl* (2008). 8:1942–5. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02312.x
22. Potdar S, Malek S, Eghtesad B, Shapiro R, Basu A, Patel K, et al. Initial Experience Using Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Solution in Clinical Pancreas Transplantation*. *Clin Transpl* (2004). 18:661–5. doi:10.1111/j.1399-0012.2004.00262.x
23. Englesbe MJ, Moyer A, Kim DY, Granger DK, Pietroski R, Yoshida A, et al. Early Pancreas Transplant Outcomes with Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Preservation: a Multicenter Study. *Transplantation* (2006). 82:136–9. doi:10.1097/01.tp.0000225764.21343.e3
24. Stewart ZA, Cameron AM, Singer AL, Dagher NN, Montgomery RA, Segev DL. Histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) Is Associated with Reduced Graft Survival in Pancreas Transplantation. *Am J Transpl* (2009). 9:217–21. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02449.x
25. Fridell JA, Mangus RS, Powelson JA. Histidine-tryptophan-ketoglutarate for Pancreas Allograft Preservation: the Indiana University Experience. *Am J Transpl* (2010). 10:1284–9. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03095.x
26. Nghiem DD, Cottingham EM. Pancreatic Flush Injury in Combined Pancreas-Liver Recovery. *Transpl Int* (1992). 5:19–22. doi:10.1111/j.1432-2277.1992.tb01717.x
27. Keutgen XM, Petrowsky H. Procurement for Visceral Organ Transplantation. *Curr Opin Organ Transpl* (2014). 19(2):92–9. doi:10.1097/mot.0000000000000066
28. Ramessur Chandran S, Kanellis J, Polkinghorne KR, Saunderson AC, Mulley WR. Early Pancreas Allograft Thrombosis. *Clin Transpl* (2013). 27:410–6. doi:10.1111/ctr.12105
29. Blundell J, Shahrestani S, Lenzion R, Pleass HJ, Hawthorne WJ. Risk Factors for Early Pancreatic Allograft Thrombosis Following Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation: A Systematic Review. *Clin Appl Thromb Hemost* (2020). 26:1076029620942589–14. doi:10.1177/1076029620942589
30. Cantarovich D, Guillen-Gueguin C, Le Borgne F. Pancreas Transplantation Results Are Not More Progressing and Require Significant Innovations. *Transplantation* (2016). 100(7 Suppl. 1):S10. doi:10.1097/tp.0000000000001382
31. Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas Transplantation of US and Non-US Cases from 2005 to 2014 as Reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud* (2016). 13(1):35–58. doi:10.1900/rds.2016.13.35
32. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gruessner RWG, Gruessner AC, Sutherland DER. Technical Failures after Pancreas Transplants: Why Grafts Fail and the Risk Factors-A Multivariate Analysis. *Transplantation* (2004). 78(8):1188–92. doi:10.1097/01.tp.0000137198.09182.a2
33. Grewal HP, Garland L, Novak K, Gaber L, Tolley EA, Gaber AO. Risk Factors for Postimplantation Pancreatitis and Pancreatic Thrombosis in Pancreas Transplant Recipients. *Transplantation* (1993). 56(3):609–12. doi:10.1097/00007890-199309000-00021
34. Boggi U, Vistoli F, Andres A, Arbogast HP, Badet L, Baronti W, et al. First World Consensus Conference on Pancreas Transplantation: Part II - Recommendations. *Am J Transpl* (2021). 3:17–59. Online ahead of print. doi:10.1111/ajt.16750
35. Chedid MF, Grezzana-Filho TJM, Montenegro RM, Leipnitz I, Hadi RA, Chedid AD, et al. First Report of Human Pancreas Transplantation Using IGL-1 Preservation Solution. *Transplantation* (2016). 100:e46–e47. doi:10.1097/tp.0000000000001242
36. Igreja MR, Wiederkehr JC, Wiederkehr BA, Maykon Massutti A, de Aguiar Wiederkehr H. Use of Georges Lopez Institute Preservation Solution IGL-1 in Pancreas Transplantation: A Series of 47 Cases. *Transplant Proc* (2018). 50:702–4. doi:10.1016/j.transproceed.2018.02.006
37. Niclauss N, Wojtuszczyk A, Morel P, Demuylder-Mischler S, Brault C, Parnaud G, et al. Comparative Impact on Islet Isolation and Transplant Outcome of the Preservation Solutions Institut Georges Lopez-1, University of Wisconsin, and Celsior. *Transplantation* (2012). 93:703–8. doi:10.1097/tp.0b013e3182476cc8
38. García-Gil FA, Fuentes-Broto L, Albendea CD, Serrano MT, Roselló-Catafau J, Lampreave F, et al. Evaluation of Institut Georges Lopez-1 Preservation Solution in Pig Pancreas Transplantation. *Transplantation* (2014). 97:901–7. doi:10.1097/tp.0000000000000050
39. Beiras-Fernandez A, Chappell D, Hammer C, Beiras A, Reichart B, Thein E. Impact of Polyclonal Anti-thymocyte Globulins on the Expression of Adhesion and Inflammation Molecules after Ischemia-Reperfusion Injury. *Transpl Immunol* (2009). 20:224–8. doi:10.1016/j.trim.2008.11.004

40. Mehrabi A, Mood ZA, Sadeghi M, Schmied BM, Müller SA, Welsch T, et al. Thymoglobulin and Ischemia Reperfusion Injury in Kidney and Liver Transplantation. *Nephrol Dial Transpl* (2007). 22 Suppl 8(Suppl. 8):viii54. viii54-viii60. doi:10.1093/ndt/gfm651
41. Ferrer J, Molina V, Rull R, López-Boado MÁ, Sánchez S, García R, et al. Pancreas Transplantation: Advantages of a Retroperitoneal Graft Position. *Cirugía Española (English Edition)* (2017). 95:513–20. doi:10.1016/j.cireng.2017.05.012
42. Lindahl JP, Horneland R, Nordheim E, Hartmann A, Aandahl EM, Grzyb K, et al. Outcomes in Pancreas Transplantation with Exocrine Drainage through a Duodenoduodenostomy versus Duodenojejunostomy. *Am J Transpl* (2018). 18:154–62. doi:10.1111/ajt.14420
43. Ferrer-Fàbrega J, Fernández-Cruz L. Exocrine Drainage in Pancreas Transplantation: Complications and Management. *Wjt* (2020). 10(12): 392–403. doi:10.5500/wjt.v10.i12.392

Copyright © 2022 Ferrer-Fàbrega, Folch-Puy, Lozano, Ventura-Aguilar, Cárdenas, Paredes, García-Criado, Bombí, García-Pérez, López-Boado, Rull, Esmatjes, Ricart, Diekmann, Fondevila, Fernández-Cruz, Fuster and García-Valdecasas. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Validation of the Back-table Graft Arterial Anastomosis between the Splenic Artery and Superior Mesenteric Artery: Arterial Complications after a 21-year Single-center Experience of Pancreas Transplantation.

Validación de la anastomosis arterial del injerto en el banco entre la arteria esplénica y la arteria mesentérica superior: complicaciones arteriales tras 21 años de experiencia en un centro de trasplante de páncreas.

La técnica de anastomosis arterial esplenomesentérica (ASMA) fue descrita por primera vez en 1992 por el grupo del Hospital Clínic de Barcelona. A pesar de que la técnica del injerto ilíaco en Y es la más utilizada en todo el mundo, la evidencia de complicaciones arteriales y las implicaciones de utilizar una reconstrucción distinta es llamativamente escasa en la literatura. El objetivo del estudio es determinar el papel del ASMA en términos de complicaciones vasculares arteriales en receptores de trasplante de páncreas.

Se trata de una revisión descriptiva de 407 trasplantes de páncreas realizados en un único centro (1999-2019), analizando el tipo de técnica de reconstrucción arterial, centrándose en el ASMA. Los objetivos específicos fueron el manejo de las complicaciones arteriales y la supervivencia a largo plazo del paciente y del injerto.

Se realizó ASMA en 376 casos (92,4%) y un injerto en Y en 31 casos (7,6%). Se diagnosticaron 34 complicaciones arteriales (8,3%). El grupo de ASMA (n=30, 7,9%) comprendió 15 trombosis agudas, 4 estenosis, 1 pseudoaneurisma y 10 complicaciones arteriales crónicas diversas, mientras que en el grupo del injerto en Y (n=4, 12,9%), se identificaron 3 trombosis agudas y 1 fístula arterio-duodenal crónica. Se consiguió salvar el injerto en 16 pacientes (53,3%) del grupo ASMA y en 2 (50%) del grupo injerto en Y. Tras una mediana de seguimiento de 129,2 (IQR 25-75%, 77,2-182) meses, la supervivencia global del injerto y del paciente para toda la cohorte a 1, 5y 10 años fue del 86,7%, 79,5% y 70,5%, y del 98,5%, 95,3% y 92,5%, respectivamente.

El ASMA demuestra ser una técnica segura y más fácilmente reproducible por lo que podría considerarse como alternativa válida al injerto en Y en los receptores de trasplante de páncreas.

Validation of the back-table graft arterial anastomosis between the splenic artery and superior mesenteric artery: arterial complications after a 21-year single-center experience of pancreas transplantation

Type of study: original study.

Joana Ferrer-Fàbrega MD, PhD^{*1,2,3,4}, Gabriel Cárdenas, MD^{*1}, Víctor Sapena^{2,5,6}, Ángeles García-Criado MD, PhD^{2,3,4,7}, Marta Barrufet MD, PhD^{2,7}, Carles Pérez MD^{2,7}, Rocío García-Pérez MD, PhD^{1,2}, Ramón Rull, MD, PhD^{1,2}, Miguel Ángel López-Boado MD, PhD^{1,2}, Emma Folch-Puy, PhD⁸, Alba Torroella MD¹, Pedro Ventura-Aguiar MD, PhD^{2,3,4,9}, Federico Cofan MD, PhD^{2,9}, Enric Esmatjes MD, PhD^{2,4,10}, Antonio Amor MD, PhD^{2,4,10}, Fritz Diekmann MD, PhD^{2,3,4,9}, Laureano Fernández-Cruz MD, PhD^{1,2}, Juan Carlos García-Valdecasas MD, PhD^{1,2,3,4}, Josep Fuster, MD, PhD^{1,2,3,4}

¹Hepatobiliopancreatic Surgery and Liver and Pancreatic Transplantation Unit, Department of

Surgery, Institute Clínic of Digestive and Metabolic Diseases (ICMDiM), Hospital Clínic, Barcelona, Spain.

²University of Barcelona, Barcelona, Spain.

³Network for Biomedical Research in Hepatic and Digestive Diseases (CIBEREHD, Barcelona, Spain.

⁴August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain.

⁵Medical Statistics Core Facility. Hospital Clínic. Barcelona. Spain.

⁶Biostatistics Unit, Faculty of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain.

⁷Department of Radiology, Hospital Clínic, Barcelona, Spain.

⁸Experimental Pathology Department, Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona (IIBB). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Barcelona, Spain

⁹Renal Transplant Unit, Nephrology and Kidney Transplant Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain.

¹⁰Diabetes Unit, Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Clínic, Barcelona, Spain.

*Joana Ferrer-Fàbrega and Gabriel Cárdenas contributed equally and share first authorship credit.

Correspondence and reprints:

Joana Ferrer-Fàbrega, MD, PhD. Hepatobiliopancreatic Surgery and Liver and Pancreatic Transplantation Unit, Department of Surgery, Institute Clínic of Digestive and Metabolic Diseases (ICMDiM), Hospital Clínic, University of Barcelona, C/Villarroel 170, Barcelona

08036, Spain. Tel.: +34 619755353; fax: +34 93 2275589; e-mail: joferrer@clinic.cat / 2008jff@gmail.com.

Disclosure of conflicts:

Joana Ferrer-Fàbrega: Lecture fees from Bayer and AstraZeneca. Consultancy fees from AstraZeneca. Joana Ferrer received grant support from Instituto de Salud Carlos III (PI18/00161).

Víctor Sapena: Travel grants from Bayer. Consultancy fees from LEO Pharma.

Josep Fuster: Received grant support from “Llavaneres contra el càncer” Association (grant IP004500).

The remaining authors report no conflicts of interest nor sources of funding.

Running head:

Pancreatic graft arterial anastomosis

AUTHORSHIP

Authorship: JF-F, GC and JF conceived and designed the study. JF-F, GC, VS, A G-C, MB, CP, R G-P, RR, MA L-B, E F-P, AT, FC, P V-A, EE, AA, FD, L F-C, JC G-V, and JF contributed to the acquisition of the data or analysis and interpretation of the data. JF-F, GC, VS, A G-C, MB and JF drafted the manuscript. All authors revised the manuscript critically for essential intellectual content. All authors read and approved the final version for publication.

Keywords: pancreas transplantation, arterial complications, back-table vascular reconstruction, graft survival, postoperative outcomes.

Abbreviations

ASMA Arterial Splenomesenteric Anastomosis

CHA Common Hepatic Artery

CT Computed Tomography

DCD Deceased Donors After Circulatory Death

GDA Gastroduodenal Artery

GL Graft Loss

GS Graft Salvage

HTK Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate

IGL-1 Institut Georges Lopez-1

IQR Interquartile Range

NE Not Estimable

PAK Pancreas After Kidney

PTA Pancreas Transplant Alone

PT Pancreas Transplantation

ReTx Retransplantation

SA Splenic Artery

SMA Superior Mesenteric Artery

SPK Simultaneous Pancreas-Kidney

STD Standardized Differences

US Ultrasound

UW University of Wisconsin

STRUCTURED ABSTRACT

Objective: To determine the role of the arterial splenomesenteric anastomosis (ASMA) vascular reconstruction technique in terms of arterial vascular complications in pancreas transplant (PT) recipients.

Summary Background Data: The ASMA technique was first described in 1992 by Hospital Clínic Barcelona group. Regardless that the iliac Y-graft technique is the most frequently used worldwide, evidence of arterial complications and implications of using a different back-table reconstruction is conspicuously absent in the literature.

Methods: Descriptive review of 407 PTs performed at a single center (1999-2019) by analyzing the type of arterial reconstruction technique, focusing on ASMA. The endpoints were the management of arterial complications and long-term patient and graft survival.

Results: ASMA was performed in 376 cases (92.4%) and a Y-graft in 31 cases (7.6%). A total of 34 arterial complications (8.3%) were diagnosed. In the ASMA group (n=30, 7.9%) they comprised: 15 acute thrombosis; 4 stenosis; 1 pseudoaneurysm and 10 diverse chronic arterial complications while in the Y-graft group (n=4, 12.9%) 3 acute thrombosis and 1 chronic artery-duodenal fistula occurred. Graft salvage was achieved in 16 patients (53.3%) from the ASMA group and in 2 (50%) from the Y-graft. After a median follow-up of 129.2 (IQR 25-75%, 77.2 –182) months the overall graft and patient survival for the whole cohort at 1, 5, and 10 years was 86.7%, 79.5%, 70.5%, and 98.5%, 95.3%, 92.5%, respectively.

Conclusions: The ASMA proves to be a safe and more easily reproducible technique and should therefore be considered for first-line back-table reconstruction in the PT population.

INTRODUCTION

Although pancreas transplantation (PT) has become the treatment of choice in selected patients with type-1 diabetes mellitus (1,2) it nevertheless remains a technically demanding procedure due to the complexity of the organ's intrinsic characteristics, resulting in substantial morbidity rates (3,4). Specifically, vascular complications (comprising early and late processes including thrombosis, stenosis, pseudoaneurysms, and arteriovenous fistulas) are the main non-immunologic cause for early graft loss (GL) (5). In this setting, the importance of a careful organ harvesting and back-table surgery is of the essence.

Technically speaking, simultaneous liver and pancreas procurement has always been in conflict due to their shared arterial vasculature. Pancreas transplantation requires the extraction of the pancreas and duodenum with its blood supply dependent on the coeliac trunk and superior mesenteric artery (SMA), while the liver requires a sufficient length of artery that implies the inclusion of the gastroduodenal artery (GDA), common hepatic artery (CHA) and coeliac trunk. Due to organ shortages, a simultaneous procurement of both grafts, initially considered categorically incompatible (6), became not only a possible but safe requirement (7).

It is widely established that the retrieval of the liver included the GDA and the CHA with an aortic patch. Consequently, the pancreas artery supply depends entirely on the splenic artery (SA) and the pancreaticoduodenal arcade arising exclusively from the inferior pancreaticoduodenal artery and the SMA. This therefore requires pancreas artery reconstruction in order to guaranty its blood supply. Several reconstruction techniques have been described (8–10). Nevertheless, the interposition of a donor iliac artery Y-graft (common, internal and external branches) has been the most commonly used worldwide (11). At our Institution we have traditionally been using for decades what we consider a more practical and easy reconstruction (12), i.e., an arterial splenomesenteric anastomosis (ASMA)

between the proximal part of the SA and the distal part of the SMA. Yet evidence of the benefits or implications of using one technique over the other are notably absent in the literature.

To address prior study limitations, the primary objective of this study is to determine the role of the ASMA reconstruction in terms of acute and chronic arterial vascular complications and their treatment in a single institution with 21 years of experience. To better understand its management implications, pancreas graft salvage (GS) is also evaluated along with long-term survival.

METHODS

Study design

A retrospective review of a prospectively maintained institutional database including 412 PTs from January 1999 to December 2019 at a single center was performed. The cohort included any type of PT and the data was stratified according to back-table arterial reconstruction. This study was approved by the Institutional Review Board (HCB/2020/0500) and complied with the ethical standards of the Helsinki Declaration of 1975.

Donor procurement and pancreas preparation

Organs were procured from deceased brain-dead donors as well as deceased donors after circulatory death (DCD). Pancreas procurement was performed as commonly described in the literature (11), with the following vascular considerations according to our protocol (12). The anatomy of the liver blood supply is first assessed. The finding of a hepatic artery variant was not considered a contraindication for simultaneous liver and pancreas retrieval. The liver is harvested with the inclusion of the proximal segment of the GDA and the complete CHA, with a coeliac aortic patch divided just above the exit of the SMA. The SA is divided at its

origin and left identified. If a right hepatic artery originates from the SMA, it is divided at its origin for further hepatic back-table reconstruction while the defect in the SMA is sutured. The portal vein is divided approximately 2 cm proximal to the pancreatic margin and the common bile duct as close to the pancreas as possible. After liver extraction, the SMA is dissected and the jejunal arteries are ligated and divided. Finally, the SMA with an aortic patch is divided at its origin and at its distal end, and the pancreas, duodenum and spleen are retrieved together.

In the back-table, the spleen is removed and the arterial supply of the pancreas is reconstructed either by (1) an end-to-end anastomosis between the proximal part of the SA and the distal end of the SMA, leaving the origin of the SMA-aortic patch prepared for the future anastomosis to the recipient (figure 1 A1, A2, B1, B2, C1, C2, D); or (2) the interposition of an iliac arterial Y-graft, with an end-to-end anastomosis between the internal artery and the SA, and the external artery to the SMA (figure 1 E). Finally, both edges of the donor's duodenum are reinforced using a continuous hand-sewn non-absorbable suture.

University of Wisconsin (UW), Celsior, Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (HTK) and Institut Georges Lopez-1 (IGL-1) preservation solutions were used for dual organ perfusion (13). In the case of DCD, normothermic regional perfusion was used following national protocol (14).

Recipient vascular assessment and thromboprophylaxis

A preoperative radiological vascular assessment is practiced in all recipients, performing a computed tomography (CT) angiography in patients in dialysis and a CT without contrast in addition to a Magnetic Resonance Imaging otherwise. Anticoagulation prophylaxis consists of 20 mg of a low-molecular-weight heparin every 12 hours, starting 8-hour after surgery and continued until patient discharge in the absence of thrombotic or hemorrhagic complications;

and acetylsalicylic acid is used as antiaggregant at doses of 50 mg every 24 hours, starting 12 hours after surgery, and 100 mg at the time of discharge.

Routine immunosuppression and antibiotic prophylaxis were administered according to protocol (13).

Recipient surgery

From January 1999 to April 2016 pancreatic grafts were placed in an intraperitoneal location on the right side of the pelvis using a standardized technique. Intestinal drainage was performed with a side-to-side duodenum-jejunum anastomosis without a Roux-en-Y loop 60-80 cm from the ligament of Treitz. Since May 2016, grafts have been placed in a retrocolic position and a side-to-side duodenum-duodenostomy has been performed as reported previously (15). Venous drainage is achieved by an anastomosis between the graft portal vein and the inferior vena cava or the common iliac vein of the recipient. The arterial supply is provided by an end-to-side anastomosis between either the grafted SMA or the Y-graft and the recipient common right iliac artery.

Postoperative follow-up

A doppler ultrasound (US) was routinely performed 24 hours post-transplantation and the day before discharge. A CT scan was used in the cases of abnormal US findings or a poor postoperative course. Arterial and venous thrombosis were classified according to our protocol of pancreas allograft thrombosis, i.e., peripheral thrombosis ($< 50\%$ or < 4 cm), intermediate ($> 50\%$ or > 4 cm), and central for complete thrombosis. All findings of thrombosis were recorded, even those with no graft dysfunction or for which treatment was not required.

Acute vascular complications included those which presented during the first 30 days after PT. GL was considered when insulin was required for maintaining an euglycemic state or if a pancreas transplantectomy had been previously performed. GS was considered when a dysfunctioning graft secondary to an arterial complication regained function after treatment. Graft survival was calculated from the time of transplant until the return to permanent insulin therapy dependency, or death/end of follow-up with a functioning graft. Patient survival was calculated from the time of transplant to death/end of follow-up.

Statistics

Quantitative variables were expressed as median and interquartile range (IQR) [25th – 75th percentiles]. Categorical variables were presented as absolute frequencies and percentages (%). The balance between the two surgical techniques was assessed using standardized differences (STD). A STD > 10% was considered unbalanced (16,17). For time-to-event variables, median time and timepoint event-rates with their 95% confidence intervals (95% CI) were calculated using the Kaplan-Meier Method.

No statistical tests were performed due the descriptive nature of this work. All statistical analyses were performed using SAS v 9.4 software (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). This manuscript did not have patient and public involvement.

RESULTS

Some 407 PTs out of the 412 were included (5 cases that required a different back-table reconstruction were not considered). From those analyzed, 340 (83.5%) were simultaneous pancreas-kidney (SPK), 25 (6.1%) pancreas after kidney (PAK), 3 (0.7%) pancreas transplant alone (PTA) and 39 (9.6%) retransplantations (ReTx). Back-table arterial reconstruction was performed with an ASMA in 376 cases (92.4%), and with an iliac Y-graft in 31 cases (7.6%).

Since this is a series that includes 20 years of transplantation (1999-2019) and with long-term follow-up, there have been some logistical department issues that have conditioned the choice of surgical technique, both in the donor and the recipient. The use of Y-graft for arterial back-table reconstruction was due to the following reasons: donor surgeon election (n = 12), recipient surgeon election (n = 8), donor technical reason (n = 1, RHA from SMA), recipient technical issue (n = 2, pancreas ReTx), and other center retrievals (n = 8).

Donor and recipient characteristics for the whole series and for the two arterial vascular reconstruction groups are summarized in supplementary table 1 (See Table, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>), including demographics and transplant data.

Overall arterial vascular complications

Based on the focus of the study, a detailed approach on the 34 arterial complications diagnosed in 32 patients will be covered. The ASMA group exhibited 30 of them (7.9%), comprising 15 acute thromboses, 4 stenoses, 1 pseudoaneurysm and 10 diverse chronic complications. The Y-graft group had 4 arterial complications (12.9%): 3 acute thrombosis and 1 chronic artery-duodenal fistula (figure 2).

Acute arterial complications

There were 23 acute arterial complications (5.6%) in 14 SPK, 7 ReTx, 1 PTA and 1 PAK, presenting within the first 30 days of transplantation as: thrombosis (n = 18), arterial stenosis (n = 4) and arterial pseudoaneurysm (n = 1) (figure 2, supplementary table 2), (see Table, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/SLA/E982>, which describes acute arterial vascular events).

In the **arterial thrombosis** group, 15 patients had an ASMA and 3 patients Y-grafts. Conservative treatment with acetylsalicylic acid was performed in 6 patients with excellent results (ASMA n = 5, Y-graft n = 1). A successful outcome was also achieved in 3 ASMA patients after endovascular treatment. Combined endovascular and surgical management was required in 5 cases (ASMA n = 4, Y-graft n = 1), managing GS in 2 of them. The 4 patients who required surgery as the first approach all ended in transplantectomy (ASMA n = 3, Y-graft n = 1). GS with an overall successful treatment was achieved in 11 patients (61.1%) (ASMA n = 9, Y-graft n = 2). Two of these had GL secondary to chronic rejection at 35 and 20.6 months after transplantation, respectively (supplementary table 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 7 and # 15), and a third died at 12.4 months secondary to sepsis due to pseudomembranous colitis with preserved pancreatic function (supplementary table 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 13). The remaining 7 patients ended in GL directly related to the acute arterial thrombosis. Twelve patients (ASMA n = 10; Y-graft n = 2) presented with concomitant venous thrombosis (Figure 2, supplementary table 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>). Focusing on this fact, and in the case of ASMA *reconstruction group*, the two patients with complete venous occlusion presented, at the time of diagnosis, complete arterial thrombosis in one case (supplementary table 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 6) and thrombosis at the level of ASMA in the second case (supplementary table 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 16), resulting in graft loss. Regarding the three cases with both intermediate non-occlusive thrombosis, one case (supplementary table 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 8) involved a patient with a 3rd ReTx, another case (supplementary table 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 11), required a further anastomosis employing a Dacron

prosthesis and a third case (supplementary table 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 17) called for a repeat ASMA after the absence of a pulse during surgery. Therefore, in these three cases the venous thrombosis was coincident without apparent involvement in the arterial thrombosis. In addition, a case (supplementary table 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 15) of a thrombus located in the distal splenic artery resulted in low arterial flow and subsequent intermediate non-occlusive thrombosis in the splenic and superior mesenteric vein. This was resolved with surgical arterial thrombectomy, with preservation of the function of the pancreatic graft. Another case (supplementary table 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 2) presented with complete occlusion of the splenic artery, resulting in graft loss, even though a thrombectomy and thrombolysis was undertaken soon after onset. The concomitant peripheral superior mesenteric vein thrombosis was an irrelevant finding. In our series, the peripheral thrombosis of both artery and vein (supplementary table 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 3, # 7, # 14) did not affect the function of the graft. After endovascular arterial thrombectomy (2/3 cases) and anticoagulation (1 case) all patients had an uneventful outcome. In those cases, peripheral venous thrombosis did not play any negative role.

Regarding *Y-graft reconstruction group*, two out of three patients presented with concomitant venous thrombosis. In one case (supplementary table 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 9), portal venous thrombosis was the principal issue and the intermediate thrombus in the limb of SMA was a casual finding in the CT scan. After surgical venous thrombectomy clinical course was adequate i.e., without the need for additional insulin. The second patient (supplementary table 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 12) with a retransplant required a transplantectomy

because of graft necrosis secondary to complete arterial thrombosis of the main trunk of the Y graft in addition to portal vein thrombosis.

The overall median graft and patient survival of acute thrombosis group was of 35.1 (95% CI: Not Estimable (NE)) months and 256.9 (95% CI: NE) months, respectively.

From the 4 patients that presented with **arterial stenosis** (ASMA n = 4), 2 were treated successfully with endovascular stent placement, with 2 (with concomitant venous thrombosis) requiring immediate surgery ending in transplantectomy.

Finally, one patient (supplementary table 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 23) presented with graft pancreatitis needing relaparotomy to clean abdominal collections on the 16th postoperative day. Eight days later, an **arterial pseudoaneurysm** of the graft anastomosis with the common right iliac artery was diagnosed, requiring an endovascular stent and surgery for hemostatic purposes. GS was achieved for another 15.3 months, when an occlusion of the stent resulted in a loss of pancreatic function.

Chronic arterial complications

Eleven (7 SPK, 4 ReTx) out of 407 cases presented chronic arterial complications (2.7%) (figure 2, supplementary table 3, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>), (see Table, Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/SLA/E982>). The patient with a Y-graft reconstruction presented at the emergency room with massive hemorrhage due to an artery-duodenal fistula. From the remaining 10 with an ASMA, 2 presented thrombosis, 5 pseudoaneurysms (1 SA, 1 SMA-SA, 3 SMA-iliac artery), 2 artery-duodenal fistulas, and 1 arteriovenous fistula.

The 2 patients with late **arterial thrombosis** were conditioned by graft rejection, one of them requiring transplantectomy (supplementary table 3, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 5). In the second case, an arteriography was necessary to

confirm the diagnosis, without the need for any interventional procedure i.e., good graft function until 34 months later when insulin was needed due to chronic rejection (supplementary table 3, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 9).

A total of 5 patients presented with an **arterial pseudoaneurysm**, two of whom were initially treated with an endovascular stent as a first approach, followed by unsuccessful surgery (supplementary table 3, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 8 and # 11). Half of the those (supplementary table 3, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 1 and 2) with upfront surgery ended in transplantectomy. Another patient (supplementary table 3, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 7) who had partial SMA thrombosis at the 11th postoperative day, was diagnosed with SA pseudoaneurysm at 22.5 months and treated with coil embolization, resulting in a favorable outcome.

An **Artery-duodenal fistula** was treated successfully in a ReTx case using endovascular approach at 1.3 months in a patient (supplementary table 3, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 10) who previously required endovascular thrombectomy at the first postoperative day due to intermediate SMA thrombosis, and who eventually died after colonic sepsis with a functional pancreas 12.4 months after transplantation. A second case (supplementary table 3, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 3) with previous GL due to chronic rejection at 9.9 months presented with acute digestive hemorrhage treated with a stent placement followed by transplantectomy at 23.1 months after SPK. A third patient (supplementary table 3, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 6) debuted with acute hemorrhagic shock 14 months after pancreas ReTx, and died despite emergency surgery.

An **arteriovenous fistula** (supplementary table 3, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/SLA/E982>, # 4) was diagnosed in a control doppler US. Embolization was performed maintaining graft function without complications.

The median graft and patient survival for late vascular morbidity were 49.2 (95% CI: 0-105.8) months and 129 (95% CI: 88-170) months, respectively.

Graft and patient survival

Focusing on arterial events, GS was achieved in 18 cases (52.9%): 13/23 acute and 5/11 chronic. Endovascular procedures allowed GS in 83% and 100% of the cases of acute and chronic arterial complications, respectively. Regrettably, in cases where surgery was required, treatment was effective in 20% and 14.3% of cases, respectively (figure 2).

Based on the complete series (n = 407), after a median follow-up of 129.2 (77.2 – 182) months, the overall graft survival after 1, 3, 5, and 10 years were 86.7% (83.3-90), 83.6% (79.9-87.2), 79.5% (75.5-83.5), and 70.5% (65.6-75.4), respectively. The 1-, 3-, 5-, and 10-year graft survival for ASMA and Y-graft groups were 86.7%, 83.6%, 79.3%, and 70.4% vs 87.1%, 83.7%, 83.7%, and 73.3%, respectively (p = 0.933) (figure 3A). The overall patient survival after 1, 3, 5, and 10 years were 98.5% (97.3-99.7), 96.5 (94.6-98.2), 95.3% (93.2-97.5), and 92.5% (89.7-95.3), respectively. There was no difference in patient survival between the 2 groups (1-, 3-, 5- and 10-year rates were 98.7%, 96.7%, 95.5% and 92.5% in ASMA group; and 96.7%, 93.5%, 93.5% and 93.5% in Y-graft group, p = 0.537) (figure 3B).

DISCUSSION

Since the ASMA was first described (12), our Institution has adopted it as the technique of choice for back-table arterial reconstruction. Generally, surgeons use alternative techniques to the Y-graft only in the presence of atherosclerosis or injury during the graft extraction.

Nevertheless, with the use of the ASMA we not only avoid these problems first hand, but also gain other benefits such as: performing only one easier i.e., less time-consuming anastomosis; a better size matching caliber between vessels; the avoidance of riskier anastomoses (8) or the use of other donor vascular grafts (9).

After performing an extensive systematic review, data regarding PT vascular complications, specifically arterial complications, is notably scarce in the literature. Furthermore, the few published reports consist mainly of series in which a Y-graft reconstruction was performed (18 – 20). To our knowledge there are only three articles analyzing the implications of the ASMA in the literature. The first was published by Fernández-Cruz et al (21), consisting of a series of 173 cases, 30 with a Y-graft and 143 with an ASMA, focusing in the long-term graft function, with satisfactory results. The second article, published by Brunaud et al (22), consists of a small series of 17 PTs using this reconstruction. They pointed out that ASMA can be performed safely with long-term graft survival and do not recommend the use of an external iliac graft due to their high transplantectomy rate. The third, published by Troppmann et al in 1996 (23), analyzed a series of 438 patients, 90% of whom had bladder drainage, using a wide spectrum of arterial reconstruction techniques.

Vascular complications contribute to almost half of the early postoperative complications (5,18), and after acute rejection, graft thrombosis is the most common cause of early graft failure (18), with a reported incidence ranging from 3 to 19% (19, 20, 24 – 26). With the exception of some articles (20, 25, 27), the reported data differentiating arterial from venous thrombosis is largely unclear (18, 19, 24, 28). This concern was previously expressed by Khaja et al (29). Besides the well-known hyper-coagulable intrinsic state of diabetic patients (30), several other target factors for venous thrombosis have been associated (18, 31 – 34). However, risk factors for arterial thrombosis are more related to surgical technique and

the atherosclerosis status of the recipient (29, 35). Interestingly, the third article considering the ASMA technique in its analysis (23) reported it as a key factor for arterial thrombosis. However, in this case two observations need to be mentioned: 1) an end-to-side anastomosis was performed (unlike our series) and 2) the authors discuss that this finding could be biased by an increased intrinsically thrombogenic risk in donors whose atherosclerosis prohibited a Y-graft reconstruction.

For the purpose of this article, our first intention was to perform a statistical comparison between the ASMA and the Y-graft technique, analyzing their relation in terms of arterial complications and long-term survival. Regardless of performing a propensity score matching, no valid statistical analyses were achieved due to the high disparity in the numbers between groups (ASMA, 376 vs Y-graft, 31). We therefore focused on meticulously analyzing the arterial complications and their treatment outcomes.

In terms of *thrombosis*, an extremely strict protocol for reporting even the slightest thrombosis is used by our Radiology Department. As we can see in the results, almost half of the thrombosis diagnosed by doppler US are partial and peripheral. This rigorousness to report all thrombosis is supported by the fact that 6 patients (33.3%) from the acute arterial thrombosis group did not require any additional treatment with a successful long-term graft function. Interestingly, 12 cases were associated with concomitant venous thrombosis, most of them (10/12) requiring endovascular thrombectomy and/or surgery, with GL in 7 cases. In most cases where surgical treatment was required, graft function could not be restored. This could be explained by the magnitude of the thrombosis. It was evident that in the cases in which both thromboses were occlusive i.e., affecting the main stem of the artery or the vein, graft loss was due to ischemia of the parenchyma. It is difficult to discern which thrombosis was first, as probably ischemia-reperfusion injury due to preservation issues could play a role. It is also interesting to mention that in the three cases of venous and arterial intermediate

nonocclusive thrombosis, the grafts were lost due to problems related to the artery. The remainder of the patients with peripheral venous and arterial thrombosis continue to have normal functioning of their grafts.

Arterial stenosis seems to be and underreported complication most likely due to their difficult diagnosis by doppler US (36). Significant stenosis compromises the graft's perfusion, leading to graft necrosis and, in most cases, a transplantectomy, as shown in our series. An endovascular treatment is possible but unfortunately, little experience is found in the literature (37).

Arterial pseudoaneurysms are another infrequent complication with a preoccupying risk for fatal bleeding. Due to their asymptomatic presentation in the absence of bleeding, most are control doppler US findings (38). In our series, 4 out of 6 patients with arterial pseudoaneurysms presented GL despite endovascular treatment and/or surgery. This results support the high risk described in the literature for GL and morbidity associated with this complication (39).

Our group promotes the tendency to treat graft vascular complications with a radiological endovascular conduct whenever possible (40). Before 2017, only a few articles were found that discussed this issue and consisted mainly of case reports describing successful outcomes (41–45). However, in the past years reports with larger series and higher levels of evidence are found, describing a gradual shift in treatment approach (46, 47). We believe this change correlates with a significant decrease in the need for re-operations and subsequent transplantectomies. In our study, 50% of the patients with arterial complications were treated with an endovascular approach as a first treatment. In the acute complications group the endovascular success rate was 62.5% for thrombosis, 100% for stenosis and 0% for pseudoaneurysms while in the chronic complications group it was 75%. It is relevant to say that this treatment was also performed as a first step in order to gain stability and therefore

perform a definitive surgery in high risk patients. These rates support that endovascular management should be considered as first treatment whenever possible as it significantly decreases the incidence of relaparotomy and transplantectomy while increasing the possibility of GS.

It is important to highlight that the incidence of GL rises to 47% (16/34) in patients with arterial complications, better illustrating the seriousness of this outcome. Regarding etiology, pseudoaneurysms and artery-duodenal fistula were responsible for the majority of the GL cases (66.6%) when compared to arterial stenosis (50%) or thrombosis (40%) groups. However, the low incidence of these entities limits their statistical association so multicenter studies including larger groups would be necessary to analyze actual risk.

From all 34 arterial complications, 30 (7.9%) had an ASMA and 4 (12.9) a Y-graft, correlating with the original mismatch in the overall population. As a limitation, statistical comparison and risk analysis were unattainable. Nonetheless, rates of overall vascular complications in a population where ASMA is predominant are largely comparable to those published in the worldwide literature. The same applies to the rates in terms of 5-year patient survival, with even better results for the SPK group when classified for type of transplantation (48). In this scenario, it is also important to consider that 32.3% of the cases involved ReTx, with its intrinsically associated technical complexity.

In summary, the ASMA proves to be an easier reproducible technique requiring one single back-table anastomosis. It matches the expected frequencies of vascular complications and long-term patient and graft survival when compared to large published studies using a Y-graft, rendering it a valid procedure with a safe clinical applicability. Consequently, supporting evidence is provided that ASMA could be considered a safe alternative vascular reconstruction technique to the Y-graft. We believe it is important for surgeons specialized in

pancreas transplantation to be aware of a variety of techniques and thus be able to adopt the one they consider provides the foundation for an optimal outcome.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Steve Illing (CELTA) for English language assistance and Pere Lluís León for the illustrations.

ACCEPTED

REFERENCES

1. Sutherland DER, Gruessner RWG, Dunn DL, et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg*. 2001;233(4):463–501.
2. Sutherland DER, Gruessner RWG, Gruessner AC. Pancreas transplantation for treatment of diabetes mellitus. *World J Surg*. 2001;25(4):487–496.
3. Khubutia MS, Pinchuk AV, Dmitriev IV, et al. Surgical complications after simultaneous pancreas–kidney transplantation: A single-center experience. *Asian J Surg*. 2016;39(4):232–237. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.asjsur.2015.11.003>
4. Banga N, Hadjianastassiou VG, Mamode N, et al. Outcome of surgical complications following simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(4):1658–1663.
5. Gruessner AC, Sutherland DER. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non- US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant*. 2005;19(4):433–455.
6. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet*. 1984;158(3):223–230.
7. Baranski A. Surgical technique of the abdominal organ procurement: Step by step. Springer; 2009.
8. Dy-Liacco M, Collins B. An Alternate Arterial Reconstruction for Pancreas Transplantation. *Transplantation*. 2004;77(3):481–482.
9. Gałazka Z, Grochowiecki T, Nazarewski S, et al. A solution to organ shortage: Vascular reconstructions for pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 2006;38(1):273–275.

10. Nghiem DD. A technique for vascular reconstruction of pancreaticoduodenal allograft. A literature review and case report. *Transpl Int*. 1995;8(5):411–413.
11. Fridell JA, Powelson JA, Kubal CA, et al. Retrieval of the pancreas allograft for whole-organ transplantation. *Clin Transplant*. 2014;28(12):1313–1330.
12. Fernandez-Cruz L, Astudillo E, Sanfey H, et al. Combined whole pancreas and liver retrieval: a new technique for arterial reconstruction of the pancreas graft. *Br J Surg*. 1992;79(3):239–240.
13. Ferrer-Fàbrega J, Folch-Puy E, Lozano JJ, et al. Current Trends in Organ Preservation Solutions for Pancreas Transplantation: A Single-Center Retrospective Study. *Transpl Int*. 2022;35:1–13.
14. Miñambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B, et al. Improving the Outcomes of Organs Obtained From Controlled Donation After Circulatory Death Donors Using Abdominal Normothermic Regional Perfusion. *Am J Transplant*. 2017;17(8):2165–2172.
15. Ferrer J, Molina V, Rull R, et al. Pancreas Transplantation: Advantages of a Retroperitoneal Graft Position. *Cir Esp*. 2017;95(9):513–520.
16. Austin PC. A critical appraisal of propensity-score matching in the medical literature between 1996 and 2003. *Stat Med*. 2008;27(12):2037–2049.
17. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med*. 2009;28(25):3083–3107.
18. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, et al. Technical failures after pancreas transplants: Why grafts fail and the risk factors - A multivariate analysis. *Transplantation*. 2004;78(8):1188–1192.
19. Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, et al. One thousand simultaneous pancreas-

kidney transplants at a single center with 22-year follow-up. *Ann Surg.* 2009;250(4):618–629.

20. Jiménez-Romero C, Marcacuzco Quinto A, Manrique Municio A, et al. Simultaneous Pancreas–Kidney Transplantation. Experience of the Doce de Octubre Hospital. *Cir Esp.* 2018;96(1):25–34.
21. Fernández-Cruz L, Pérez M, Astudillo E, et al. Greffe de pancréas et de rein: Résultats métaboliques à long terme. *Ann Chir.* 2001;126(6):515–525.
22. Brunaud L, Hubert J, Cormier L, et al. Using Arterial Splenomesenteric Anastomosis. *Transplant Proc.* 2002;34(4):1293–1295.
23. 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(4):285–316.
24. Troppmann C. Complications after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15(1):112–118.
25. Moya-Herraiz A, Muñoz-Bellvis L, Ferrer-Fàbrega J, et al. Cooperative Study of the Spanish Pancreas Transplant Group (GETP): Surgical Complications. *Cir Esp.* 2015;93(5):300–306.
26. Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Espí-Reig J, et al. Results after 13 years of kidney-pancreas transplantation in type 1 diabetic patients in Comunidad Valenciana. *Cir Esp.* 2021;99(9):666–677.
27. Nicoluzzi J, Silveira F, Porto F, et al. One Hundred Pancreas Transplants Performed in a Brazilian Institution. *Transplant Proc.* 2009;41(10):4270–4273. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.09.064>
28. Spiros D, Christos D, John B, et al. Vascular Complications of Pancreas Transplantation. *Pancreas.* 2004;28(4):413–420.

29. Khaja MS, Matsumoto AH, Saad WE. Vascular Complications of Transplantation: Part 2: Pancreatic Transplants. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(6):1415–1419.
30. Carr ME. Diabetes mellitus: A hypercoagulable state. *J Diabetes Complications*. 2001;15(1):44–54.
31. Schaser KD, Puhl G, Vollmar B, et al. In vivo imaging of human pancreatic microcirculation and pancreatic tissue injury in clinical pancreas transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5(2):341–350.
32. Dafoe DC, Ratner LE. Pancreatico-renal composite transplant: A new technique designed to decrease pancreatic graft thrombosis. *Clin Transplant*. 2005;19(5):690–693.
33. Proneth A, Schnitzbauer AA, Schenker P, et al. Extended Pancreas Donor Program - The EXPAND Study: A Prospective Multicenter Trial Testing the Use of Pancreas Donors Older Than 50 Years. *Transplantation*. 2018;102(8):1330–1337.
34. Deboudt C, Branchereau J, Luyckx F, et al. Transplantation pancréatique et thrombose veineuse: Analyse multivariée des facteurs de risque. *Prog en Urol*. 2012;22(7):402–407. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2012.01.016>
35. Hampson FA, Freeman SJ, Ertner J, et al. Pancreatic transplantation: surgical technique, normal radiological appearances and complications. *Insights Imaging*. 2010;1(5–6):339–347.
36. Hameed M, Hameed S, Harvey C, et al. Imaging in whole organ pancreatic transplants and a multimodality review of its complications. *Br J Radiol*. 2021;94(1122):1–8.
37. Saad WEA, Darwish WE, Turba UC, et al. Endovascular management of vascular complications in pancreatic transplants. *Vasc Endovascular Surg*. 2012;46(3):262–268.
38. Morelli L, Di Candio G, Campatelli A, et al. Role of color Doppler sonography in post-transplant surveillance of vascular complications involving pancreatic allografts. *J*

Ultrasound. 2008;11(1):18–21.

39. Yao J, Vicaretti M, Lee T, et al. Endovascular Management of Mycotic Pseudoaneurysm After Pancreas Transplantation: Case Report and Literature Review. *Transplant Proc*. 2020;52(2):660–666. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.09.015>
40. Barrufet M, Burrell M, Angeles García-Criado M, et al. Pancreas Transplants Venous Graft Thrombosis: Endovascular Thrombolysis for Graft Rescue. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(5):1226–1234.
41. Fridell JA, Johnson MS, Goggins WC, et al. Vascular catastrophes following pancreas transplantation: An evolution in strategy at a single center. *Clin Transplant*. 2012;26(1):164–72.
42. Phillips BJ, Fabrega AJ. Embolization of a mesenteric arteriovenous fistula following pancreatic allograft: The Steal Effect. *Transplantation*. 2000;70(10):1529–1531.
43. Semiz-Oysu A, Cwikiel W. Endovascular management of acute enteric bleeding from pancreas transplant. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(2):313–316.
44. Orsenigo E, De Cobelli F, Salvioni M, et al. Successful endovascular treatment for gastroduodenal artery pseudoaneurysm with an arteriovenous fistula after pancreas transplantation. *Transpl Int*. 2003;16:694–696.
45. Woo EY, Milner R, Brayman KL, et al. Successful PTA and stenting for acute iliac arterial injury following pancreas transplantation. *Am J Transpl*. 2003;3:85–87.
46. Yadav K, Young S, Finger EB, et al. Significant arterial complications after pancreas transplantation—A single-center experience and review of literature. *Clin Transplant*. 2017;31(10):1–14.
47. Surowiecka-Pastewka A, Matejak-Górska M, Frączek M, et al. Endovascular Interventions in Vascular Complications After Simultaneous Pancreas and Kidney

Transplantations: A Single-Center Experience. *Ann Transplant*. 2019;24:199–207.

48. Kandaswamy R, Stock PG, Miller J, et al. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Pancreas. *Am J Transplant*. 2021;21(S2):138–207.

ACCEPTED

FIGURE 1. An end-to-end anastomosis between the proximal part of the SA and the distal end of the SMA, leaving the origin of the SMA-aortic patch prepared for the future anastomosis to the recipient. (A1, A2, B1, B2, C1, C2, D)

Interposition of an iliac arterial Y-graft, with an end-to-end anastomosis between the internal artery and the SA, and the external artery to the SMA. (E)

SA, Splenic Artery; SMA, Superior Mesenteric Artery

Figure 1 A1

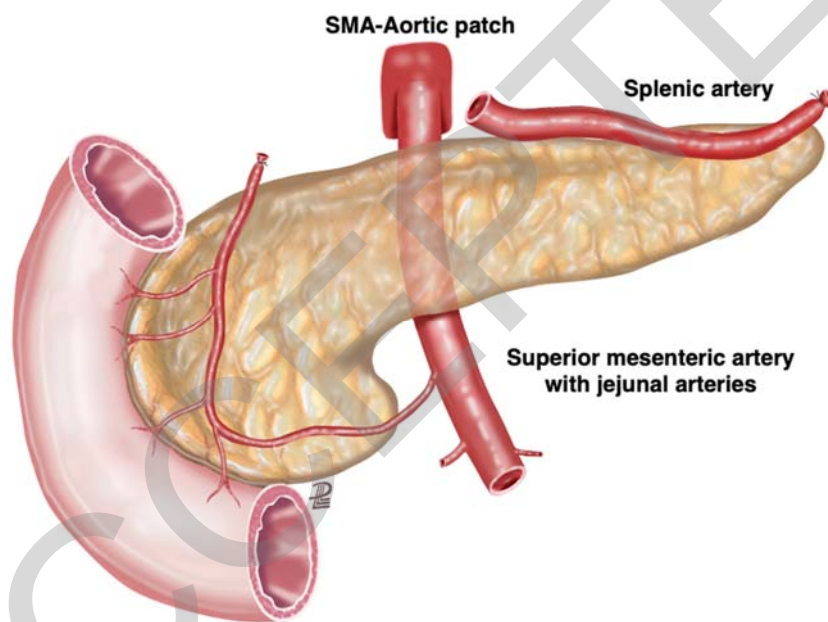


Figure 1 A1

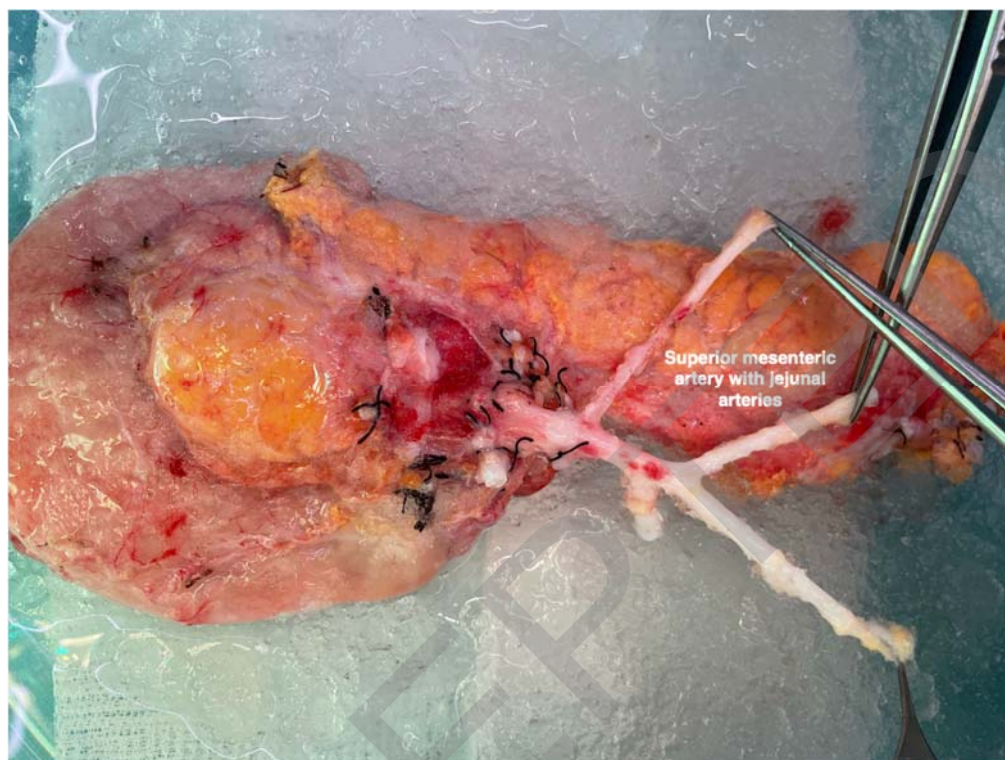


Figure 1 B1

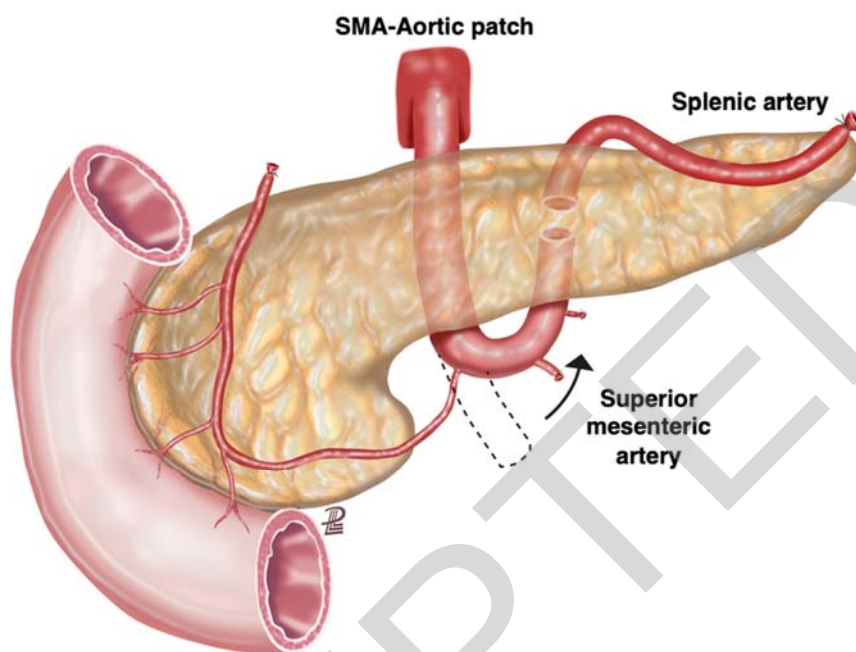


Figure 1 B2

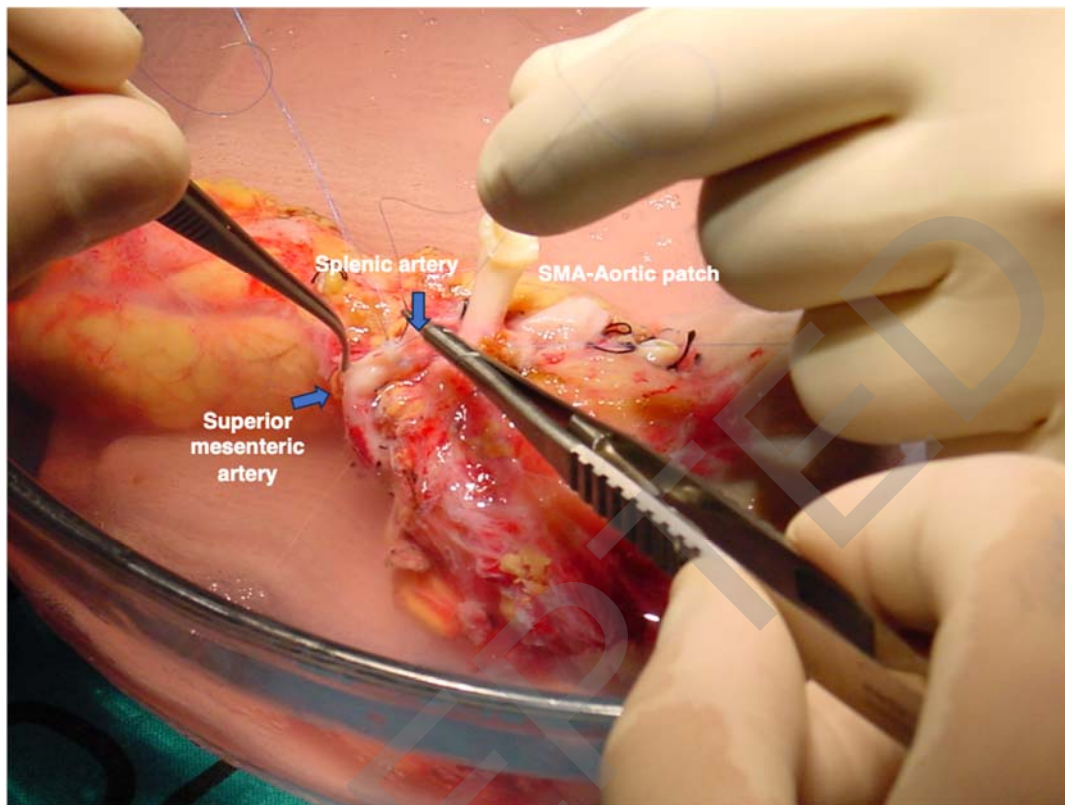


Figure 1 C1

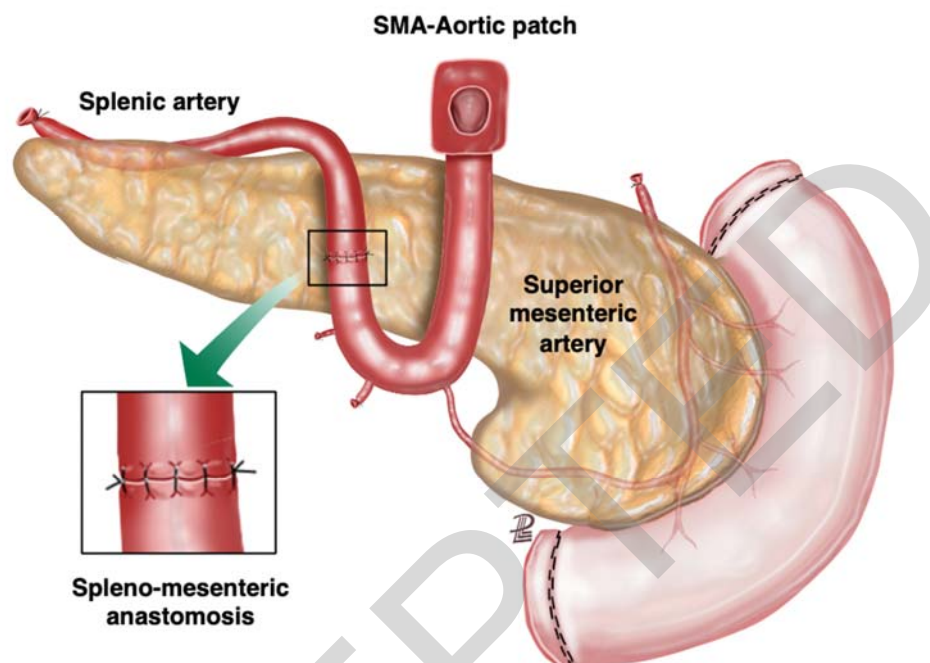


Figure 1 C2

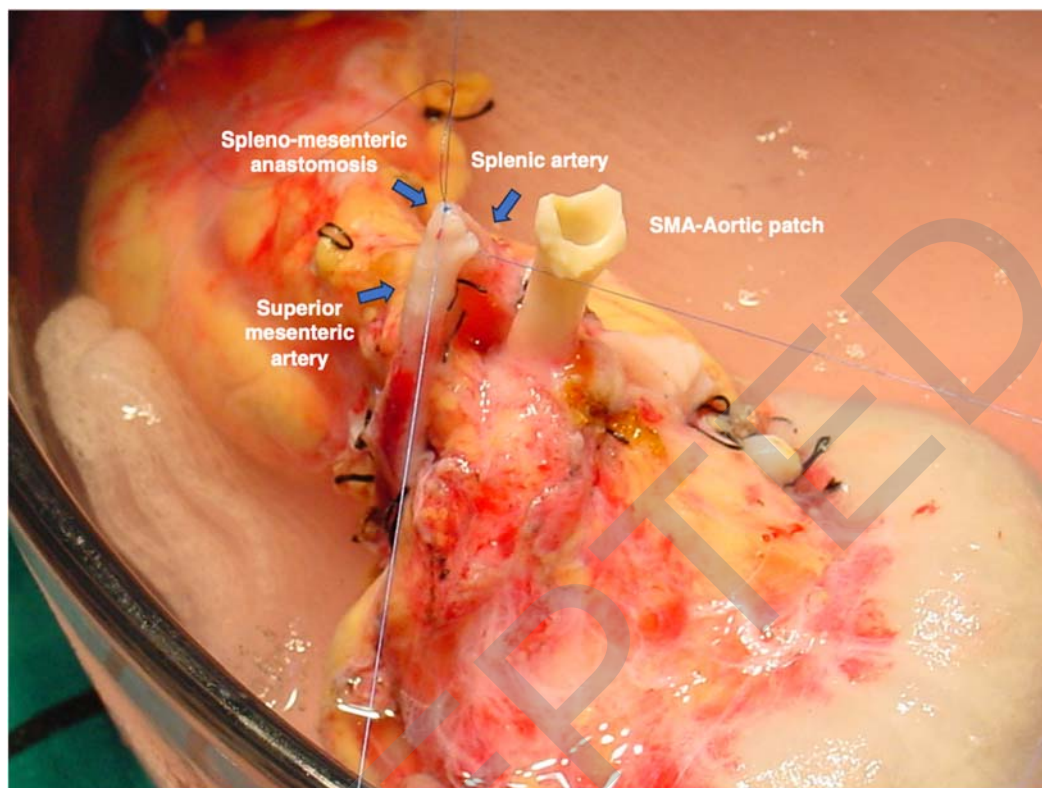


Figure 1 D

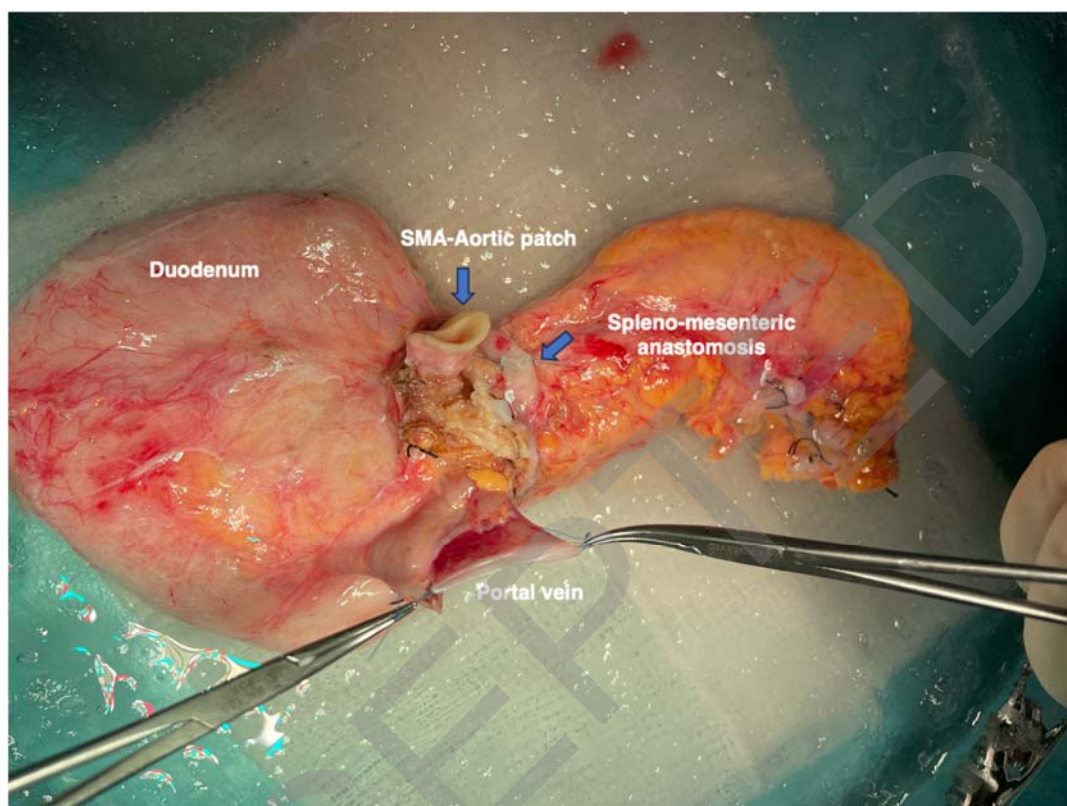


Figure 1 E

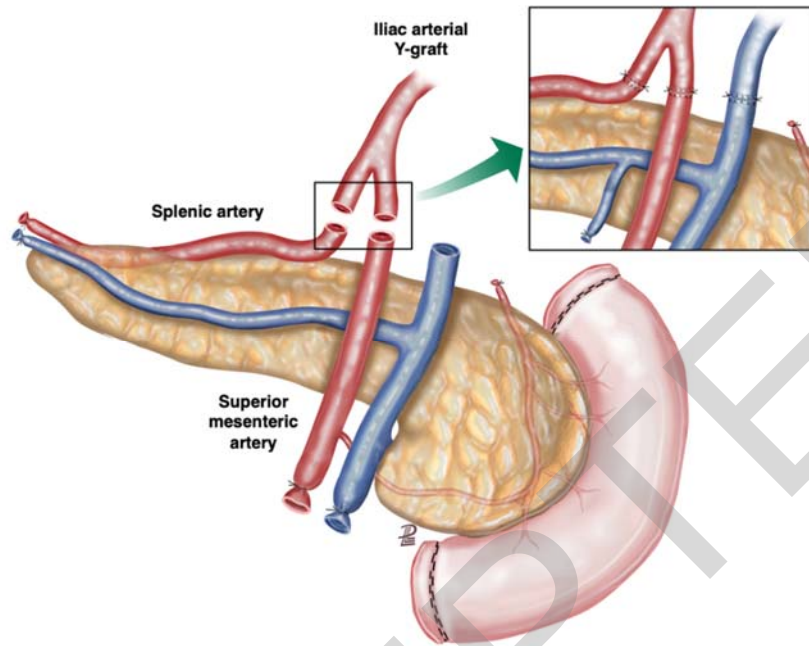


FIGURE 2. Acute and chronic arterial vascular events, their management and graft salvage by type of back-table arterial reconstruction.

*Acetylsalicylic acid

†Angiogram where no intervention was performed.

GL, graft loss; GS, graft salvage; VT, venous thrombosis.

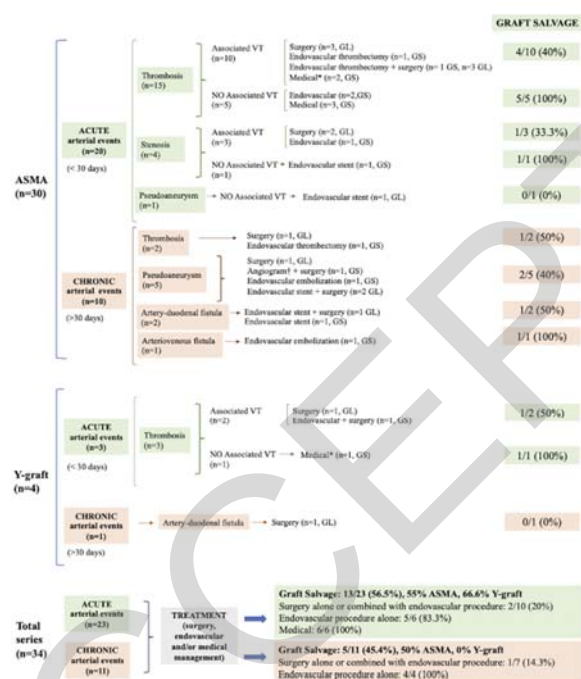


FIGURE 3. Graft (A) and patient (B) survival by back-table arterial reconstruction.

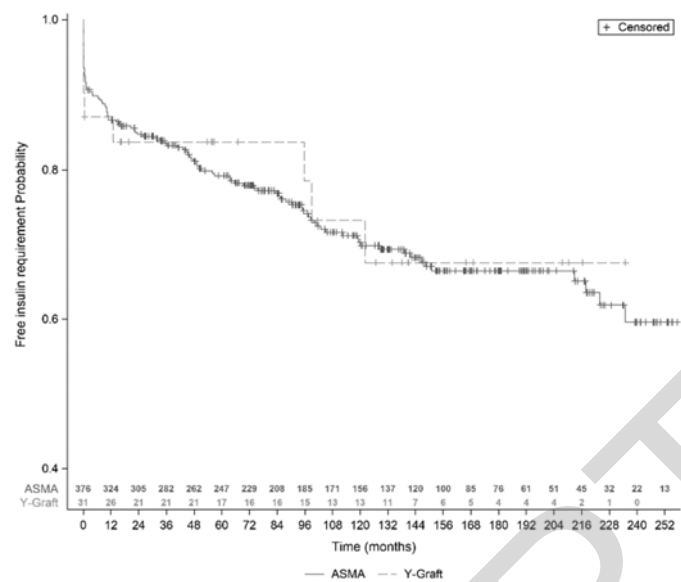
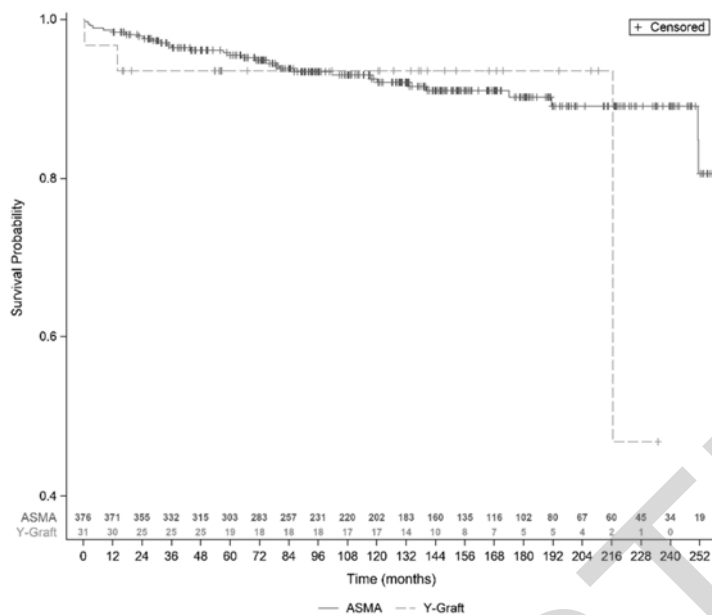


Figure 3B



DISCUSIÓN

El éxito del TxP es resultado de un proceso complejo y multifactorial. No por nada se considera el trasplante de órgano sólido con mayor tasa de complicaciones postoperatorias hasta la fecha ⁶. Por este motivo, el abordaje de sus condicionantes debe ser tan específico como holístico, intentando correlacionar las variables que juegan un papel más relevante para obtener resultados competitivos y aquellas que se asocian a un riesgo para presentar complicaciones. Para considerar el éxito de un TxP se deben siempre valorar tanto los resultados inmediatos postoperatorios en relación a la función del injerto y las complicaciones tempranas, como los resultados a largo plazo que involucran las complicaciones tardías y, de manera más relevante, la SV del injerto y del paciente.

Para poder abordar la complejidad y los múltiples factores que afectan el resultado de un TxP, en esta tesis decidimos enfocar su estudio a 2 condicionantes específicos, la técnica quirúrgica y las soluciones de preservación, y su relación con las complicaciones quirúrgicas, principalmente las intestinales y las vasculares.

El primer TxP en el Hospital Clínic de Barcelona se llevó a cabo en febrero de 1983 en manos del Prof. Gil-Vernet y el Prof. Fernández-Cruz ⁵. Desde entonces, la influencia de la técnica quirúrgica sobre los resultados del TxP y las complicaciones quirúrgicas postoperatorias ha sido identificada como condicionante primordial. Lo constata así la primera frase de la discusión del artículo publicado en nuestro centro tras una experiencia de 9 trasplantes de páncreas entre en 1983 y 1984: *“The results of pancreatic allografting in humans remain disappointing, and the chief stumbling block is the lack of a safe and reliable surgical technique”* ⁵. Se trata de una frase tanto frustrante como desafiante que resultó ser el motor para continuar estudiando, mejorando y depurando la técnica quirúrgica por los próximos años; incluso 40 años más tarde, motivo de la actual tesis.

A la par del progreso a nivel mundial, los avances quirúrgicos en el Hospital Clínic de Barcelona comenzaron desde épocas tempranas. En sus inicios, la derivación exocrina se realizaba a la vejiga urinaria mediante una anastomosis entre el duodeno a nivel del ámpula de Vater y el uréter. Tras una evolución progresiva hacia el drenaje entérico, a la mayoría de receptores desde el año 2000 hasta abril de 2016 se les realizó

una duodeno-yeyuno anastomosis sin Y de Roux. Dentro de la línea de investigación de complicaciones quirúrgicas posteriores al TxP, consideramos interesante investigar el papel de las complicaciones intestinales tempranas en este período y su asociación con eventos vasculares, un campo para explorar en profundidad debido a las repercusiones clínicas inherentes y a la falta de información en la literatura.

En el **estudio sobre las complicaciones intestinales** en el TxP, hemos encontrado una morbilidad relacionada a dichas complicaciones del 6,8% en los diversos tipos de trasplante. Dieciocho pacientes requirieron relaparotomía como tratamiento para complicaciones entéricas. Un total del 30,4% de los casos se debieron a obstrucción intestinal confirmada por imagen, aunque ninguno de estos casos presentó pérdida temprana del injerto pancreático por este motivo. Estos casos podrían interpretarse como una forma de lesión por isquemia-reperfusión relacionada con la pancreatitis temprana que contribuye a las adherencias postquirúrgicas y a la subsecuente obstrucción del intestino delgado. Además, la colocación intraperitoneal del páncreas (como se realizó en nuestro centro en el período que comprendió el estudio) crea una situación potencial para una hernia interna. En cualquier caso, un diagnóstico preciso es vital ya que la cirugía precoz es una medida necesaria, y muchas veces suficiente, para garantizar la viabilidad del intestino y del aloinjerto. Además, en el presente estudio, un quinto de los pacientes (21,7%) presentaron íleo paralítico relacionado con cirugías previas, todos los cuales fueron tratados con éxito de forma conservadora. A pesar de lo que sugiere algún artículo ¹⁴⁵, en nuestra experiencia, el tiempo de presentación de la obstrucción no fue útil para determinar la causa de la obstrucción entre una adherencia o una hernia interna, una observación a la que también aludió Lall *et al* ¹⁴⁶. Vale la pena señalar que la naturaleza intraperitoneal de las operaciones de páncreas aumenta el riesgo de complicaciones intestinales, una posibilidad que podría reducirse colocando el injerto en una posición retrocólica, como se ha informado previamente en la literatura ^{64,66,67,70}.

Otro escenario relacionado con el drenaje entérico que resulta en una variedad de consecuencias para el paciente son aquellas complicaciones relacionadas con la viabilidad del injerto duodenal. De acuerdo con la literatura, la tasa de fuga duodenal se sitúa entre el 5% y el 20% y puede resultar en una tasa significativa de pérdida del injerto ^{113–115}. En nuestra serie, la fístula intestinal sin dehiscencia anastomótica originada en el

extremo duodenal se presentó en tres pacientes, siendo necesaria la trasplantectomía dentro de los primeros 15 días posteriores al trasplante en dos de los casos. Curiosamente, en ambos casos el informe patológico mostró pancreatitis aguda y esteatonecrosis. En el otro caso se realizó un cierre primario, ya que el tejido duodenal circundante era viable y se encontraba bien vascularizado. Al-Adra *et al*¹¹⁷, reportó una tasa de fuga duodenal en 33 de 426 receptores de TxP, con 8 pacientes que necesitaron trasplantectomía como primer tratamiento. Su estudio muestra que, en pacientes seleccionados, una fuga duodenal puede repararse con éxito en injertos drenados entéricamente. Además, Sollinger *et al*⁹³, describieron una tasa de fuga del 5,7% en 610 trasplantes drenados entéricamente, de los cuales hasta el 50% resultaron en pérdida del injerto pancreático.

De forma interesante, nuestro estudio presentó una trombosis vascular concomitante diagnosticada por medio de imagen en 4 de los 23 casos, con una correlación significativa con la pérdida del injerto en dos de ellos. La isquemia del injerto duodenal representa un evento catastrófico, como se demostró en el análisis actual, en el que la mayoría de los pacientes presentaron trombosis vascular diagnosticada ya sea por imagen o por el informe patológico después de la trasplantectomía. Es importante destacar que la mala reperusión del injerto juega un papel significativo en la pérdida del mismo. Para prevenir la posibilidad de este problema, las ramas vasculares de la AMS y el tronco celíaco deben mantenerse intactas, permitiendo una perfusión adecuada de la glándula durante la extracción. Además, en esta serie, un paciente requirió cirugía debido a la torsión del injerto duodenal, lo que implicó reubicar el injerto a una posición medial. Como se reportó ya previamente¹⁴⁷, la disminución de la torsión del injerto derivada del drenaje vesical proporciona una medida protectora contra el fallo técnico. En la actualidad, aunque el drenaje entérico es mucho más aceptado por la comunidad científica de trasplantes, se debe tener en cuenta que cuando el páncreas se coloca intraperitonealmente, puede provocar torsión, predisponiendo así a la trombosis venosa. Asimismo, la dehiscencia de la anastomosis duodeno-yeyunal presenta cierta asociación con la trombosis venosa y el proceso isquémico. La lesión por isquemia-reperusión es un factor de riesgo potencial tanto para la trombosis vascular como para las fugas intestinales, en algunos casos resultando en pérdida del injerto, como ha ocurrido en la mitad de nuestros casos reportados. Los eventos vasculares fueron

diagnosticados en hasta el 75% de los casos, ya sea por radiología o en el estudio patológico después de retirar el injerto. Vale la pena señalar que dos injertos fueron rescatados después de realizar un cierre primario con derivación intestinal y trombectomía cuando fue necesario. No obstante, en pacientes seleccionados, una duodenectomía parcial o total del injerto puede emplearse convenientemente con el objetivo de rescatar el injerto, como demostró Pieroni *et al*¹⁴⁸ después de 336 trasplantes retroperitoneales consecutivos. Consideramos que se debe de prestar especial atención en caso de ReTxP, ya que está asociado con mayores dificultades técnicas.

En resumen, el drenaje entérico con una técnica mejorada presenta un bajo riesgo de complicaciones no inmunológicas en el TxP. El análisis de esta serie muestra que el drenaje entérico mediante una anastomosis duodeno-yeyunal latero-lateral es una técnica segura y factible. Sin embargo, las condiciones isquémicas podrían surgir a partir de la trombosis venosa, estenosis arterial, revascularización inadecuada y hematoma retroperitoneal con compresión extrínseca de la anastomosis venosa. Lo interesante de evaluar son aquellas complicaciones relacionadas con un evento vascular que podrían evitarse si se aplica un tratamiento efectivo, ya que se consideran el talón de Aquiles del TxP. La vigilancia postoperatoria cercana es obligatoria, ya que el diagnóstico radiológico de la trombosis vascular se puede escapar en el período postoperatorio inmediato, como se demostró al analizar el informe de anatomía patológica en los casos de trasplantectomía.

En este escenario, el tratamiento de los injertos con drenaje entérico que presentan fugas siempre ha requerido exploración quirúrgica. Si la zona de fuga se encontraba bien delimitada y el injerto duodenal no estaba macroscópicamente comprometido, se intentó inicialmente una reparación primaria, con la creación de una derivación intestinal para excluir la anastomosis. Lamentablemente, en algunos de estos casos, este enfoque no fue suficiente para resolver el problema debido al empeoramiento de las condiciones locales. En consecuencia, la trasplantectomía fue el procedimiento de elección.

A pesar de la naturaleza retrospectiva del estudio, la baja tasa de complicaciones entéricas y la ausencia de diferencias significativas entre los grupos en cuanto a variables del donante y del receptor, nuestros resultados subrayan la importancia de centrarse

principalmente en: la detección y control de los factores de riesgo potencial relacionados con las características del donante; las agresiones secundarias a la preservación (es decir, minimizar el tiempo de isquemia fría); preparación del injerto en el banco u otros problemas técnicos; y posteriormente, la detección rápida y el tratamiento de las complicaciones intestinales y los eventos vasculares potencialmente asociados. Es cierto que un número significativo de casos terminan en trasplantectomía, pero en algunos casos, el rescate del injerto puede ser posible, lo que convierte a la reparación quirúrgica en una opción que debe ser considerada cuidadosamente. Además, las complicaciones tempranas no relacionadas con el injerto duodenal (52.2%) no tuvieron impacto en la SV del injerto, a pesar de que en algunos casos se requirió una reintervención.

En mayo de 2016, nuestro grupo implementó una técnica diferente con el objetivo de mejorar los resultados. Se modificó la posición del injerto colocando el páncreas en el espacio retrocólico derecho realizando una duodeno-duodenostomía para la secreción exocrina. Los resultados preliminares han sido publicados recientemente y no se han identificado complicaciones relacionadas con la nueva técnica quirúrgica ⁶⁶. Teniendo en cuenta que se necesita un mayor número de casos para evaluar resultados definitivos, parece que la colocación retrocólica del injerto ofrece ventajas en cuanto a la reconstrucción vascular al minimizar el riesgo de torsión de las anastomosis vasculares; disminuye el riesgo de obstrucción intestinal al separar el intestino delgado del injerto pancreático; y permite un tratamiento conservador en caso de dehiscencia anastomótica o fístula pancreática. Cada vez más grupos están implementando esta técnica, ya que las ventajas mencionadas también pueden tener un impacto en la reducción de las complicaciones del injerto, sin embargo, se necesitan resultados a largo plazo para interpretaciones válidas de la técnica quirúrgica.

En tema de preservación del injerto, una **solución de preservación** adecuada podría marcar la diferencia en el resultado del injerto y del paciente debido a la alta vulnerabilidad del páncreas al daño por isquemia-reperfusión. No obstante, hasta la fecha no existe un consenso universal sobre el líquido de preservación óptimo en el TxP

En esta tesis, presentamos el primer estudio retrospectivo de un solo centro que compare los efectos de las cuatro soluciones de preservación más comúnmente utilizadas en el TxP (UW, CS, HTK e IGL-1), en términos de función temprana del injerto pancreático, así como en la SV a largo plazo del injerto y del paciente. Al analizar una gran cohorte de trasplantes de páncreas en un período de 20 años, este estudio muestra que, aunque se observaron tasas similares de SV del injerto durante el primer año al comparar IGL-1, CS y UW, se obtuvieron mejores resultados para IGL-1 a largo plazo. Por el contrario, el páncreas preservado con HTK tuvo la menor SV del injerto en comparación con las otras soluciones de preservación empleadas, respaldando los hallazgos de Hameed *et al.*⁵⁴ al comparar UW, HTK y CS en un meta-análisis.

Es importante destacar que, de un total de 31 casos con fallo temprano del injerto que requirieron trasplantectomía dentro de los primeros 30 días posteriores al trasplante, ninguno estuvo asociado con el uso de IGL-1. Sin embargo, aunque este resultado parece prometedor, debe interpretarse con cautela debido al tamaño muestral reducido del grupo de IGL-1 en comparación con UW o CS. Al analizar los eventos intraoperatorios, se observó pancreatitis por reperfusión severa con extracción inmediata del injerto en el 28,5% de los injertos preservados con HTK, un porcentaje más alto en comparación con las otras soluciones. La experiencia clínica con la solución HTK sigue generando controversia. Se sabe que su baja viscosidad requiere volúmenes de solución más grandes, como inicialmente recomendaron los fabricantes. Sin embargo, se ha demostrado que este factor también puede ser perjudicial para la preservación óptima del páncreas y que los órganos abdominales pueden ser preservados adecuadamente con un volumen total de 5 a 7 L de HTK¹³³. En la mayoría de los estudios clínicos, los injertos preservados con HTK tenían un mayor riesgo de pérdida del injerto debido a pancreatitis aguda y trombosis cuando experimentaban tiempos isquémicos superiores a 12 horas^{149–151}. En nuestra serie, la mediana de solución perfundida con HTK fue de 7 L. A pesar de que el HTK se utilizó en injertos con tiempos de isquemia fría más cortos y que no se realizaron cambios en la técnica de extracción del injerto, técnica de trasplante o de los cirujanos que los realizaron, se observó un aumento significativo en la tasa de pancreatitis en los receptores ($p < 0,001$). Estos hallazgos contrastan con una serie más amplia publicada por Fridell *et al.*¹⁵², quienes no encontraron diferencias en los resultados de 308 trasplantes de páncreas al

comparar el uso de UW y HTK. Lo anterior sugiere que las diferencias observadas en otros estudios pueden haber sido atribuidas a tiempos isquémicos prolongados ¹⁵³ y mayores volúmenes de infusión.

Un estudio de Ngheim *et al* ¹⁵⁴ sugirió que la perfusión dual podría alterar la función pancreática durante la obtención del páncreas en comparación con la perfusión únicamente por la aorta. Encontraron que los 6 páncreas recuperados mediante lavado aórtico y portal tenían niveles más altos de amilasa y lipasa en suero y niveles más bajos de bicarbonato y pH en la orina. Sin embargo, debido a la falta de estudios más amplios, tanto la perfusión única como la dual se consideran actualmente métodos efectivos para la extracción del injerto pancreático ^{54,155}. Desafortunadamente, el impacto de este factor no pudo ser evaluado en nuestra serie, ya que la técnica habitualmente usada en nuestro centro es la perfusión dual y el número de casos con perfusión únicamente aórtica no fue lo suficientemente alto para obtener conclusiones. Esto brinda la oportunidad como fuente de investigación futura para evaluar si la perfusión dual es un factor de riesgo para lesión del injerto pancreático resultado de una congestión venosa y edema del mismo.

Aunque se ha demostrado que la trombosis vascular es un factor de riesgo para la pérdida del injerto ^{53,83,102,156,157}, en esta serie no se han observado diferencias en relación con la solución de preservación utilizada. Lo mismo aplica para la morbilidad relacionada con las complicaciones intestinales.

Otra consideración importante al analizar los resultados de nuestra serie es la calidad del donante pancreático. El análisis de los datos no mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características del donante y las soluciones de preservación utilizadas, con la excepción de injertos pancreáticos de donantes más añosos en los grupos de HTK y CS, y un tiempo de isquemia fría más largo para los casos de UW y CS. Los grupos estudiados también fueron similares en cuanto a las características del receptor, con la excepción de pacientes de mayor edad para el grupo de IGL-1 y un mayor tiempo desde el diagnóstico de diabetes para el grupo de HTK.

No se pueden realizar intervenciones activas entre los factores preoperatorios que influyen en la SV del injerto, como el género del receptor o el tipo de trasplante, ya que son variables no modificables. Además, y teniendo en cuenta la población

heterogénea y el largo período de estudio, ni la era del estudio (antes y después de 2010, ya que fue el punto medio del período [2000-2019]), ni el tipo de reconstrucción vascular, ni el tipo de anastomosis intestinal tuvieron un impacto en el funcionamiento temprano del injerto.

En general, nuestros hallazgos son consistentes con la escasa información publicada en el TxP utilizando IGL-1. A nivel clínico, un estudio preliminar sugirió que la IGL-1 es una solución de preservación segura, incluso en los casos de hasta 17 horas de isquemia fría ¹⁵⁸. Los cinco páncreas humanos preservados con IGL-1 adquirieron una función normal inmediatamente después de la reperusión, sin pérdida del injerto. Resultados similares se observaron en un estudio más reciente que comprendía una serie de 47 TxP consecutivos ¹⁵⁹. Por otro lado, se ha demostrado que IGL-1 es equivalente a las soluciones UW o CS para la perfusión pancreática y la preservación en frío antes del trasplante de islotes ¹⁶⁰. Sin embargo, en un modelo de TxP en cerdos, IGL-1 ofreció una mayor protección en la fluidez de la membrana después de la reperusión ¹⁶¹.

Hasta donde sabemos, el artículo presentado es el único estudio que explora el efecto de las cuatro soluciones de preservación actualmente utilizadas en el TxP clínico. Somos conscientes de que el número subóptimo de pacientes (principalmente en el grupo HTK) limita las conclusiones del estudio, aunque este factor se mitiga al evaluar los resultados desde el punto de vista de "intención de tratamiento". La disminución en el número de páncreas preservados con HTK ha surgido debido a un aumento inesperado en la tasa de trasplantectomía inmediata secundaria a pancreatitis aguda después de la reperusión; esta última también siendo un factor de riesgo independiente que compromete la SV del injerto. Este hecho limitó el uso de HTK en el TxP en nuestro grupo y no nos permitió reclutar un número óptimo de casos para la comparación con un tamaño de muestra adecuado. Además, no se pudo obtener una conclusión definitiva sobre la influencia del tipo de terapia inmunosupresora de inducción en el fallo técnico, ya que dos de los tres casos con efectos adversos fueron tratados con timoglobulina, una inmunoglobulina con propiedades ampliamente antiinflamatorias que han demostrado reducir la lesión por isquemia-reperusión ^{162,163}. A pesar de que el estudio a largo plazo conllevó mejoras con el paso del tiempo con relación a la atención perioperatoria del paciente, la técnica quirúrgica y el manejo postoperatorio, los

diferentes periodos de la actual serie no tuvieron una influencia estadísticamente significativa en los resultados del injerto. Finalmente, el hecho de que la técnica quirúrgica se modificara en 2016 a duodeno-duodenostomía no afecta las tasas de lesiones por reperusión inmediata, ya que las anastomosis vasculares se realizaron con la misma técnica a lo largo del periodo en cuestión.

Así como el drenaje exocrino fue a vejiga urinaria en sus inicios, el aporte arterial se realizaba mediante una anastomosis latero-terminal entre la arteria ilíaca común del receptor y el tronco celíaco del injerto ⁵. Posteriormente se generalizó el uso del injerto en Y.

Fue en 1992 cuando los Dres. Fernández-Cruz y Astudillo describieron por primera vez la **anastomosis arterial espleno-mesentérica** (ASMA, por sus siglas en inglés) ⁴⁷. Desde entonces, nuestro hospital la ha adoptado como la técnica de elección para la reconstrucción arterial en el banco. Generalmente, los cirujanos utilizan técnicas alternativas al injerto en Y solo en presencia de aterosclerosis o lesiones durante la extracción del injerto. Sin embargo, con el uso del ASMA no solo evitamos estos problemas de primera mano, sino que también obtenemos otros beneficios como: realizar solo una anastomosis que consume menos tiempo, una mejor coincidencia de calibre entre los vasos o evitar el uso de otros injertos vasculares del donante ⁴⁵.

Después de realizar una extensa revisión sistemática, los datos sobre las complicaciones vasculares del TxP, específicamente las complicaciones arteriales, son notablemente escasos en la literatura. Además, los pocos informes publicados consisten principalmente en series en las que se realizó una reconstrucción con injerto en Y ^{83,93,94}. Hasta donde sabemos, solo hay tres artículos que han analizado las implicaciones del ASMA en la literatura. El primero fue publicado por Fernández-Cruz *et al* ¹⁶⁴, que consiste en una serie de 173 casos, 30 con un injerto en Y y 143 con un ASMA, centrándose en la función a largo plazo del injerto, con resultados satisfactorios. El segundo artículo, publicado por Brunaud *et al* ¹⁶⁵, consta de una pequeña serie de 17 TxP utilizando esta reconstrucción. Señalaron que el ASMA se puede realizar de manera segura con una SV a largo plazo del injerto y no recomiendan el uso de un injerto ilíaco externo debido a su alta tasa de trasplantectomía. El tercero, publicado por Troppmann *et al* en 1996 ¹⁶⁶,

analizó una serie de 438 pacientes, el 90% de los cuales tenían drenaje vesical, utilizando un amplio espectro de técnicas de reconstrucción arterial.

Las complicaciones vasculares contribuyen a casi la mitad de las complicaciones postoperatorias tempranas ^{6,83}, y después del rechazo agudo, la trombosis del injerto es la causa más común de fracaso temprano del injerto ⁸³, con una incidencia reportada que varía entre el 3% y el 19% ^{87,93-96}. Con la excepción de algunos artículos ^{87,94,167}, los datos descritos en la literatura que diferencian la trombosis arterial de la venosa son poco claros ^{83,93,95,168}. Esta preocupación fue expresada previamente por Khaja *et al* ¹⁶⁹. Además del conocido estado intrínsecamente hipercoagulable de los pacientes diabéticos ⁹⁷, varios factores condicionantes para la trombosis venosa han sido identificados ^{83,98-101}. Sin embargo, los factores de riesgo para la trombosis arterial se han relacionado más directamente con la técnica quirúrgica y el estado de aterosclerosis del receptor ^{169,170}. Curiosamente, el tercer artículo que considera la técnica ASMA en su análisis, la señaló como un factor clave para presentar trombosis arterial ¹⁶⁶. Sin embargo, en este caso, se deben mencionar 2 observaciones: (1) se realizó una anastomosis termino-lateral (a diferencia de nuestra serie), y (2) los autores discuten que este hallazgo podría estar sesgado por un mayor riesgo intrínsecamente trombogénico en donantes cuya aterosclerosis desaconsejó una reconstrucción con injerto en Y.

Como propósito inicial del artículo con relación al uso de la reconstrucción ASMA, nuestra primera intención fue realizar una comparación estadística entre esta técnica y el injerto en Y, analizando su relación en términos de complicaciones arteriales y SV a largo plazo. A pesar de realizar un pareamiento por puntaje de propensión, no se lograron análisis estadísticos válidos debido a la alta disparidad de los números entre los grupos (ASMA, 376 vs. injerto en Y, 31). Por consiguiente, nos enfocamos en analizar meticulosamente las complicaciones arteriales y sus resultados según el tratamiento.

En términos de trombosis, nuestro Departamento de Radiología utiliza un protocolo extremadamente estricto de ecografía doppler postoperatoria para detectar incluso la más mínima trombosis. Como podemos ver en los resultados del artículo, casi la mitad de las trombosis diagnosticadas por ecografía doppler son parciales y periféricas, sin implicaciones en el funcionalismo del injerto. Esta rigurosidad para identificar todas las trombosis se ve respaldada por el hecho de que 6 pacientes (33,3%)

del grupo de trombosis arterial aguda no requirieron ningún tratamiento adicional y presentaron una función correcta del páncreas a largo plazo. Curiosamente, 12 casos estaban asociados con trombosis venosa concomitante, la mayoría de ellos (10/12) requiriendo trombectomía endovascular y/o cirugía, con pérdida del injerto en 7 casos. En la mayoría de los casos en los que se requirió tratamiento quirúrgico, la función del injerto no pudo ser restaurada. Esto podría explicarse por la magnitud de la trombosis. Fue evidente que en los casos en los que ambas trombosis eran oclusivas, es decir, afectaban al tronco principal de la arteria o la vena, la pérdida del injerto se debió a la isquemia del parénquima. Es difícil discernir cuál trombosis ocurrió primero, ya que probablemente la lesión por isquemia-reperusión debido a problemas de preservación podría desempeñar un papel relevante. También es interesante mencionar que en los 3 casos de trombosis intermedia no oclusiva venosa y arterial, los injertos se perdieron debido a problemas relacionados con la arteria. El resto de los pacientes con trombosis venosa y arterial periférica continúan presentando un funcionamiento normal de sus injertos, sin requerimientos de insulina.

La estenosis arterial parece ser una complicación infraestimada, muy probablemente debido al difícil diagnóstico mediante ecografía doppler ¹⁷¹. Una estenosis significativa compromete la perfusión del injerto, lo que conduce a la necrosis del mismo y, en la mayoría de los casos, a una trasplantectomía, como se muestra en nuestra serie. El tratamiento endovascular es posible, sin embargo, desafortunadamente se encuentra poca experiencia en la literatura ¹⁷².

Los pseudoaneurismas arteriales son otra complicación poco frecuente con un riesgo preocupante de hemorragia potencialmente mortal. Debido a su presentación asintomática en ausencia de clínica asociada, la mayoría son hallazgos por control ecográfico doppler ¹⁰⁵. En nuestro estudio, 4 de los 6 pacientes con pseudoaneurismas arteriales presentaron pérdida del injerto a pesar del tratamiento endovascular y/o quirúrgico. Estos resultados respaldan el alto riesgo descrito en la literatura para pérdida del injerto y la morbilidad asociada con esta complicación ¹⁰³.

Nuestro grupo promueve la tendencia a tratar las complicaciones vasculares del injerto con un enfoque endovascular radiológico siempre que sea posible ¹¹¹. Antes de 2017, encontramos solo unos pocos artículos que discuten este tema y consisten principalmente en informes de casos que describen resultados exitosos ^{107,173–176}. Sin

embargo, en los últimos años se han publicado informes con series más grandes y niveles más altos de evidencia, que describen un cambio gradual en el enfoque del tratamiento ^{104,112}. Creemos que este cambio se correlaciona con una disminución significativa en la necesidad de reintervenciones y trasplantectomías. En nuestro estudio, el 50% de los pacientes con complicaciones arteriales fueron tratados con un abordaje endovascular como primer tratamiento. En el grupo de complicaciones agudas, la tasa de éxito endovascular fue del 62,5% para la trombosis, del 100% para la estenosis y del 0% para los pseudoaneurismas, mientras que en el grupo de complicaciones crónicas fue del 75%. Es relevante mencionar que este tratamiento también se realizó como primer paso para ganar estabilidad y permitir realizar una cirugía definitiva más segura en pacientes de alto riesgo. Estas tasas respaldan que el manejo endovascular debe considerarse como el primer tratamiento siempre que sea posible, ya que disminuye significativamente la incidencia de relaparotomía y trasplantectomía al tiempo que aumenta la posibilidad de un rescate del injerto.

Es importante destacar que la incidencia de pérdida del injerto aumenta al 47% (16/34) en pacientes con complicaciones arteriales, ilustrando mejor la gravedad de este problema. En cuanto a la etiología, los pseudoaneurismas y las fístulas arterio-duodenales fueron responsables de la mayoría de los casos de pérdida del injerto (66,6%) en comparación con los grupos de estenosis arterial (50%) o trombosis (40%). Sin embargo, la baja incidencia de estas entidades limita su asociación estadística en nuestro estudio, por lo que consideramos que serían necesarios estudios multicéntricos que incluyan grupos más grandes para analizar el riesgo real.

De todas las 34 complicaciones arteriales descritas en el estudio, 30 (7,9%) tuvieron un ASMA y 4 (12,9%) un injerto en Y, lo que se correlaciona con la discrepancia original en la población general. Como limitación de este estudio, destacar que no se lograron obtener la comparación estadística y el análisis de riesgos. Sin embargo, las tasas de complicaciones vasculares generales en una población donde predomina el ASMA son en gran medida comparables a las publicadas en la literatura mundial. Lo mismo se aplica a las tasas en términos de SV de los pacientes a 5 años, con resultados aún mejores para el grupo SPK cuando se clasifican por tipo de trasplante. En este escenario, también es importante considerar que el 32.3% de los casos involucraron un ReTxP, con la complejidad técnica que asocia intrínsecamente.

Una de las **principales limitaciones** de esta tesis es el carácter retrospectivo de sus artículos. En este contexto, resulta complicado realizar un estudio prospectivo cuando se trata de un tipo de trasplante que es realizado por pocos grupos y su reclutamiento llevaría muchos años. Otra limitación a destacar es que, por razones de proporción entre los grupos, en el estudio del ASMA no se pudo realizar un análisis estadístico avanzado. En contraposición a estas limitantes, contamos con un gran tamaño de población en las series (hasta de 407 pacientes) y con la presencia de una meticulosa base de datos con recopilación prospectiva que se actualiza al momento de los hechos. Creemos humildemente que la ausencia del análisis estadístico en el estudio sobre el ASMA se vio fuertemente contrarrestado por el detallado estudio de las complicaciones vasculares y de su manejo, lo cual brinda información clínica altamente relevante para la práctica diaria, al añadir la serie más larga publicada hasta la fecha con dicha técnica.

Como hemos mencionado previamente, a pesar de las numerosas técnicas quirúrgicas descritas para el TxP y de los distintos estudios dedicados a ello, hasta la fecha no se ha logrado estandarizar una que ofrezca los mejores resultados. Por consiguiente, es fundamental realizar diversos estudios prospectivos multicéntricos, para poder obtener resultados más concluyentes y resultados a largo plazo, tanto para los tipos de solución de preservación como para el tipo reconstrucción arterial en el banco y el tipo de anastomosis intestinal en el receptor. Este compendio de artículos brinda las bases para poder continuar dichas líneas de investigación.

Un estudio prospectivo comparativo del ASMA en cooperación con otros centros españoles en donde la reconstrucción arterial se realice con injerto en Y, podría ser un siguiente paso sumamente interesante. Por otro lado, creemos que el uso de donantes marginales en la actualidad, incluidos los DAC, en los que hay una mayor susceptibilidad para una disfunción del injerto, motiva con especial relevancia el realizar estudios multicéntricos sobre las soluciones de preservación. A su vez, y continuando con la idea de que en casos concretos es difícil distinguir si la causa de un evento adverso postoperatorio es resultado de una complicación inmunológica o quirúrgica, el estudio a la par con otras áreas del TxP, como son las terapias inmunosupresoras, podría

beneficiar enormemente los resultados quirúrgicos; una vez más demostrando la inseparable interrelación que juegan todos los factores en el proceso del TxP.

Como **fortalezas** de los presentes estudios, podemos afirmar que se tratan de estudios novedosos en sus respectivas áreas, ofreciendo información vanguardista en el campo del TxP. En el caso del ASMA, se trata del primer artículo y la serie más larga en estudiar con gran detalle las consecuencias y beneficios de su uso y su relación con las complicaciones vasculares y su tratamiento. Por su parte, el estudio de soluciones de preservación es el primero en analizar en conjunto las 4 soluciones más utilizadas a nivel internacional.

Finalmente, creemos que es importante que los cirujanos especializados en TxP estén siempre actualizados y familiarizados con la variedad de técnicas quirúrgicas existentes, tanto de reconstrucción arterial como de drenaje intestinal, para que de esta manera puedan adoptar la que consideren óptima con relación a su experiencia, y así poder proporcionar el mejor resultado posible al paciente, que será siempre el objetivo final de nuestro estudio.

CONCLUSIONES

1. La técnica quirúrgica y el tipo de solución de preservación tienen implicaciones en la aparición de complicaciones quirúrgicas y en la supervivencia del injerto y del paciente.
2. El drenaje entérico mediante la anastomosis duodeno-yeyunal latero-lateral es una técnica segura y factible.
3. El drenaje entérico presenta un bajo riesgo de complicaciones no inmunológicas en el trasplante de páncreas.
4. Una detección temprana de una complicación vascular y el óptimo manejo postoperatorio es imprescindible para detectar de forma precoz una complicación intestinal, con influencia sobre el funcionamiento del injerto pancreático.
5. El manejo endovascular debe considerarse como el primer tratamiento siempre que sea posible, ya que aumenta la posibilidad de un rescate del injerto.
6. La solución de preservación Instituto Georges López-1 es segura y puede considerarse una alternativa al estándar de tratamiento con Universidad de Wisconsin.
7. Hay una tendencia hacia una mejor supervivencia del injerto y del paciente en receptores de trasplante de páncreas preservado con la solución Instituto Georges López-1.
8. La anastomosis espleno-mesentérica se asocia a las frecuencias esperadas de complicaciones vasculares y a la supervivencia a largo plazo del paciente y del injerto en comparación con estudios publicados que utilizan un injerto en Y.
9. La anastomosis espleno-mesentérica demuestra ser una técnica más fácilmente reproducible que requiere una sola anastomosis en el banco.
10. La anastomosis espleno-mesentérica podría considerarse una técnica válida de reconstrucción vascular alternativa al injerto en Y con una aplicabilidad clínica segura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gruessner AC, Gruessner RWG. Long-term outcome after pancreas transplantation: A registry analysis. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016;21(4):377–85.
2. Boggi U, Vistoli F, Egidi FM, Marchetti P, De Lio N, Perrone V, et al. Transplantation of the pancreas. *Curr Diab Rep*. 2012;12(5):568–79.
3. Redfield RR, Rickels MR, Naji A, Odorico JS. Pancreas Transplantation in the Modern Era. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(1):145–66.
4. Kelly W, Lillehei R, Merkel F, Idezuki F, Goetz Y. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery*. 1967;61:827–37.
5. Gil-Vernet J, Fernández-Cruz L, Caralps A, Andreu J, Figuerola D. Whole organ and pancreaticoureterostomy in clinical pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 1985;17:2019–22.
6. Gruessner AC, Sutherland DER. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non- US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant*. 2005;19(4):433–55.
7. IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee [Internet]. IDF Diabetes Atlas 2021. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
8. Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svensson J, Maniam J, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109083.
9. Barreiro SC, Rigual MR, Lozano GB, Sigüero JPL, Pelegrín BG, Val MPR, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr*. 2014;81(3).
10. Stratta RJ, Fridell JA, Gruessner AC, Odorico JS, Gruessner RWG. Pancreas transplantation: A decade of decline. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016;21(4):386–92.
11. Gruessner AC. A Decade of Pancreas Transplantation—A Registry Report. *Uro*.

- 2023;3(2):132–50.
12. Stratta RJ, Gruessner AC, Odorico JS, Fridell JA, Gruessner RWG. Pancreas Transplantation: An Alarming Crisis in Confidence. *Am J Transplant*. 2016;16(9):2556–62.
 13. Escudero D, Valentín M, Escalante J, Sanmartín A, Perez-Basterrechea M, de Gea J, et al. Intensive care practices in brain death diagnosis and organ donation. *Anaesthesia*. 2015;10(70):1130–9.
 14. Organización Nacional de Trasplantes [Internet]. Actividad de donación y trasplante España 2023. Available from: <https://www.ont.es/https-www-ont-es-informacion-a-los-profesionales-4-actividad-de-donacion-y-trasplante-4-5/>
 15. Allen K V., Walker JD. Microalbuminuria and mortality in long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2389–91.
 16. Wolfe R, Ashby V, Milford E, Ojo A, Ettenger R, Agodoa L, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;23(341):1725–30.
 17. Tydén G, Tollemar J, Bolinder J. Combined pancreas and kidney transplantation improves survival in patients with end-stage diabetic nephropathy. *Clin Transplant*. 2000;14(5):505–8.
 18. Sutherland DER, Gruessner RWG, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg*. 2001;233(4):463–501.
 19. Sutherland DER, Gruessner RWG, Gruessner AC. Pancreas transplantation for treatment of diabetes mellitus. *World J Surg*. 2001;25(4):487–96.
 20. Rocha MJ, Ferreira S, Martins LS, Almeida M, Dias L, Pedroso S, et al. Cost analysis of renal replacement therapy by transplant in a system of bundled payment of dialysis. *Clin Transplant*. 2012;26(4):529–31.
 21. Douzjian V, Ferrara D, Silvestri G. Treatment strategies for insulin-dependent diabetics with ESRD: A cost- effectiveness decision analysis model. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(5):794–802.
 22. Organización Nacional de Trasplantes [Internet]. Documento de consenso sobre trasplante de páncreas e islotes 2005. Available from: <https://www.ont.es/wp->

- content/uploads/2023/06/Documento-de-Consenso-sobre-Trasplante-de-Pancreas-e-Islotas.-Año-2005-1.pdf
23. Organización Nacional de Trasplantes [Internet]. Documento de consenso sobre criterios de selección de donante y receptor en trasplante de páncreas 2018. Available from: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/DOCUME1.pdf>
 24. Almenar L, Berenguer M, Castells L, Crespo J, de la Rosa G, Fornis X, et al. Documento de consenso para la valoración de donantes con serología positiva para el virus de la hepatitis c [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/Documento-Consenso-Valoracion-Donantes-Virus-C.-Abril-2019.pdf>
 25. Axelrod DA, Sung RS, Meyer KH, Wolfe RA, Kaufman DB. Systematic evaluation of pancreas allograft quality, outcomes and geographic variation in utilization. *Am J Transplant*. 2010;10(4):837–45.
 26. Vinkers MT, Rahmel AO, Slot MC, Smits JM, Schareck WD. How to Recognize a Suitable Pancreas Donor: A Eurotransplant Study of Preprocurement Factors. *Transplant Proc*. 2008;40(5):1275–8.
 27. Schenker P, Vonend O, Ertas N, Wunsch A, Viebahn R. Preprocurement Pancreas Allocation Suitability Score Does Not Correlate With Long-Term Pancreas Graft Survival. *Transplant Proc*. 2010;42(1):178–80.
 28. Amaral PHF, Genzini T, Perosa M, Massarollo PCB. Donor risk index does not predict graft survival after pancreas transplantation in Brazil. *Transplant Proc*. 2015;47(4):1025–8.
 29. Franz C, Görtz M, Wüthrich M, Kulu Y, Hoffmann K, Hackert T, et al. The Role of Pre-Procurement Pancreas Suitability Score (P-PASS) and Pancreas Donor Risk Index (PDRI) in the Outcome of Simultaneous Pancreas and Kidney or Pancreas After Kidney Transplantation. *Ann Transplant*. 2019;(24):439–45.
 30. Shahrestani S, Webster AC, Lam VWT, Yuen L, Ryan B, Pleass HCC, et al. Outcomes from pancreatic transplantation in donation after cardiac death: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2017;101(1):122–30.
 31. Organización Nacional de Trasplantes [Internet]. Actividad de donación y trasplante pancreático España 2023. Available from: <https://www.ont.es/https->

www.ont.es/informacion-a-los-profesionales-4-actividad-de-donacion-y-trasplante-4-5/

32. Miñambres E, Suberviola B, Rodrigo E, Millan JCR san, Ballesteros MA. Improving the Outcomes of Organs Obtained From Controlled Donation After Circulatory Death Donors Using Abdominal Normothermic Regional Perfusion. 2017;(6):2165–72.
33. Malik AK, Tingle SJ, Chung N, Owen R, Mahendran B, Counter C, et al. The impact of time to death in donors after circulatory death on recipient outcome in simultaneous pancreas-kidney transplantation. Am J Transplant [Internet]. 2024;(Epub February 2024 [accessed June 16th 2024]). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.02.008>
34. Montiel MC, Pardo F, Rotellar F, Valentí V, Pastor C, Álvarez Cienfuegos J. Trasplante pancreático. An Sist Sanit Navar. 2006;29(Supl. 2):113–24.
35. Fridell JA, Stratta RJ. Modern indications for referral for kidney and pancreas transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2023;32(1):4–12.
36. Becker BN, Brazy PC, Becker YT, Odorico JS, Pinar TJ, Collins BH, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2000;57(5):2129–35.
37. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. Transplantation. 2001;71(1):82–90.
38. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Signori S, Coletti L, Morelli L, et al. Simultaneous cadaver pancreas-living donor kidney transplantation. Transplant Proc. 2004;36(3):577–9.
39. Parums D. Editorial: First Regulatory Approval for Allogeneic Pancreatic Islet Beta Cell Infusion for Adult Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. Med Sci Monit. 2023;29:e941918.
40. Ryan EE, Paty BW, Senior PA, Shapiro AMJ. Risks and side effects of islet transplantation. Curr Diab Rep. 2004;4(4):304–9.
41. Hering B, Clarke W, Bridges N, Eggerman T, Alejandro R, Bellin M, et al. Clinical Islet Transplantation Consortium. Phase 3 Trial of Transplantation of Human

- Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2016;39:1230–40.
42. Vardanyan M, Parkin E, Gruessner C, Rodriguez Rilo HL. Pancreas vs. islet transplantation: A call on the future. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15(1):124–30.
 43. Fridell JA, Powelson JA, Kubal CA, Burke GW, Sageshima J, Rogers J, et al. Retrieval of the pancreas allograft for whole-organ transplantation. *Clin Transplant*. 2014;28(12):1313–30.
 44. Dy-Liacco M, Collins B. An Alternate Arterial Reconstruction for Pancreas Transplantation. *Transplantation*. 2004;77(3):481–2.
 45. Gałązka Z, Grochowicki T, Nazarewski S, Rowiński O, Chudziński W, Pietrasik K, et al. A solution to organ shortage: Vascular reconstructions for pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 2006;38(1):273–5.
 46. Nghiem DD. A technique for vascular reconstruction of pancreaticoduodenal allograft. A literature review and case report. *Transpl Int*. 1995;8(5):411–3.
 47. Fernandez-Cruz L, Astudillo E, Sanfey H, Llovera JM, Saenz A, Lopez-Boado MA, et al. Surgical workshop. Combined whole pancreas and liver retrieval: a new technique for arterial reconstruction of the pancreas graft. *Br J Surg*. 1992;79(3):239–40.
 48. Wu MY, Yiang GT, Liao WT, Tsai APY, Cheng YL, Cheng PW, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46(4):1650–67.
 49. Petrenko A, Carnevale M, Somov A, Osorio J, Rodríguez J, Guibert E, et al. Organ Preservation into the 2020s: The Era of Dynamic Intervention. *Transfus Med Hemotherapy*. 2019;46(3):151–72.
 50. Parsons RF, Guarrera J V. Preservation solutions for static cold storage of abdominal allografts: Which is best? *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19(2):100–7.
 51. Pasut G, Panisello A, Folch-Puy E, Lopez A, Castro-Benítez C, Calvo M, et al. Polyethylene glycols: An effective strategy for limiting liver ischemia reperfusion injury. *World J Gastroenterol*. 2016;22(28):6501–8.
 52. Morariu AM, Plaats A V.D., Oeveren W V., 'T Hart NA, Leuvenink HGD, Graaff R,

- et al. Hyperaggregating effect of hydroxyethyl starch components and University of Wisconsin solution on human red blood cells: A risk of impaired graft perfusion in organ procurement? *Transplantation*. 2003;76(1):37–43.
53. Boggi U, Vistoli F, Andres A, Arbogast HP, Badet L, Baronti W, et al. First World Consensus Conference on pancreas transplantation: Part II – recommendations. *Am J Transplant*. 2021;21(S3):17–59.
 54. Hameed AM, Wong G, Laurence JM, Lam VWT, Pleass HC, Hawthorne WJ. A systematic review and meta-analysis of cold in situ perfusion and preservation for pancreas transplantation. *HPB*. 2017;19(11):933–43.
 55. Iwanaga Y, Sutherland DE, Harmon J V, Papas KK. Pancreas preservation for pancreas and islet transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13(2):135–41.
 56. Squifflet JP, Ledin H, De Roover A, Meurisse M. Pancreas preservation for pancreas and islet transplantation: A minireview. *Transplant Proc*. 2011;43(9):3398–401.
 57. Ferrer-Fàbrega J, Mesnard B, Messner F, Doppenberg JB, Drachenberg C, Engelse MA, et al. European Society for Organ Transplantation (ESOT) Consensus Statement on the Role of Pancreas Machine Perfusion to Increase the Donor Pool for Beta Cell Replacement Therapy. *Transpl Int*. 2023;36(July):1–11.
 58. Lillehei R, Idezuki Y, Kelly W, Najarian J, Merkel F, Goetz F. Transplantation of the intestine and pancreas. *Transplant Proc*. 1969;1(1):230–8.
 59. Dubernard J, Traeger J, Neyra P, Touraine J, Tranchant D, Blanc-Brunat N. A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: trials in dogs and in man. *Surgery*. 1978;84(5):633–9.
 60. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Pirsch JD. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg*. 1998;228(3):284–96.
 61. Sollinger HW, Messing EM, Eckhoff DE, Pirsch JD, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, et al. Urological complications in 210 consecutive simultaneous pancreas-kidney transplants with bladder drainage. *Ann Surg*. 1993;218(4):561–8.
 62. Lo A, Stratta RJ, Hathaway DK, Egidi MF, Shokouh-Amiri MH, Grewal HP, et al.

- Long-term outcomes in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients with portal-enteric versus systemic-bladder drainage. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(1):132–43.
63. De Roover A, Coimbra C, Detry O, Van Kemseke C, Squifflet JP, Honore P, et al. Pancreas graft drainage in recipient duodenum: Preliminary experience. *Transplantation*. 2007;84(6):795–7.
 64. Walter M, Jazra M, Kykalos S, Kuehn P, Michalski S, Klein T, et al. 125 Cases of duodenoduodenostomy in pancreas transplantation: A single-centre experience of an alternative enteric drainage. *Transpl Int*. 2014;27(8):805–15.
 65. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Signori S, Marchetti P, Coppelli A, et al. Retroperitoneal pancreas transplantation with portal-enteric drainage. *Transplant Proc*. 2004;36(3):571–4.
 66. Ferrer J, Molina V, Rull R, López-Boado MÁ, Sánchez S, García R, et al. Pancreas Transplantation: Advantages of a Retroperitoneal Graft Position. *Cirugía Española (English Ed)*. 2017;95(9):513–20.
 67. Horneland R, Paulsen V, Lindahl JP, Grzyb K, Eide TJ, Lundin K, et al. Pancreas transplantation with enteroanastomosis to native duodenum poses technical challenges - But offers improved endoscopic access for scheduled biopsies and therapeutic interventions. *Am J Transplant*. 2015;15(1):242–50.
 68. Hummel R, Langer M, Wolters HH, Senninger N, Brockmann JG. Exocrine drainage into the duodenum: A novel technique for pancreas transplantation. *Transpl Int*. 2008;21(2):178–81.
 69. Khubutia M, Pinchuk A, Dmitriev I, Storozhev R. Simultaneous pancreas-kidney transplantation with duodeno-duodenal anastomosis. *Transplant Proc*. 2014;46(6):1905–9.
 70. Lindahl JP, Horneland R, Nordheim E, Hartmann A, Aandahl EM, Grzyb K, et al. Outcomes in Pancreas Transplantation With Exocrine Drainage Through a Duodenoduodenostomy Versus Duodenojejunostomy. *Am J Transplant*. 2018;18(1):154–62.
 71. Gunasekaran G, Wee A, Rabets J, Winans C, Krishnamurthi V. Duodenoduodenostomy in pancreas transplantation. *Clin Transplant*. 2012;26(4):550–7.

72. Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Hathaway DK, Hammontree L, Kitabchi AE, Gaber LW, et al. Results of pancreas transplantation with portal venous and enteric drainage. *Ann Surg.* 1995;221(6):613–24.
73. Bassetti M, Salvalaggio PRO, Topal J, Lorber MI, Friedman AL, Andriole VT, et al. Incidence, timing and site of infections among pancreas transplant recipients. *J Hosp Infect.* 2004;56(3):184–90.
74. Fontana I, Bertocchi M, Diviacco P, De Negri A, Magoni Rossi A, Santori G, et al. Infections After Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2009;41(4):1333–5.
75. Pfundstein J, Roghmann M, Schwalbe R, Qaiyumi S, McCarter RJ, Keay S, et al. A randomized trial of surgical antimicrobial prophylaxis with and without vancomycin in organ transplant patients. *Clin Transplant.* 1999;13(3):245–52.
76. Kandaswamy R, Stock PG, Miller J, Skeans MA, White J, Wainright J, et al. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Pancreas. *Am J Transplant.* 2021;21(S2):138–207.
77. Kandaswamy R, Stock PG, Gustafson SK, Skeans MA, Urban R, Fox A, et al. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Pancreas. *Am J Transplant.* 2020;20(s1):131–92.
78. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Signori S, Croce C, Pietrabissa A, et al. Pancreas preservation with University of Wisconsin and celsior solutions: A single-center, prospective, randomized pilot study. *Transplantation.* 2004;77(8):1186–90.
79. Sollinger HW, Bruce D, Humar A, Sutherland DER, Light JA, Kaufman DB, et al. Multicenter retrospective analysis of simultaneous kidney–pancreas transplant recipients receiving daclizumab induction. *Transplantation.* 1999;67(9):S543.
80. Khubutia MS, Pinchuk AV, Dmitriev IV, Balkarov AG, Storozhev RV, Anisimov YA. Surgical complications after simultaneous pancreas–kidney transplantation: A single-center experience. *Asian J Surg.* 2016;39(4):232–7.
81. Oberholzer J, Tzvetanov IG, Benedetti E. Surgical complications of pancreas transplantation. In: Nadey S Hakim, and others (eds), *Pancreas, Islet and Stem Cell Transplantation for Diabetes*, 2 edn. 2013. p. 179–190.
82. Troxell ML, Koslin DB, Norman D, Rayhill S, Mittalhenkle A. Pancreas allograft rejection: Analysis of concurrent renal allograft biopsies and posttherapy follow-

- up biopsies. *Transplantation*. 2010;90(1):75–84.
83. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gruessner RWG, Gruessner AC, Sutherland DER. Technical failures after pancreas transplants: Why grafts fail and the risk factors - A multivariate analysis. *Transplantation*. 2004;78(8):1188–92.
 84. Boggi U, Amorese G, Marchetti P. Surgical techniques for pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15(1):102–11.
 85. Nath DS, Gruessner A, Kandaswamy R, Gruessner RW, Sutherland DER, Humar A. Late anastomotic leaks in pancreas transplant recipients - Clinical characteristics and predisposing factors. *Clin Transplant*. 2005;19(2):220–4.
 86. Troppmann C, Gruessner AC, Dunn DL, Sutherland DER, Gruessner RWG. Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation: A multivariate risk factor and economic impact analysis of the cyclosporine era. *Ann Surg*. 1998;227(2):255–68.
 87. Moya-Herraiz A, Muñoz-Bellvis L, Ferrer-Fábrega J, Manrique Municio A, Pérez-Daga JA, Muñoz-Casares C, et al. Cooperative Study of the Spanish Pancreas Transplant Group (GETP): Surgical Complications. *Cirugía Española (English Ed)*. 2015;93(5):300–6.
 88. Goodman J, Becker YT. Pancreas surgical complications. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14(1):85–9.
 89. Manrique A, Jiménez C, López RM, Cambra F, Morales JM, Andrés A, et al. Relaparotomy After Pancreas Transplantation: Causes and Outcomes. *Transplant Proc*. 2009;41(6):2472–4.
 90. Page M, Rimmelé T, Ber CE, Christin F, Badet L, Morelon E, et al. Early relaparotomy after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation*. 2012;94(2):159–64.
 91. Nagai S, Powelson JA, Taber TE, Goble ML, Mangus RS, Fridell JA. Allograft Pancreatectomy: Indications and Outcomes. *Am J Transplant*. 2015;15(9):2456–64.
 92. Sharda B, Jay CL, Gurung K, Harriman D, Gurram V, Farney AC, et al. Improved surgical outcomes following simultaneous pancreas-kidney transplantation in the contemporary era. *Clin Transplant*. 2022;36(11):1–10.

93. Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, D'Alessandro AM, Pirsch JD. One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up. *Ann Surg.* 2009;250(4):618–29.
94. Jiménez-Romero C, Marcacuzco Quinto A, Manrique Municio A, Justo Alonso I, Calvo Pulido J, Cambra Molero F, et al. Simultaneous Pancreas–Kidney Transplantation. Experience of the Doce de Octubre Hospital. *Cirugía Española* (English Ed). 2018;96(1):25–34.
95. Troppmann C. Complications after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15(1):112–8.
96. Argente-Pla M, Martínez-Millana A, Espí-Reig J, Maupoey-Ibáñez J, Moya-Herráiz Á, Beneyto-Castello I, et al. Results after 13 years of kidney-pancreas transplantation in type 1 diabetic patients in Comunidad Valenciana. *Cirugía Española* (English Ed). 2021;99(9):666–77.
97. Carr ME. Diabetes mellitus: A hypercoagulable state. *J Diabetes Complications.* 2001;15(1):44–54.
98. Schaser KD, Puhl G, Vollmar B, Menger MD, Stover JF, Köhler K, et al. In vivo imaging of human pancreatic microcirculation and pancreatic tissue injury in clinical pancreas transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5(2):341–50.
99. Proneth A, Schnitzbauer AA, Schenker P, Wunsch A, Rauchfuss F, Arbogast H, et al. Extended Pancreas Donor Program - The EXPAND Study: A Prospective Multicenter Trial Testing the Use of Pancreas Donors Older Than 50 Years. *Transplantation.* 2018;102(8):1330–7.
100. Dafoe DC, Ratner LE. Pancreatico-renal composite transplant: A new technique designed to decrease pancreatic graft thrombosis. *Clin Transplant.* 2005;19(5):690–3.
101. Deboudt C, Branchereau J, Luyckx F, Rigaud J, Glemain P, Blancho G, et al. Transplantation pancréatique et thrombose veineuse: Analyse multivariée des facteurs de risque. *Prog en Urol.* 2012;22(7):402–7.
102. Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas transplantation of US and Non-US cases from 2005 to 2014 as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud.* 2016;13(1):35–58.

103. Yao J, Vicaretti M, Lee T, Amaratunga R, Cocco N, Laurence J, et al. Endovascular Management of Mycotic Pseudoaneurysm After Pancreas Transplantation: Case Report and Literature Review. *Transplant Proc.* 2020;52(2):660–6.
104. Yadav K, Young S, Finger EB, Kandaswamy R, Sutherland DER, Golzarian J, et al. Significant arterial complications after pancreas transplantation—A single-center experience and review of literature. *Clin Transplant.* 2017;31(10):1–14.
105. Morelli L, Di Candio G, Campatelli A, Vistoli F, Del Chiaro M, Balzano E, et al. Role of color Doppler sonography in post-transplant surveillance of vascular complications involving pancreatic allografts. *J Ultrasound.* 2008;11(1):18–21.
106. Ramos GP, Kamboj AK, Mahmoud O, Huffman B, Heller SF, Kattah AG. Gastrointestinal Bleeding Secondary to Iliac Artery Pseudoaneurysm in a Patient With Remote Pancreas Transplant: A Case Report. *Transplant Proc.* 2018;50(10):4087–9.
107. Fridell JA, Johnson MS, Goggins WC, Beduschi T, Mujtaba MA, Goble ML, et al. Vascular catastrophes following pancreas transplantation: An evolution in strategy at a single center. *Clin Transplant.* 2012;26(1):164–72.
108. Desai N, Patel S, Nwosu C, Sung L, Tack C, Buscaglia J, et al. Arteriojejunal Fistula Presenting with Recurrent Obscure GI Hemorrhage in a Patient with a Failed Pancreas Allograft. *Case Rep Transplant.* 2013;2013:171807.
109. Gritsch H, Shapiro R, Egidi F, Randhawa P, Starzl T, Corry R. Spontaneous arterioenteric fistula after pancreas transplantation. *Transplantation.* 1997;63(6):903–4.
110. Higgins PDR, Umar RK, Parker JR, DiMagno MJ. Massive lower gastrointestinal bleeding after rejection of pancreatic transplants. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2(5):240–4.
111. Barrufet M, Burrel M, Angeles García-Criado M, Montaña X, Real MI, Ferrer J, et al. Pancreas Transplants Venous Graft Thrombosis: Endovascular Thrombolysis for Graft Rescue. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(5):1226–34.
112. Surowiecka-Pastewka A, Matejak-Górska M, Frączek M, Sklinda K, Walecki J, Durlik M. Endovascular Interventions in Vascular Complications After Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantations: A Single-Center Experience. *Ann Transplant.* 2019;24:199–207.

113. Stratta RJ, Sindhi R, Sudan D, Jerius JT, Radio SJ. Duodenal Segment Complications in Vascularized Pancreas Transplantation. *J Gastrointest Surg.* 1997;1(6):534–44.
114. Nymann T, Shokouh-Amiri MH, Elmer DS, Stratta RJ, Gaber AO. Diagnosis, Management, and Outcome of Late Duodenal Complications in Portal-Enteric Pancreas Transplantation: Case Reports. *J Am Coll Surg.* 1997;185(6):560–6.
115. Spetzler VN, Goldaracena N, Marquez MA, Singh SK, Norgate A, McGilvray ID, et al. Duodenal leaks after pancreas transplantation with enteric drainage - Characteristics and risk factors. *Transpl Int.* 2015;28(6):720–8.
116. Tolat PP, Foley WD, Johnson C, Hohenwarter MD, Quiroz FA. Pancreas transplant imaging: How I do it. *Radiology.* 2015;275(1):14–27.
117. Al-Adra D, McGilvray I, Goldaracena N, Spetzler V, Laurence J, Norgate A, et al. Preserving the Pancreas Graft: Outcomes of Surgical Repair of Duodenal Leaks in Enterically Drained Pancreas Allografts. *Transplantation direct.* 2017;3(7):e179.
118. Vandermeer FQ, Manning MA, Frazier AA, Wong-You-Cheong JJ. Imaging of whole-organ pancreas transplants. *Radiographics.* 2012;32(2):411–35.
119. Borhani A, Hosseinzadeh K, Almusa O, Furlan A, Nalesnik M. Imaging of posttransplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Radiographics.* 2009;29(4):981–1000.
120. Barone GW, Webb JW, Hudec WA. The enteric drained pancreas transplant: Another potential source of gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(8):1369–71.
121. Durán Martínez M, Calleja Lozano R, Arjona-Sánchez Á, Sánchez-Hidalgo JM, Ayllón Terán MD, Rodríguez-Ortiz L, et al. Short- and Long-Term Intestinal Complications After Combined Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2022;54(9):2467–70.
122. Gruessner RWG, Gruessner AC. *Transplantation of the Pancreas.* 2nd ed. Springer. 2004. xx–1304.
123. Berger L, Bialobrzecka M, Schenker P, Wunsch A, Viebahn R. Complications after Pancreas Transplantation. *Transplantation.* 2018;(102(Suppl. 7)):S753.
124. Nadalin S, Girotti P, Königsrainer A. Risk factors for and management of graft pancreatitis. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013;18(1):89–96.

125. Malaise J, Secchi A, Caldara R, Tydén G, Sandberg J, Van Ophem D, et al. Metabolic assessment after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37(6):2851–2.
126. Singh RP, Vrakas G, Hayek S, Hayek S, Anam S, Aqueel M, et al. Clinically significant peripancreatic fluid collections after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation.* 2013;95(10):1263–9.
127. Giuliani T, Ibáñez JM, Orón EM, Robledo AB, Chicote CM, Hernando Sanz A, et al. Appraising pancreatic fistula in pancreas transplantation: A comprehensive complication index based analysis of postoperative outcomes and predictors of graft survival. *Pancreatology.* 2022;22(8):1167–74.
128. Steurer W, Malaise J, Mark W, Koenigsrainer A, Margreiter R. Spectrum of surgical complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation in a prospectively randomized study of two immunosuppressive protocols. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(Suppl. 2):54–61.
129. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* 2017;161(3):584–91.
130. Woeste G, Moench C, Hauser IA, Geiger H, Scheuermann E, Bechstein WO. Incidence and treatment of pancreatic fistula after simultaneous pancreas kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(10):4206–8.
131. Smith CT, Katz MG, Foley D, Welch B, Levenson GE, Funk LM, et al. Incidence and risk factors of incisional hernia formation following abdominal organ transplantation. *Surg Endosc.* 2015;29(2):398–404.
132. Fellmer PT, Pascher A, Kahl A, Ulrich F, Lanzenberger K, Schnell K, et al. Influence of donor- and recipient-specific factors on the postoperative course after combined pancreas-kidney transplantation. *Langenbeck's Arch Surg.* 2010;395(1):19–25.
133. Alonso D, Dunn TB, Rigley T, Skorupa JY, Schriener ME, Wrenshall LE, et al. Increased pancreatitis in allografts flushed with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution: A cautionary tale. *Am J Transplant.* 2008;8(9):1942–5.
134. Laftavi MR, Gruessner A, Gruessner R. Surgery of pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2017;22(4):389–97.

135. Fridell JA, Rogers J, Stratta RJ. The pancreas allograft donor: Current status, controversies, and challenges for the future. *Clin Transplant*. 2010;24(4):433–49.
136. Humar A, Kandaswamy R, Drangstveit MB, Parr E, Gruessner AG, Sutherland DER. Surgical risks and outcome of pancreas retransplants. *Surgery*. 2000;127(6):634–40.
137. Gruessner AC. 2011 Update on Pancreas Transplantation: Comprehensive Trend Analysis of 25,000 Cases Followed Up Over the Course of Twenty-Four Years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud*. 2011;8(1):6–16.
138. Banga N, Hadjianastassiou VG, Mamode N, Calder F, Olsburgh J, Drage M, et al. Outcome of surgical complications following simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(4):1658–63.
139. Rickels M, Stock P, de Koning EJP, Piemonti L, Pratschke J. Defining Outcomes for β -cell Replacement Therapy in the Treatment of Diabetes: A Consensus Report on the Igls Criteria From the IPITA/EPITA Opinion Leaders Workshop. *Transplantation*. 2018;102(9):1479–86.
140. Robertson R, Sutherland D, Kendall D, Teuscher A, Gruessner R, Gruessner A. Metabolic characterization of long-term successful pancreas transplants in type I diabetes. *J Investig Med*. 1996;44(9):549–55.
141. McCune K, Owen-Simon N, Dube GK, Ratner LE. The best insulin delivery is a human pancreas. *Clin Transplant*. 2023;37(4):1–6.
142. Martins L, Outerelo C, Malheiro J, Fonseca IM, Henriques AC, Dias LS, et al. Health-related quality of life may improve after transplantation in pancreas-kidney recipients. *Clin Transplant*. 2015;29(3):242–51.
143. Gross CR, Limwattananon C, Matthees B, Zehrer JL, Savik K. Impact of transplantation on quality of life in patients with diabetes and renal dysfunction. *Transplantation*. 2000;70(12):1736–46.
144. Nathan D m, Fogel H, Norman D, Russell PS, Tolkoﬀ-rubin N, Delmonico F I, et al. Long-term metabolic and quality of life results with pancreatic/renal transplantation in insulin-dependent diabetes mellitus. *Transplantation*. 1991;52(1):85–91.

145. Blachar A, Federle MP. Gastrointestinal complications of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery in patients who are morbidly obese: Findings on radiography and CT. *Am J Roentgenol*. 2002;179(6):1437–42.
146. Lall CG, Sandrasegaran K, Maglinte DT, Fridell JA. Bowel complications seen on CT after pancreas transplantation with enteric drainage. *Am J Roentgenol*. 2006;187(5):1288–95.
147. El-Hennawy H, Stratta RJ, Smith F. Exocrine drainage in vascularized pancreas transplantation in the new millennium. *World J Transplant*. 2016;6(2):255.
148. Pieroni E, Napoli N, Lombardo C, Marchetti P, Occhipinti M, Cappelli C, et al. Duodenal graft complications requiring duodenectomy after pancreas and pancreas-kidney transplantation. *Am J Roentgenol*. 2018;18(6):1388–96.
149. Potdar S, Malek S, Eghtesad B, Shapiro R, Basu A, Patel K, et al. Initial experience using histidine-tryptophan-ketoglutarate solution in clinical pancreas transplantation. *Clin Transplant*. 2004;18(6):661–5.
150. Englesbe MJ, Moyer A, Kim DY, Granger DK, Pietroski R, Yoshida A, et al. Early pancreas transplant outcomes with histidine-tryptophan-ketoglutarate preservation: A multicenter study. *Transplantation*. 2006;82(1):136–9.
151. Stewart ZA, Cameron AM, Singer AL, Dagher NN, Montgomery RA, Segev DL. Histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) is associated with reduced graft survival in pancreas transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9(1):217–21.
152. Fridell JA, Mangus RS, Powelson JA. Histidine-tryptophan-ketoglutarate for pancreas allograft preservation: The Indiana university experience. *Am J Transplant*. 2010;10(5):1284–9.
153. Humar A, Kandaswamy R, Draagstveit MB, Parr E, Gruessner AG, Sutherland DER. Prolonged preservation increases surgical complications after pancreas transplants. *Surgery*. 2000;127(5):545–51.
154. Nghiem DD, Cottingham EM. Pancreatic flush injury in combined pancreas-liver recovery. *Transpl Int*. 1992;5(1):19–22.
155. Keutgen XM, Petrowsky H. Procurement for visceral organ transplantation: Where to cannulate and how to perfuse? *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19(2):92–9.
156. Ramessur Chandran S, Kanellis J, Polkinghorne KR, Saunderson AC, Mulley WR. Early

- pancreas allograft thrombosis. *Clin Transplant*. 2013;27(3):410–6.
157. Blundell J, Shahrestani S, Lenzion R, Pleass HJ, Hawthorne WJ. Risk Factors for Early Pancreatic Allograft Thrombosis Following Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation: A Systematic Review. *Clin Appl Thromb*. 2020;26.
 158. Chedid MF, Grezzana-Filho TJM, Montenegro RM, Leipnitz I, Hadi RA, Chedid AD, et al. First report of human pancreas transplantation using IGL-1 preservation solution: A case series. *Transplantation*. 2016;100(9):e46–7.
 159. Igreja MR, Wiederkehr JC, Wiederkehr BA, Maykon Massutti A, de Aguiar Wiederkehr H. Use of Georges Lopez Institute Preservation Solution IGL-1 in Pancreas Transplantation: A Series of 47 Cases. *Transplant Proc*. 2018;50(3):702–4.
 160. Niclauss N, Wojtuszczyz A, Morel P, Demuylder-Mischler S, Brault C, Parnaud G, et al. Comparative impact on islet isolation and transplant outcome of the preservation solutions institut georges lopez-1, university of Wisconsin, and celsior. *Transplantation*. 2012;93(7):703–8.
 161. Garca-Gil FA, Fuentes-Broto L, Albendea CD, Trinidad Serrano M, Roselló-Catafau J, Lampreave F, et al. Evaluation of institut georges lopez-1 preservation solution in pig pancreas transplantation: A pilot study. *Transplantation*. 2014;97(9):901–7.
 162. Beiras-Fernandez A, Chappell D, Hammer C, Beiras A, Reichart B, Thein E. Impact of polyclonal anti-thymocyte globulins on the expression of adhesion and inflammation molecules after ischemia-reperfusion injury. *Transpl Immunol*. 2009;20(4):224–8.
 163. Mehrabi A, Mood ZA, Sadeghi M, Schmied BM, Müller SA, Welsch T, et al. Thymoglobulin and ischemia reperfusion injury in kidney and liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(SUPPL.8):54–60.
 164. Fernández-Cruz L, Pérez M, Astudillo E, Ricart MJ. Greffe de pancréas et de rein: Résultats métaboliques à long terme. *Ann Chir*. 2001;126(6):515–25.
 165. Brunaud L, Hubert J, Cormier L, Renoult E, Lalot JM, Bresler L, et al. Using Arterial Splenomesenteric Anastomosis. *Transplant Proc*. 2002;34(4):1293–5.
 166. Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E, Papalois B, Dunn D, JS N, et al. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and

- multivariate operative and nonoperative risk factor analysis. *J Am Coll Surg.* 1996;182(4):285–316.
167. Nicoluzzi J, Silveira F, Porto F, Macri M. One Hundred Pancreas Transplants Performed in a Brazilian Institution. *Transplant Proc.* 2009;41(10):4270–3.
 168. Spiros D, Christos D, John B, Burke GW, Miller J, Ciancio G. Vascular Complications of Pancreas Transplantation. *Pancreas.* 2004;28(4):413–20.
 169. Khaja MS, Matsumoto AH, Saad WE. Vascular Complications of Transplantation: Part 2: Pancreatic Transplants. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(6):1415–9.
 170. Hampson FA, Freeman SJ, Ertner J, Drage M, Butler A, Watson CJ, et al. Pancreatic transplantation: surgical technique, normal radiological appearances and complications. *Insights Imaging.* 2010;1(5–6):339–47.
 171. Hameed M, Hameed S, Harvey C, Moser S, Muthusamy A. Imaging in whole organ pancreatic transplants and a multimodality review of its complications. *Br J Radiol.* 2021;94(1122):1–8.
 172. Saad WEA, Darwish WE, Turba UC, Angle JF, Wagner CE, Matsumoto AH, et al. Endovascular management of vascular complications in pancreatic transplants. *Vasc Endovascular Surg.* 2012;46(3):262–8.
 173. Phillips BJ, Fabrega AJ. Embolization of a mesenteric arteriovenous fistula following pancreatic allograft: The Steal Effect. *Transplantation.* 2000;70(10):1529–31.
 174. Semiz-Oysu A, Cwikiel W. Endovascular management of acute enteric bleeding from pancreas transplant. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30(2):313–6.
 175. Orsenigo E, De Cobelli F, Salvioni M, Cristallo M, Fiorina P, Del Maschio A, et al. Successful endovascular treatment for gastroduodenal artery pseudoaneurysm with an arteriovenous fistula after pancreas transplantation. *Transpl Int.* 2003;16(9):694–6.
 176. Woo EY, Milner R, Brayman KL, Fairman RM. Successful PTA and stenting for acute iliac arterial injury following pancreas transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3(1):85–7.