

Trabajo de investigación  
Programa de Doctorat de Medicina Interna, 2010  
Universitat Autònoma de Barcelona

NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR  
EN PACIENTES DIABÉTICOS  
SOMETIDOS A TRASPLANTE SIMULTÁNEO  
PÁNCREAS-RIÑÓN

Alumna: MARÍA ARGENTE PLA, Licenciada en Medicina por la Universidad de Valencia.

Directores:

- ANTONIA PÉREZ LÁZARO. Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia. Médico Adjunto al Servicio de Endocrinología y Nutrición en el Hospital La Fe de Valencia.
- JUAN FRANCISCO MERINO TORRES. Doctor en Medicina y Cirugía por la Universitat de Barcelona. Profesor Asociado de Medicina por la Universidad de Valencia. Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición en el Hospital La Fe de Valencia.
- ALBERT GODAY ARNO. Doctor en Medicina y Cirugía por la Universitat Autònoma de Barcelona. Profesor Asociado de Medicina por la Universitat Autònoma de Barcelona. Médico Adjunto al Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital del Mar de Barcelona.

## **ÍNDICE DE CONTENIDOS**

I. INTRODUCCIÓN .....	Página 3
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	Página 7
III. MATERIAL Y MÉTODOS .....	Página 9
III.I. Características del estudio y pacientes	
III.II. Protocolo y definiciones	
III.III. Estadística	
IV. RESULTADOS .....	Página 20
V. DISCUSIÓN .....	Página 71
1. Aspectos epidemiológicos	
2. Grado de control metabólico previo al trasplante	
3. Complicaciones crónicas de la diabetes previo al trasplante	
4. Resultados y complicaciones del trasplante páncreas-riñón	
5. Estudio comparativo de la neuropatía diabética antes y después del trasplante	
6. Limitaciones del estudio	
VI. CONCLUSIONES .....	Página 86
VII. BIBLIOGRAFÍA .....	Página 88
VIII. ANEXOS .....	Página 91

## **I. INTRODUCCIÓN**

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de alteraciones metabólicas de etiología múltiple, caracterizada por una hiperglucemia crónica (junto con alteraciones en el metabolismo de los lípidos y las proteínas), que es debida a una falta relativa o absoluta de insulina, ya sea por déficit de secreción, por defectos en su acción o por ambos mecanismos.

Esta hiperglucemia crónica se asocia, a largo plazo, con la aparición de complicaciones macro y microvasculares [1], tales como la neuropatía, nefropatía y retinopatía diabética, que van a disminuir la calidad y la esperanza de vida del paciente diabético, de forma que la esperanza de vida de un paciente diabético puede ser de diez años menos que la de un paciente no diabético. Además, se estima que el 80% de los diabéticos mueren por complicaciones arterioscleróticas.

Dentro de las complicaciones microvasculares de la DM podemos encontrar: nefropatía diabética, retinopatía diabética y neuropatía diabética (ND), de forma que la DM supone la causa más frecuente de ceguera adquirida, insuficiencia renal y amputación no traumática de miembros inferiores.

Podemos subdividir la ND en somática o autonómica. La neuropatía diabética autonómica (NDA) es una complicación de la DM poco estudiada, poco reconocida e infradiagnosticada, a pesar de su frecuencia y del significativo impacto negativo que tiene sobre la supervivencia y calidad de vida de los pacientes diabéticos [2].

La bibliografía demuestra que la afectación autonómica varía entre un 30% [3-4] y un 60%, y que la afectación se eleva a un 42% a los 10 [5] y hasta un 50% a los 20 años [3].

Generalmente la NDA aparece en pacientes diabéticos de larga evolución, con mal control metabólico y se asocia a la presencia de retinopatía, nefropatía y/o polineuropatía diabética, de manera que un 50% de sujetos con neuropatía periférica presentan neuropatía autonómica asintomática. Sin embargo, en algunas series se ha descrito disfunción autonómica subclínica al año del diagnóstico de la DM tipo 2 y a los 2 años del diagnóstico de la DM la tipo 1.

La NDA puede producir un amplio espectro de síntomas, según el sistema implicado: cardiovascular, gastrointestinal, genitourinario, pupilar, sudomotor y sistema neuroendocrino[6].

De todas las afectaciones autonómicas, la cardiovascular (NAC) es la más frecuente y se define como una alteración de la respuesta cardiovascular a diversos reflejos viscerales. Suele manifestarse de forma subclínica, caracterizada por la alteración de los reflejos cardiovasculares, o de forma clínica, menos frecuente y generalmente manifestada como intolerancia al ejercicio e hipotensión ortostática [10].

Como los síntomas y signos son inespecíficos de NAC, su diagnóstico precoz y seguimiento requieren técnicas especiales basadas en la variación de la frecuencia cardíaca o en técnicas de imagen, utilizando SPECT (Single-Photon-Emission-Computed-Tomography) ó PET (Positron-Emission-Tomography). Para los estudios de la variación de la frecuencia cardíaca se utiliza el análisis espectral de la variabilidad R-R, el análisis de vectores, la respuesta de la frecuencia cardíaca a la inhalación de CO<sub>2</sub> o el estudio de los reflejos cardiovasculares o test de Ewing (considerado el “estandar de oro”) [10].

Los test de Ewing para la exploración del Sistema Nervioso Autónomo Cardiovascular se basan en la variabilidad del intervalo R-R del registro electrocardiográfico del paciente, de forma que estudia tres test para valorar el Sistema Nervioso Parasimpático (Maniobra de Valsalva, Índice 30:15 y Respiración Profunda (Deep-Breathing) y en dos test para valorar el Sistema Nervioso Simpático (test del Ortostatismo y Ejercicio Isométrico). Puesto que la función autonómica puede verse alterada por diversos factores, será necesario que los pacientes que vayan a someterse a dichas pruebas permanezcan en ayunas y sin la toma de su medicación habitual, al menos 8 horas antes de la realización de las mismas [7]. Estos test nos van a permitir identificar la existencia o no de NAC en pacientes diabéticos, ya que, como mencionábamos anteriormente, en la mayoría de los pacientes la manifestación de la NAC es subclínica.

Además hay que destacar que la NAC está asociada con un aumento de la prevalencia de isquemia miocárdica silente y es un factor de riesgo independiente para la predicción de aumento del riesgo de la mortalidad cardíaca [8-9].

Existen diversos tipos de tratamiento para la DM, encaminados a conseguir un buen control glucémico y a evitar las complicaciones crónicas tanto micro como macrovasculares. El DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) [10] ha demostrado claramente que un mejor control de la glucemia conlleva un menor número de complicaciones secundarias, pero es a expensas de un tratamiento insulínico intensificado y un mayor número de reacciones adversas y episodios hipoglucémicos. Por

otra parte, hoy día está demostrado que el perfecto control del metabolismo de los hidratos de carbono y lipídico solo puede conseguirse con el trasplante de páncreas, que actualmente es el único tratamiento que restablece el estado de euglucemia y es capaz de normalizar los niveles de hemoglobina glicosilada.

Existen tres tipos de trasplante de páncreas [11]:

1. Trasplante combinado y simultáneo con el de riñón (*Simultaneous Pancreas-Kidney, SPK*) en pacientes en diálisis con nefropatía por la diabetes. Ésta es la indicación más clara y frecuente, suponiendo más del 85% de los trasplantes incluidos en el registro internacional de trasplante de páncreas (IPTR).
2. Trasplante pancreático en pacientes con Trasplante renal previo funcionando, al menos durante tres años (*Pancreas After Kidney, PAK*); este supone el 10% de los trasplantes del IPTR.
3. Trasplante aislado de páncreas (*Pancreas Transplantation Alone, PTA*), en pacientes sin nefropatía establecida, pero con diabetes de larga duración, de difícil control y frecuentes episodios de hipoglucemia. Es la indicación más controvertida, suponiendo el 5% de las indicaciones de trasplante en el IPTR.

Actualmente, en nuestro país, se realiza fundamentalmente el trasplante de páncreas combinado y simultáneo con el trasplante renal (SPK). Los pacientes candidatos a SPK son pacientes con DM tipo 1 con nefropatía diabética en estadio de insuficiencia renal terminal y que precisan de programas de diálisis y con ausencia de complicaciones macrovasculares derivadas de su DM que lo contraindiquen. Puesto que la etiopatogenia de la nefropatía es el mal control de su DM, estos pacientes candidatos a SPK van a presentar también otras complicaciones microvasculares derivadas de la DM, tales como retinopatía y neuropatía, generalmente en grados avanzados.

Es importante considerar que la normoglucemia alcanzada con el TxP es capaz de estabilizar las lesiones de retinopatía o incluso de mejorarlas si no son muy avanzadas, mejorar la neuropatía y prevenir el desarrollo de nefropatía en el injerto renal.

Además de detener la progresión de la neuropatía, el trasplante de páncreas es capaz de mejorar sensiblemente la función neurológica incluso en estados avanzados de deterioro neurológico [12]. Así en la neuropatía autonómica, se ha detectado gran mejoría

de la sintomatología, a pesar de los pocos cambios objetivos. Estudios preliminares notan mejoría en las funciones gástrica, rectal y vesical, así como mejoría en la respuesta vasomotora con respecto a la situación basal de los pacientes diabéticos, mayor cuanto mayor es el tiempo de evolución post-trasplante y, obviamente, cuanto mejor sea el funcionamiento del injerto pancreático.

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

El trasplante simultáneo páncreas-riñón en pacientes con DM tipo 1 e insuficiencia renal terminal por su DM es una opción terapéutica real en enfermos diabéticos candidatos a trasplante renal. Previo al trasplante, estos pacientes presentan otras complicaciones microvasculares derivadas de su DM, generalmente en estadio avanzado, tales como neuropatía autonómica cardiovascular. Tras el trasplante, coincidiendo con el buen funcionamiento del injerto pancreático, se ha observado una mejoría de la neuropatía a largo plazo. Sin embargo, los datos disponibles en la actualidad acerca de la mejoría de la NAC de los pacientes trasplantados de páncreas-riñón es limitada y existen dudas en cuanto a la evolución cronológica tras el trasplante. Por otra parte, nuestro centro, como Unidad de Referencia para la atención al paciente diabético es el centro de referencia para la realización de trasplante de páncreas-riñón en la Comunidad Valenciana.

Se plantean dos hipótesis principales:

1. La primera de ellas considera como hipótesis nula que, en pacientes con DM tipo 1 que han sido sometidos a trasplante simultáneo y combinado de páncreas riñón, la presencia y grado de neuropatía diabética autonómica cardiovascular a los 3 y 5 años post-trasplante es igual a la que presentan previamente al trasplante. En caso de rechazarse la hipótesis nula, la hipótesis alternativa considera que la presencia y grado de neuropatía diabética autonómica cardiovascular es menor a los 3 y 5 años post-trasplante, que previo al mismo.
2. La segunda considera como hipótesis nula que, en pacientes trasplantados simultáneamente de páncreas y riñón, el control metabólico (perfil glucémico, perfil lipídico y cifras de tensión arterial, determinado según recomendaciones de la *American Diabetes Association* (ADA)) a los 3 y 5 años es similar al que presentan los mismos pacientes previo al trasplante. En caso de rechazarse la hipótesis nula, la hipótesis alternativa considera que existe una mejoría del control metabólico a los 3 y 5 años post-trasplante, con respecto a antes del trasplante.

Por tanto, los objetivos principales del presente estudio son:

1. Estudiar la prevalencia y gravedad de la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 1 sometidos a trasplante simultáneo de páncreas-riñón en la Comunidad Valenciana antes de la realización del mismo.
2. Estudiar la evolución de la neuropatía autonómica cardiovascular a los 3 y 5 años después del trasplante simultáneo de páncreas-riñón.

Además, se plantean como objetivos secundarios:

1. Estudiar la evolución de la glucemia y de la función pancreática de los pacientes sometidos a trasplante SPK.
2. Estudiar la evolución de los valores lipídicos y cifras de tensión arterial en pacientes trasplantados SPK.



### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **III. I. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO Y PACIENTES**

El presente trabajo es un estudio preliminar acerca de la evolución de la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 1 sometidos a trasplante simultáneo de páncreas-riñón (SPK) en el Hospital La Fe de Valencia.

La serie de pacientes fue recogida de forma observacional, consecutiva y prospectiva. Los pacientes habían sido previamente aceptados como candidatos a trasplante SPK por los Servicios de Endocrinología, Nefrología, Urología y Cirugía General.

Se incluyeron todos aquellos pacientes que fueron trasplantados entre septiembre de 2002 y marzo de 2010. Los criterios de inclusión y exclusión de pacientes dentro del programa de trasplante SPK de nuestro hospital se recogen en los ANEXOS 1 y 2.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que, aun siendo aceptados como candidatos a SPK, no habían sido trasplantados antes de marzo de 2010 (fecha de finalización de la recogida de datos).

La muestra recogida comprende 41 pacientes. Los datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, dislipemia, obesidad, hipertensión arterial), las variables relacionadas con la DM (años de evolución, tratamiento actual) y sus complicaciones macro y microvasculares, resultados de las pruebas de imagen (solicitadas como parte del protocolo pre-trasplante), así como los antecedentes personales patológicos, fueron recogidos según el conocimiento del paciente previo al trasplante SPK y mediante la revisión de la historia clínica del mismo.

La exploración física incluía peso, talla, índice de masa corporal y perímetro abdominal, y se realizó previo al trasplante SPK junto con las pruebas de exploración de neuropatía somática (diapasón calibrado, neurotensiómetro y monofilamento) y pruebas de exploración de neuropatía autonómica cardiovasculares (test cardiovasculares de Ewing: maniobra de Valsalva, índice 30:15, respiración profunda y test del ortostatismo).

### III. II. PROTOCOLO Y DEFINICIONES

Previamente a la aceptación como candidatos a trasplante SPK, a los pacientes con DM tipo 1 con nefropatía diabética terminal, se les realizaba de forma rutinaria, una serie de pruebas y exámenes contemplados en el protocolo de trasplante SPK del Hospital La Fe (ANEXO 3). Dentro de ellos se encuentran:

- Análisis convencional que recoja variables tales como: bioquímica básica con perfil lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos), glucemia basal, hemoglobina glicada (HbA1c), péptido C y autoanticuerpos frente a célula beta (ICA, IA2, GAD).

1. La HbA1c se realizó mediante análisis de cromatografía líquida de alta presión en el analizador Hitachi L-9100 (Hitachi, Tokio, Japón). Mediante este método los valores considerados dentro de la normalidad son aquellos que se encuentran por debajo de 5,5%.
2. Las concentraciones de insulina fueron obtenidas mediante inmunoanálisis
3. El péptido C basal, previo al trasplante, en muchos casos fue determinado en el hospital de procedencia. En muchos laboratorios, el límite inferior que es capaz de detectar el laboratorio es de 0,5ng/mL. El laboratorio de nuestro Hospital, sí permitía detectar valores de péptido C inferiores a 0,5ng/mL.

- Pruebas de neuropatía diabética, tanto somática como autonómica.

Se citaba al posible candidato a trasplante SPK para la realización de dichas pruebas. Previamente se indicaba al paciente que el día de realización de la prueba no tomara su medicación hipotensora para no enmascarar los resultados de las pruebas de neuropatía.

Al llegar a consulta, se le realizaba una exploración física que incluía peso, talla, índice de masa corporal y perímetro abdominal.

La valoración del peso se realizó en una balanza mecánica y equilibrada con capacidad de hasta 200 Kg. y resolución de 100g. Para la medición se solicitaba al paciente que acudiera con ropa interior o bata muy liviana y sin zapatos. Se colocaba al paciente en el centro de la plataforma con los brazos extendidos a lo largo del cuerpo en

posición firme y mirando al frente. La medición se realizaba por personal de enfermería especialmente adiestrado y realizando una recalibración de la balanza cada 3 meses. Mediante el movimiento de las dos pesas (mayor y menor) se realizaba la lectura del peso en kilogramos y un decimal en tres ocasiones, obteniéndose la media entre ellas.

La medición de la talla se realizó en un tallímetro común por parte del mismo personal. Se realizaba colocando al paciente en el centro con los hombros bien alineados, los brazos rectos descansando en los laterales y con omóplatos, nalgas y cabeza en contacto con el tallímetro. Posteriormente, tras la correcta posición del paciente se bajaba el tope superior del tallímetro hasta entrar en contacto con la cabeza del paciente y se realizaba la lectura en centímetros.

Tras ello, se calculaba el Índice de Masa Corporal, según la fórmula:

$$\text{Peso (Kg)} / \text{Talla}^2 (\text{m}^2)$$

Posteriormente se clasificaba el Índice de Masa Corporal según los criterios de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), en peso insuficiente (IMC<18,5), normopeso (IMC: 18,5-24,9), sobrepeso grado I (IMC: 25-26,9), sobrepeso grado II (IMC: 27-29,9) y obesidad grado I (IMC: 30-34,9).

La medición de la tensión arterial se realizó por el especialista de Endocrinología. Para ello se utilizó un tensiómetro digital automático OMRON (Digital Automatic Blood Pressure Monitor) y brazaletes siempre de dimensiones adecuadas para el perímetro braquial del paciente. La medición se realizaba siempre tras 15 minutos en reposo, con el paciente sentado, el brazo izquierdo del paciente sobre la mesa con la palma hacia arriba, colocando el brazalete por encima del codo alineando la marca del mismo sobre la localización de la arteria braquial. La lectura de la misma se realizaba en “mmHg” y se repetía en tres ocasiones. Entre las tres tomas el paciente descansaba unos minutos y finalmente se hallaba la media de las dos últimas tomas.

Tras la exploración básica arriba descrita, se procedió a la exploración del sistema nervioso autónomo, que se realizó mediante los test cardiovasculares de “Ewing”, determinados mediante Neurotester® (Meteda®). Neurotester® permite realizar y calcular los test cardiovasculares monitorizando la frecuencia cardíaca mediante ECG, midiendo fundamentalmente los intervalos R-R. La variación R-R mide la magnitud de la arritmia sinusal cardíaca, que es una función predominantemente parasimpática [10]. Para ello se colocaron, directamente sobre la piel del paciente, 3 electrodos situados todos ellos a

nivel de última costilla izquierda, estando el primero de ellos, en línea media axilar izquierda, el segundo a nivel de línea mamilar y el tercero a nivel del cruce de la última costilla con el esternón. Estos electrodos permitirán registrar los intervalos R-R del latido cardíaco.

Una vez colocados adecuadamente los electrodos, se introducen los datos personales del paciente en el Neurotester<sup>®</sup> y se realizan 3 maniobras: la maniobra de Valsalva, la respiración profunda o "*deep breathing*" y el cambio posicional de decúbito supino a bipedestación. A partir de estas maniobras, se calculan 3 índices: el índice de Valsalva, el índice espiración/inspiración o respiración profunda y el índice 30/15:

1) Índice espiración/inspiración o respiración profunda o "*deep breathing*":

- a. Valora la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante una serie de ciclos de respiración profunda. Este test se basa en que la frecuencia cardíaca disminuye durante la espiración y aumenta durante la inspiración.
- b. Previo al estudio el paciente debe permanecer en reposo, en posición de decúbito supino, al menos 10 minutos. Posteriormente el paciente realizará 6 ciclos de respiración profunda (una respiración cada 10 segundos). Se realiza el cociente entre el R-R más largo, durante la espiración y el R-R más corto durante la fase de inspiración, en tres de los seis ciclos, dándose como resultado final la media de las 3 determinaciones.

2) Índice 30/15:

- a. Valora la variación de la frecuencia cardíaca provocada por el paso de supino a ortostatismo. En condiciones normales, se produce un aumento de la frecuencia cardíaca seguido por una disminución de la misma.
- b. El paciente, tras permanecer 3 minutos en decúbito supino, en posición de relax, debe adoptar rápidamente (en menos de 3 segundos) la posición de bipedestación. Se calcula la relación del intervalo R-R que se registra en el latido 30 y el intervalo R-R registrado en el latido 15 después de adoptar la posición de bipedestación.

- 3) Variación de la tensión arterial sistólica (TAS) durante los cambios posturales:
- a. Este test se realiza en la misma maniobra (cambio posicional de decúbito supino a bipedestación) en la que se calcula de forma conjunta el índice 30/15.
  - b. El paciente debe permanecer 3 minutos en decúbito supino, durante los cuales se toman las medidas de la tensión arterial en 3 ocasiones. Posteriormente el paciente debe adoptar la posición de bipedestación rápidamente (en menos de 3 segundos). Tras ello, se toman 2 medidas de tensión arterial. Se calcula la diferencia entre la media de las TAS en decúbito y la media de las TAS en bipedestación.
- 4) Índice de Valsalva:
- a. Valora la variabilidad de la frecuencia cardiaca que se produce durante un aumento de la presión intratorácica mediante maniobra de Valsalva. La maniobra de Valsalva está influida tanto por el sistema simpático como por el parasimpático [10].
  - b. Estando el paciente sentado, debe soplar durante 15 segundos, a través de una boquilla, manteniendo la glotis cerrada de forma constante e ininterrumpidamente, debiendo mantener una resistencia en torno a 40 mmHg. Se calcula la relación entre el intervalo R- R más largo posterior a la maniobra y el R-R más corto que se registra durante los 15 segundos de espiración forzada.

Para la valoración del sistema nervioso parasimpático se emplearán los resultados de los índices de Valsalva, índice espiración-inspiración e índice 30:15, mientras que para la valoración del sistema nervioso simpático se emplearán los resultados de la variación de la TAS durante los cambios posturales (test del ortostatismo).

Los valores de todas las pruebas anteriores se transfieren a un ordenador y se procesan mediante un programa informático sincronizado con Neurotester<sup>®</sup>. Los valores de normalidad están ajustados según la edad del paciente (ANEXO 4). El resultado de cada prueba será: normal, limítrofe (o prepatológico) o patológico.

Según las recomendaciones de la ADA y la Academia Americana de Neurología, es necesaria la alteración de al menos 2 test para el diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular [2].

Una vez realizada la exploración de la neuropatía autonómica cardiovascular, se procede a explorar la neuropatía diabética somática. Para ello, el paciente debe descalzarse, dejar los pies y las piernas sin ropa y adoptar la posición de decúbito supino. Se realiza una primera inspección de los pies, en busca de posibles deformidades o heridas. Posteriormente se procede a la exploración de la sensibilidad vibratoria:

- Diapasón calibrado de Rydel-Seiffer de 64 a 128 Hz (ciclos/segundo): posee una escala graduada en sus extremos que cuando vibra, permite medir el punto en que el enfermo deja de percibir la sensibilidad vibratoria. El diapasón está calibrado desde un valor basal “0” (coincide con la máxima vibración) hasta un valor de “8” que coincide con una vibración mínima, de forma que un paciente que apenas perciba una vibración máxima, será puntuado con un “0”. El diapasón se aplica en la cabeza del primer y quinto metatarsiano y en la punta del primer dedo de ambos pies. Se hace vibrar el diapasón y el enfermo debe indicar cuándo deja de percibir la vibración. En ese momento, el número indicado por el diapasón, será el que se recoja. Posteriormente se saca una media aritmética del número obtenido en los tres puntos de cada pie. Se ha demostrado que los enfermos diabéticos que desarrollan úlceras en el pie, sobre todo si tienen menos de 65 años, en el 95% de los casos pierden la percepción de la sensibilidad vibratoria a nivel  $\leq 4$  octanos [13]. Por ello, el resultado obtenido se clasifica como normal (valores entre 5-8), o patológicos (0-4), si bien por precisar más en el diagnóstico, nosotros hemos querido subdividir ambas categorías en otras 2 subcategorías: valor normal (7-8), prepatológico (5-6), patológico leve (2-4) o patológico grave (0-1).
- Neurotensiómetro: posee una cabeza vibratoria que permite determinar el nivel de estímulo necesario para causar la sensación de vibración. El grado de vibración es variable, pudiéndose modificar manualmente y percibiéndose el grado de vibración en una pantalla electrónica. Se puede explorar a cualquier nivel pero generalmente se utiliza la punta del primer dedo del pie. Por tanto,

se aplica la cabeza vibratoria en la punta del primer dedo, se varía la intensidad de la vibración del mínimo al máximo y posteriormente a la inversa, del máximo al mínimo. El paciente debe indicar en qué momento comienza a percibir la vibración y en qué momento deja de percibirla, de forma que ambos deben coincidir en un valor numérico reflejado en la pantalla digital. Con esto podemos calcular el umbral de percepción vibratoria (VPT), habiendo demostrado varios trabajos que cuando éste es superior a 25mV se ve claramente incrementado el riesgo de desarrollar úlcera a nivel del pie y por tanto se considera un valor patológico, considerándose prepatológicos valores entre 20 y 25mV. El neurotensiómetro supera las limitaciones de fiabilidad del diapasón al poder regular los diferentes umbrales vibratorios. Un umbral de vibración mayor de 25V tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 63% para predecir aparición de úlcera en el pie a los cuatro años.

Además de las pruebas de neuropatía, se realizó la exploración de los pulsos periféricos, en busca de posibles signos de macroangiopatía diabética. Para ello, se localizaron los pulsos radiales, poplíteos y femorales de ambos pies. Tras ello, se realizaba la determinación del índice tobillo-brazo (ITB), que es el cociente entre la presión arterial sistólica maleolar y la presión arterial sistólica en el brazo. Para su determinación es necesario disponer de un ecógrafo doppler con una frecuencia de emisión entre 5 y 10 Mhz y un tensiómetro digital automático OMRON (Digital Automatic Blood Pressure Monitor) y brazaletes siempre de dimensiones adecuadas para el perímetro braquial del paciente. El paciente debe permanecer en decúbito supino y en reposo durante 5-10 minutos. La determinación de la presión arterial se realiza a nivel de la arteria braquial en ambos brazos, con la palma hacia arriba, y en ambos pies, habitualmente a nivel de la arteria tibial posterior o de la arteria pedia dorsal. Se debe buscar con el transductor del doppler la zona que produce el sonido más audible y, a continuación, aumentar la presión del manguito al menos 20 mmHg por encima de la presión arterial sistólica en brazo, hasta que deje de percibirse el latido. Una vez haya superado la TAS máxima, el tensiómetro comienza a descender, de forma que llega un momento en que se percibe el latido cardiaco. Es en ese momento cuando se recoge la cifra marcada por el tensiómetro y se obtiene el resultado. La ADA considera un ITB próximo a 1 (> 0,90) como normal, entre 0,5 y 0,9 indica enfermedad arterial moderada,

y por debajo de 0,5, enfermedad arterial severa. Un ITB > 1,3 o una presión sistólica maleolar > 300 mm Hg sugieren la existencia de calcificaciones de Mönckeberg.

Además de la analítica basal y las pruebas de neuropatía, se recogieron otras variables relacionadas con las complicaciones macro y microvasculares de la DM y que están recogidas dentro del protocolo pre-trasplante (ANEXO 3). Dentro de ellas, se encuentra la realización de una retinografía para determinar es estado del fondo de ojo de los pacientes diabéticos. A partir de la imagen obtenida, se clasificaba según la gravedad de la misma, siguiendo los niveles de Wilkinson [18]:

1. Sin retinopatía aparente en la exploración del fondo ocular.
2. Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) leve (microaneurismas).
3. RDNP moderada (más microaneurismas).
4. RDNP grave o pre-proliferativa. Incluye alguno de los signos siguientes: >20 hemorragias intrarretinianas en cada cuadrante, arrosariamiento venoso en 2 cuadrantes, o anomalías microvasculares intrarretinianas en 1 cuadrante, pero sin proliferación.
5. Retinopatía diabética proliferativa (RDP) (presencia de neovasos y/o hemorragia vítrea o hemorragia pre-retiniana).

Además se añadieron 2 categorías más:

6. Edema macular diabético.
7. Ceguera.

El resto de exploraciones incluidas en el protocolo pre-trasplante, van encaminadas a la detección de posibles complicaciones macrovasculares y a determinar el posible riesgo quirúrgico (Tabla 3).

Una vez realizado el trasplante SPK, se les repetía a todos los pacientes la analítica completa (a los 6 meses, al año, 2, 3, 4 y 5 años postrasplante) y las pruebas de neuropatía así como la exploración de pulsos y medición del ITB (a los 3 y 5 años postrasplante), siempre realizadas por el por el mismo personal médico y con los mismos materiales médicos.



### III.III. ESTADÍSTICA

El análisis estadístico de los datos se realizó en el programa SPSS (versión 15.0).

#### POBLACIÓN ESTUDIADA

La población estudiada y objetivo son los pacientes sometidos a trasplante simultáneo páncreas-riñón en la Comunidad Valenciana entre septiembre de 2002 y marzo de 2010, siendo un total de 41 pacientes.

#### ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se contó con 219 variables de las cuales, 144 son variables cuantitativas o de escala y 75 son variables nominales o categóricas.

Para las variables cuantitativas o de escala se realizaron histogramas y se obtuvo, media, desviación estándar, mínimos y máximos. Los resultados se muestran como media (DE).

Para las variables nominales o categóricas se realizaron gráficas en forma de tarta o sectores, gráficos de barras y en cuanto a su medición se utilizaron proporciones (porcentajes) y recuentos de categorías. Los resultados se muestran como %.

#### ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Con el fin de obtener resultados con significancia estadística, se utilizaron dos pruebas estadísticas principalmente.

Variables de escala: Contraste de medias para muestras pareadas.

Variables nominales: Prueba Chi cuadrado mediante tablas de contingencia.

Las hipótesis estadísticas planteadas de manera general fueron:

- Ho: No hay diferencias en la neuropatía antes del trasplante y pos-trasplante (3 y 5 años)
- H1: Hay diferencias en la neuropatía antes del trasplante y pos-trasplante (3 y 5 años).

Contraste de medias en muestras pareadas:

Las muestras pareadas aparecen como distintas observaciones realizadas sobre los mismos individuos. De esta manera se obtiene información para antes del trasplante a “n” individuos, al cabo de un periodo se obtiene información para los mismos “n” individuos.

Debido a que se espera probar si los pacientes han experimentado o no una mejoría en determinadas variables, se llama “di” a la diferencia entre las observaciones antes y después del trasplante:

$$d_i = x_i - y_i$$

En este caso las hipótesis son:

$$H_0 : d_i = 0$$

$$H_1 : d_i \neq 0$$

El estadístico utilizado es una t de student con n-1 grados de libertad.

$$t = \frac{d_i}{S_{d_i}} \sqrt{n}$$

Se rechaza la hipótesis nula cuando el p-valor de la prueba es menor que 0,05 y por el contrario se acepta la hipótesis nula cuando el p-valor es mayor que 0,05. Cuando el p-valor de la prueba está al límite de la zona de rechazo, se puede rechazar la hipótesis nula con una probabilidad asociada mayor que 0,05 pero cercana al mismo.

La prueba se dice significativa cuando lo que se pretende es rechazar la hipótesis nula, y se consigue esto de acuerdo con el p-valor. En este caso se dirá significativa cuando se rechace la hipótesis nula y se acepte la alternativa que para el caso del presente estudio concluiría, que el trasplante ha sido efectivo en la mejoría de la neuropatía.

### Prueba Chi Cuadrado:

La prueba Chi cuadrado es utilizada para conocer la independencia o dependencia de variables nominales. También es utilizada para determinar cambios en variables categóricas.

La prueba se estima como:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^k \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

$O_{ij}$  : frecuencias observadas. El número de casos observados.

$E_{ij}$  : frecuencias esperadas. Es la frecuencia que se esperaría si ambas variables no cambiaran o fueran independientes.

Así  $\chi^2$  mide la diferencia entre el valor que debiera resultar si las dos variables no cambiaran. Cuanto mayor sea la diferencia mayor será el cambio entre las variables. El resultado es una  $\chi^2$  con  $(r-1)(k-1)$  grados de libertad, siendo  $(r-1)$  el número de filas menos 1, y  $(k-1)$  el número de columnas menos 1.

Se rechaza la hipótesis nula cuando el p-valor de la prueba es menor que 0,05 y por el contrario se acepta la hipótesis nula cuando el p-valor es mayor que 0,05.

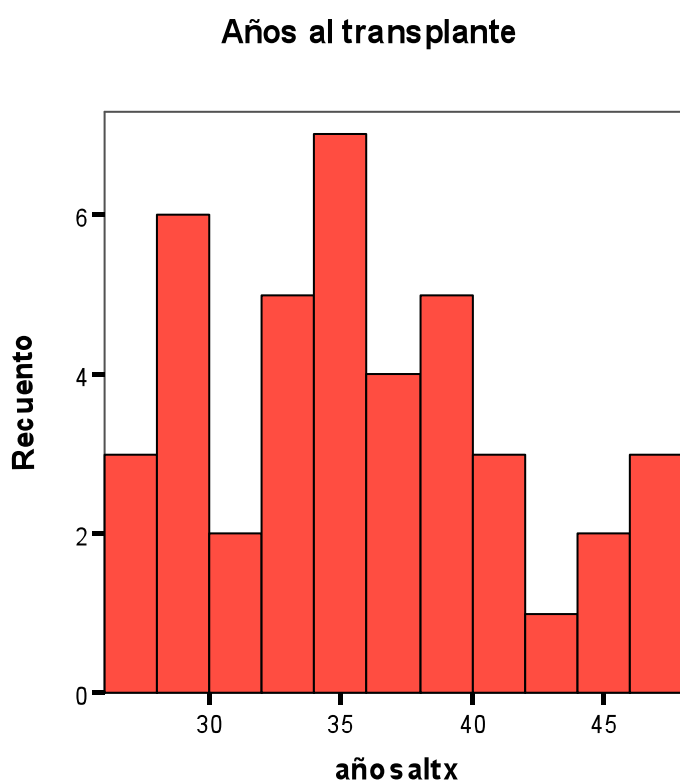
La prueba se dice significativa cuando lo que se pretende es rechazar la hipótesis nula, y se consigue éste resultado de acuerdo con el p-valor.

En este caso se dirá significativa cuando se rechace la hipótesis nula y se acepte la alternativa que quiere decir que el trasplante ha sido efectivo en la reducción de la neuropatía.

## IV. RESULTADOS

### 1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

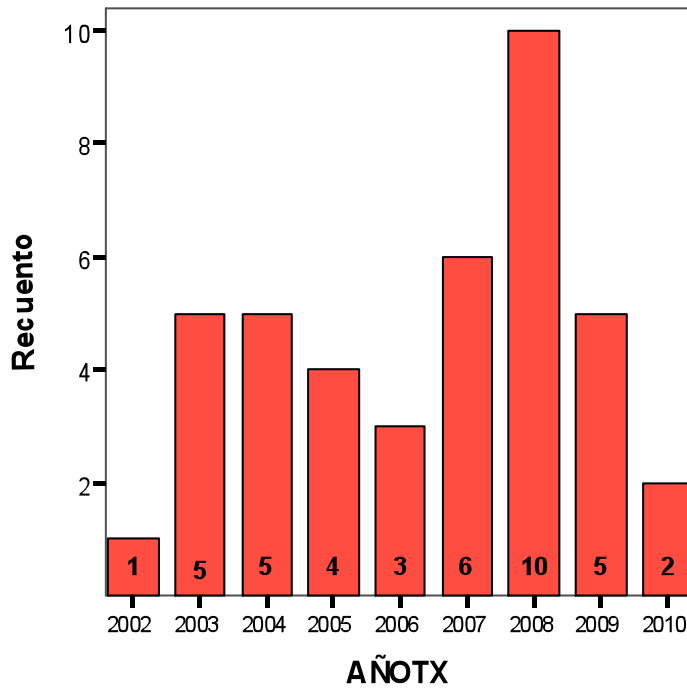
Cuarenta y un pacientes fueron sometidos a trasplante SPK entre septiembre de 2002 y marzo de 2010 en la Comunidad Valenciana. De ellos, 24 eran hombres (58,5%) y 17 mujeres (41,5%), con una edad media, en el momento del trasplante, de 36,1 (6,0) años.



El índice de masa corporal de los pacientes se encontraba entre 16,1 y 34,2 Kg/m<sup>2</sup>, con una media de 24,3 (3,4) Kg/m<sup>2</sup>. Según criterios de la SEEDO, 2 pacientes (5,3%) presentaban peso insuficiente, mientras que 6 pacientes (15,8%) presentaban sobrepeso grado 1 (IMC: 25-26,9), otros 6 (15,8%) presentaban sobrepeso grado II y tan sólo un paciente (2,6%) presentó obesidad grado I. Los 26 pacientes restantes (60,5%) se encontraban en normopeso.

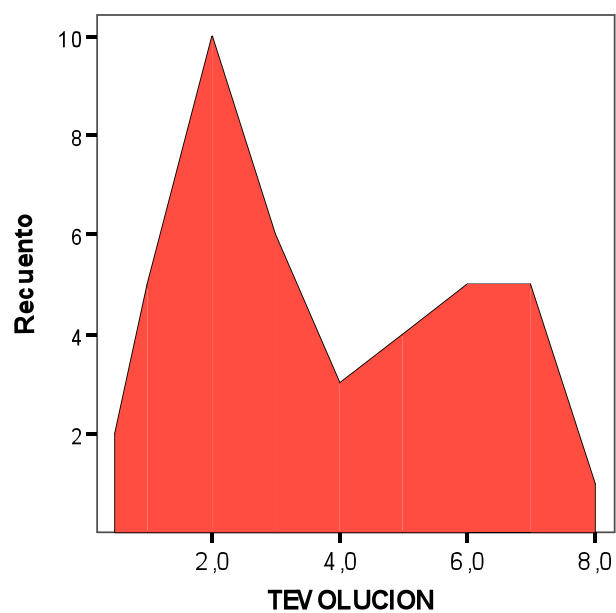
El mayor número de trasplantes SPK se realizó en el año 2008, seguido del 2007, con 6 pacientes trasplantados.

**No. Pacientes por año**



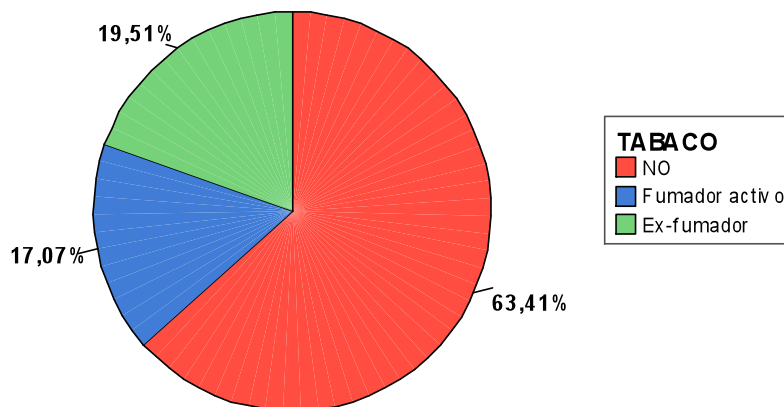
El tiempo de evolución desde la realización del trasplante hasta la actualidad, va desde los 6 meses hasta los 8 años, con una media de 3,6 (2,2) años.

**Tiempo de evolución desde el trasplante**



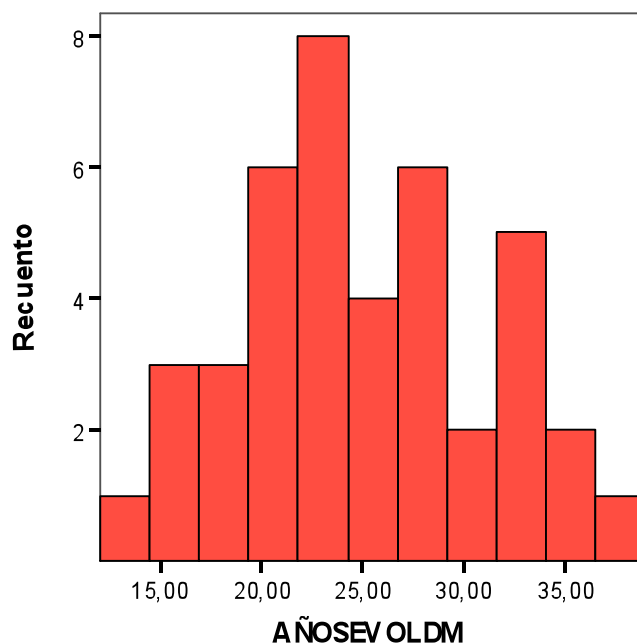
De los 41 pacientes, 7 son fumadores activos (17,1%) de entre 7 y 40 cigarrillos/día (con una media de 19,1 (9,3) cigarrillos/día), 8 (19,5%) son exfumadores y 26 (63,41%) afirmaban no haber sido nunca fumadores. Ninguno de los pacientes afirmó presentar hábito enólico previo al trasplante.

**Consumo de tabaco en pacientes**



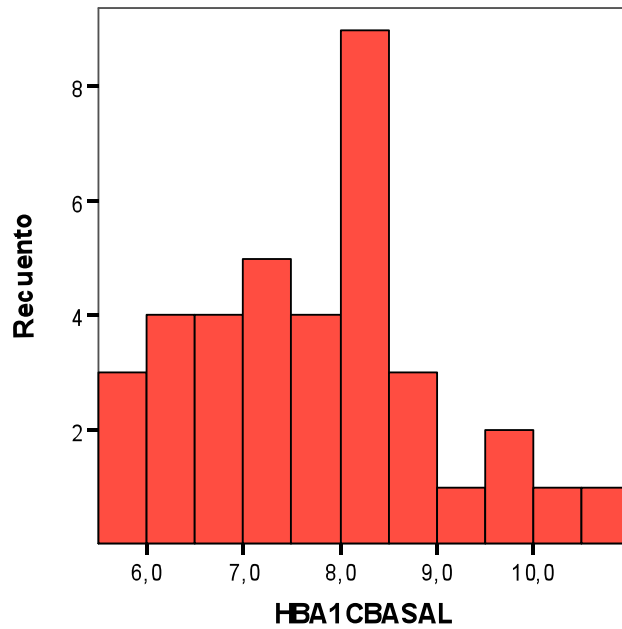
El tiempo medio de evolución de la DM tipo 1 de los 41 pacientes, previo al trasplante SPK, fue de 25,0 (6,3) años, con un rango entre los 12 y los 39 años.

**Tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus**

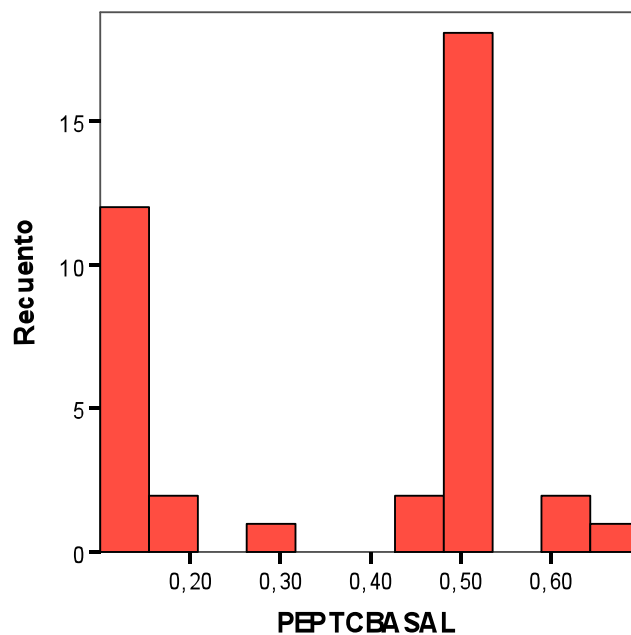


El grado de control metabólico de su DM, determinado mediante la hemoglobina glicada (HbA<sub>1C</sub>) basal, fue de 7,8 (1,3)% y la reserva pancreática determinada mediante el péptido C basal, fue de 0,36 (0,20) ng/mL.

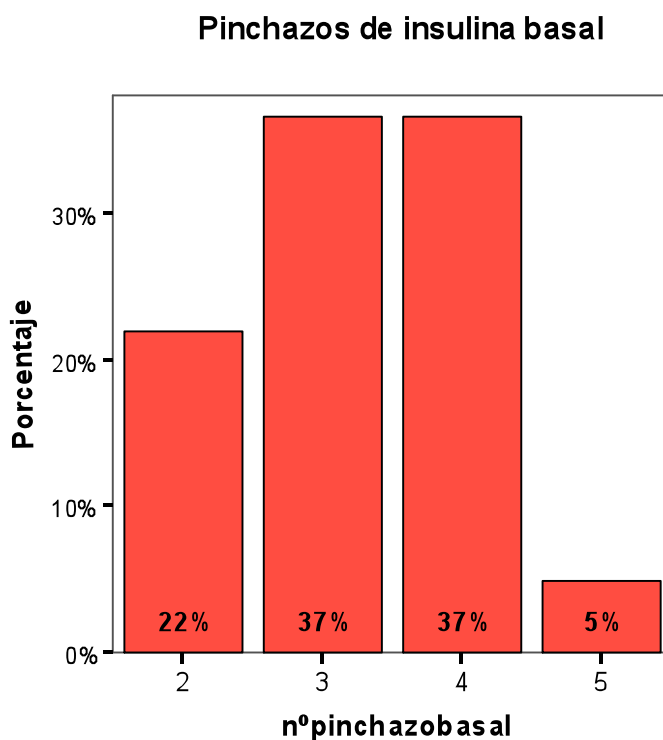
**Hemoglobina glicada HBA1C basal**



**Peptido C Basal**



Previo al trasplante, el número de unidades de insulina diarias requeridas por los pacientes era de 35,7 (12,5) UI/día, que ajustadas al peso de cada paciente son 0,55 (0,18) UI/Kg/día, requiriendo entre 2 y 5 administraciones diarias de insulina, con una media de 3,2 (0,9) pinchazos diarios. El 74% de los pacientes precisaba entre 3 y 4 pinchazos diarios.



## COMPLICACIONES CRÓNICAS DERIVADAS DE LA DM

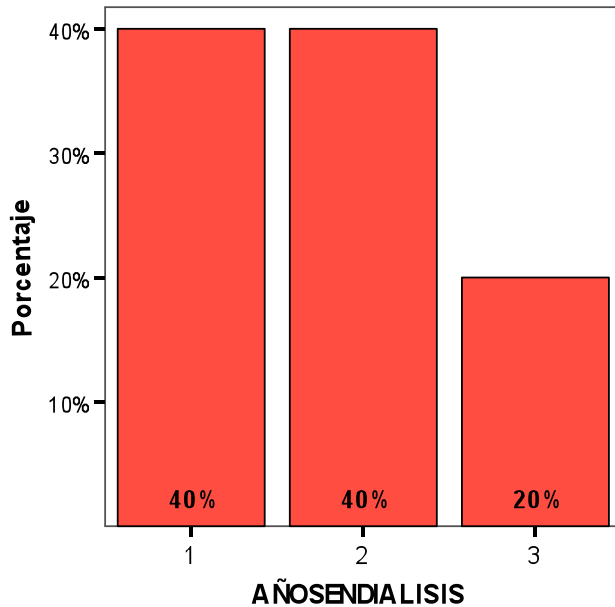
### COMPLICACIONES MICROVASCULARES

#### Nefropatía

De acuerdo con los criterios de inclusión, todos los pacientes presentaban nefropatía diabética terminal que requirió programas de diálisis previo al trasplante SPK. Se emplearon programas de hemodiálisis en 22 pacientes (55,0%) y diálisis peritoneal en 18 pacientes (45,0%). El 80% de los pacientes recibieron sesiones de diálisis durante 1 y 2 años antes del trasplante, mientras que el 20% restante precisó diálisis durante 3 años previos al trasplante.



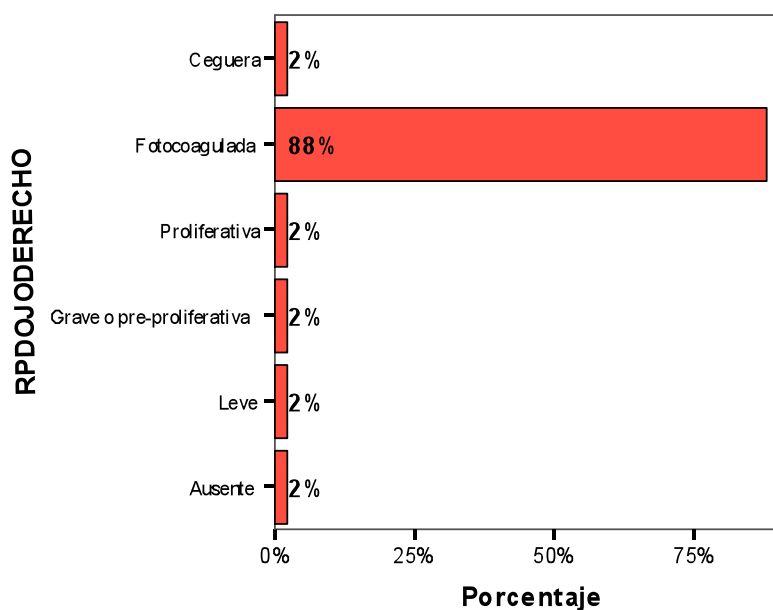
### Años de diálisis hasta el transplante



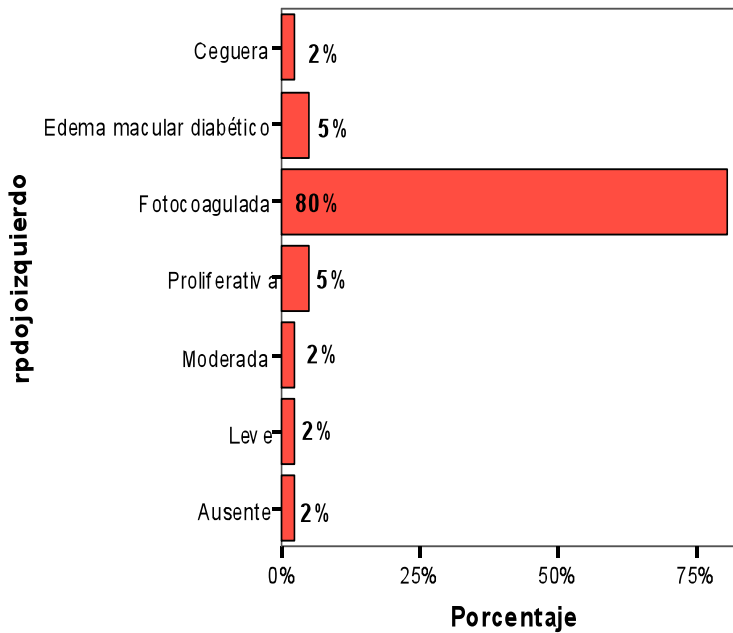
### Retinopatía diabética

El 88% y el 80% de los pacientes presentaron retinopatía diabética fotocoagulada en el ojo derecho e izquierdo respectivamente. Tan sólo en un caso (2,4%) se presentó ceguera en ambos ojos y tan sólo en un caso (2,4%) no se apreciaron signos de retinopatía diabética.

### Retinopatía diabética en ojo derecho



### Retinopatía diabética en ojo izquierdo



### Neuropatía

Se exploró neuropatía somática y neuropatía autonómica.

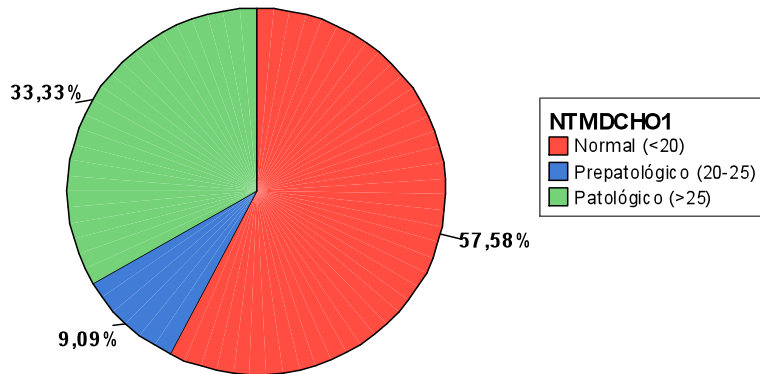
#### 1. Neuropatía somática

##### 1.1. Neurotensiómetro

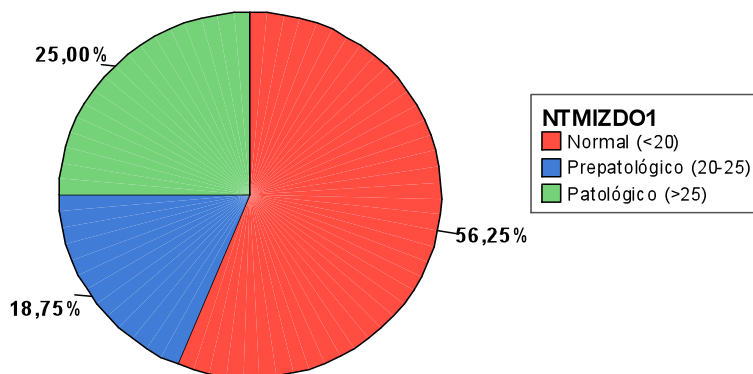
Fue medido en ambos pies.

- En el pie derecho, los niveles recogidos estaban entre 0 y 40mV, con una media de 18,1 (9,5) mV, obteniéndose valores dentro de la normalidad en el 57,6% de los pacientes.
- En el pie izquierdo, los niveles recogidos se encontraban entre 3,8 y 42,3 mV, con una media de 19,6 (10,4) mV, obteniéndose valores dentro de la normalidad en el 56,2% de los pacientes.

### Neurotensiómetro en pie derecho pre-transplante

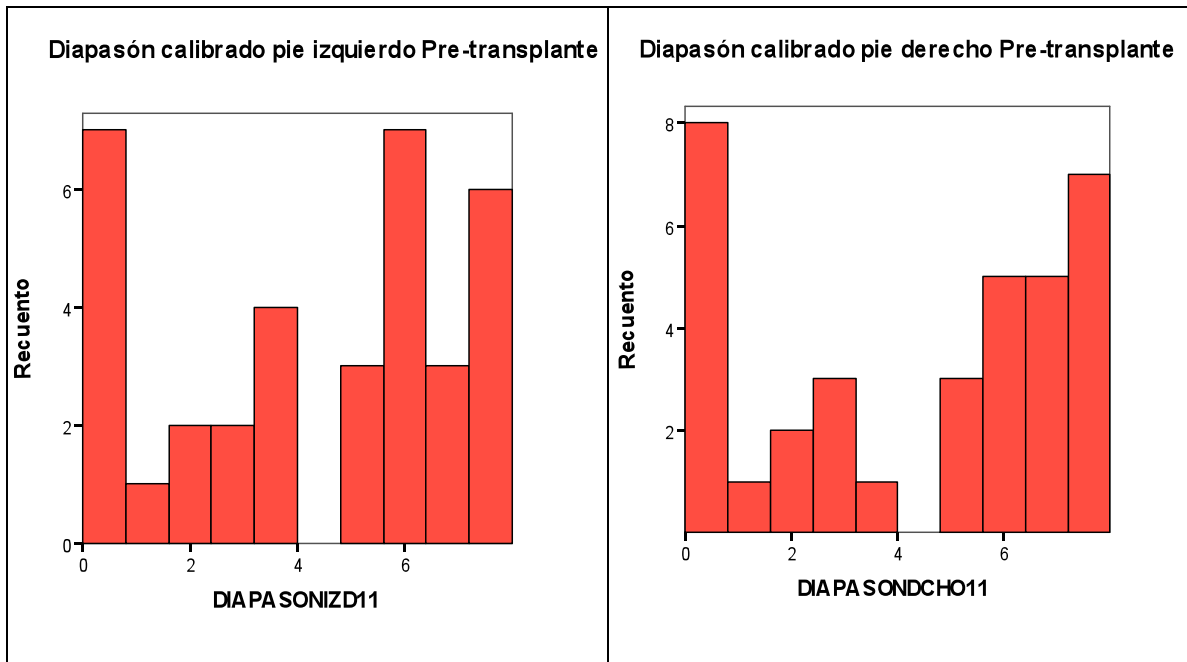


### Neurotensiómetro en pie izquierdo pre-transplante

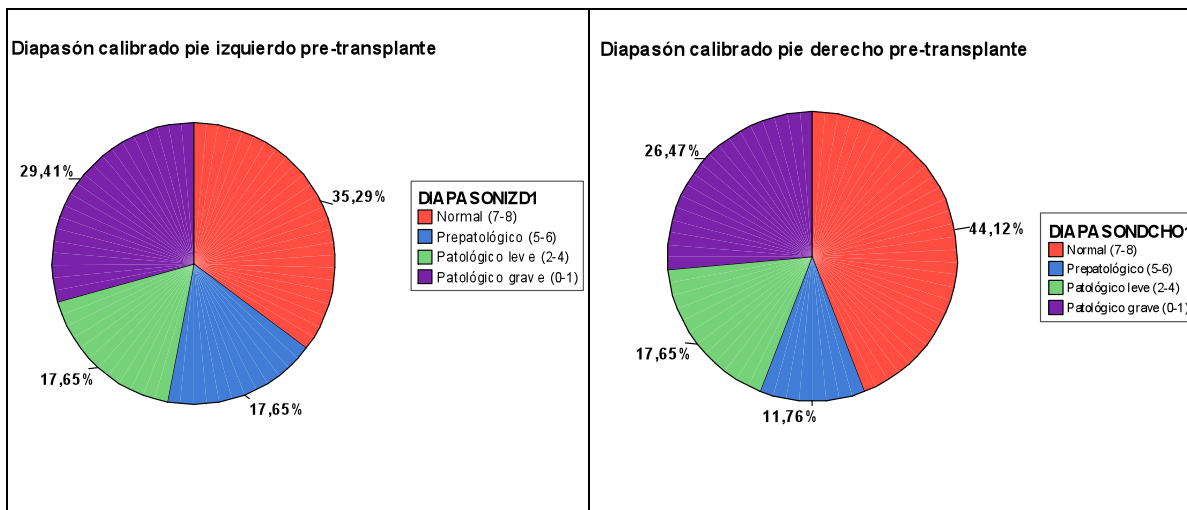


### 1.2. Diapasón calibrado de Rydel-Seiffer

Se realizó tanto sobre el pie derecho, como sobre el izquierdo, puntuándose del 0 al 8, según el umbral de percepción de la sensibilidad (0 = ausencia de sensibilidad, 8 = sensibilidad máxima).

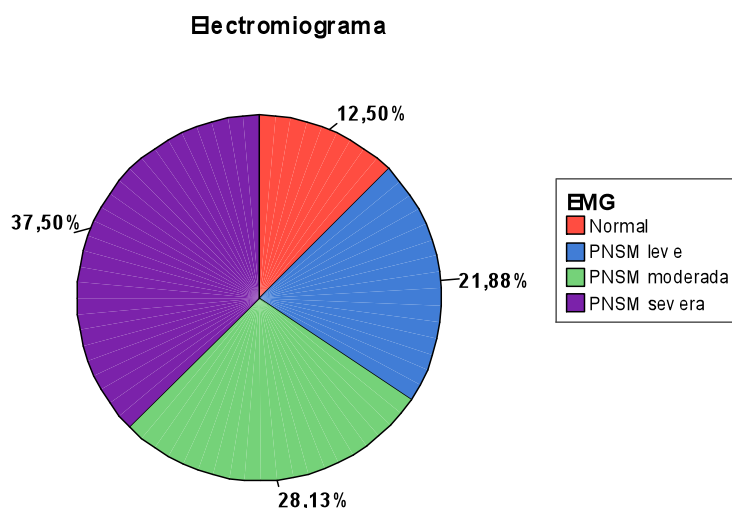


En más de 35% de los pacientes, el resultado del diapasón calibrado fue normal en ambos pies. La alteración patológica de la prueba y sus grados de severidad, variaban según el pie explorado, si bien, las proporciones son similares de uno a otro pie.



### 1.3. Electromiografía

Se realizó en un total de 32 pacientes (en los restantes 9 pacientes, los datos no estaban disponibles), siendo normal en 4 (12,5%), y mostrando una polineuropatía sensitivo-motora (PNSM) severa en 21 pacientes (37,5%), moderada en 9 (28,1%) y leve en 7 (21,9%).



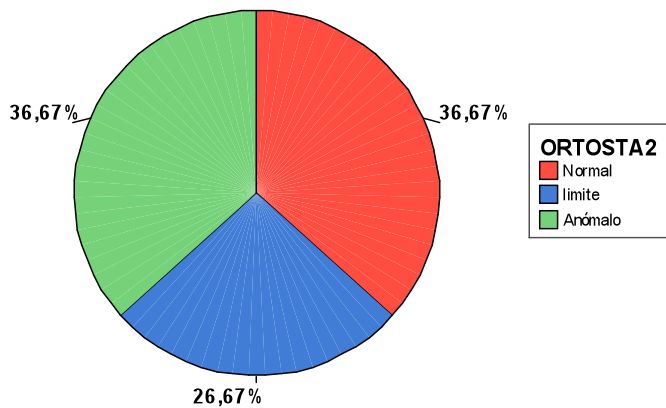
## 2. Neuropatía autonómica

### 2.1. Neuropatía autonómica cardiovascular

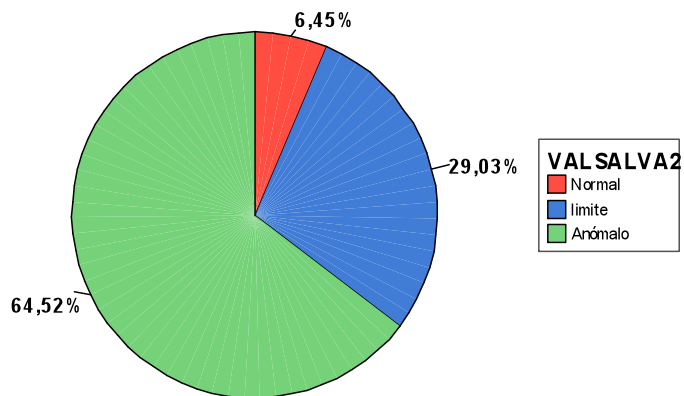
Se realizaron los test de Ewing (tal y como se expone en el apartado anterior), realizándose realizan 3 maniobras (maniobra de Valsalva, la respiración profunda o "deep breathing" y el cambio posicional de decúbito supino a bipedestación) a partir de las cuales se calcularon el índice de Valsalva, el índice espiración/inspiración o respiración profunda, el índice 30/15 y la variación de la TAS con la bipedestación.

Variación de la TAS con la bipedestación (Ortostatismo): de los 30 pacientes explorados, el descenso de los niveles de tensión arterial encontrados varía de 0 a -70 mmHg, con una media de -22,5(18,1) mmHg, siendo el resultado del test patológico en 11 pacientes (36,7%), limítrofe o borderline en 8 (26,7%) y normal en 11 (36,7%).

### Ortostatismo pre-transplante

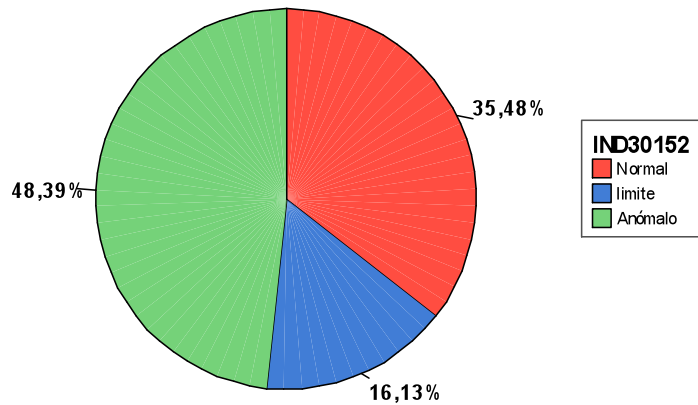


Índice de Valsalva: previo al trasplante SPK los valores de este test, en los 31 pacientes explorados, se encontraban entre 1 y 1,450, con una media de 1,100 (0,093), obteniéndose un resultado patológico en 20 (64,5%) pacientes, limítrofe o borderline en 9 (29,0%) y normal en 2 (1,4%).



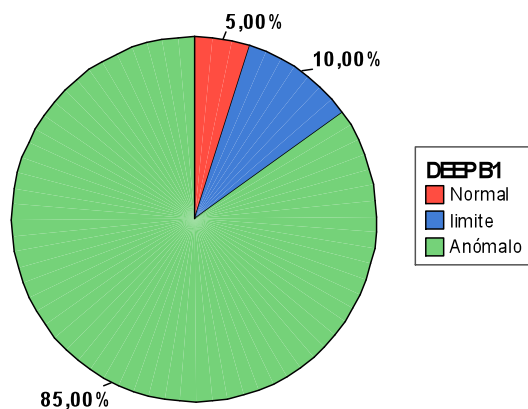
Índice 30:15: los valores obtenidos al realizar este test en 31 pacientes, variaban desde 0,98 hasta 1,51, con un valor medio de 1,055(0,100), resultando patológico en 15 pacientes (48,4%), limítrofe o borderline en 5 (16,1%) y normal en 11 pacientes (35,5%).

### Índice 30:15 Pre-transplante



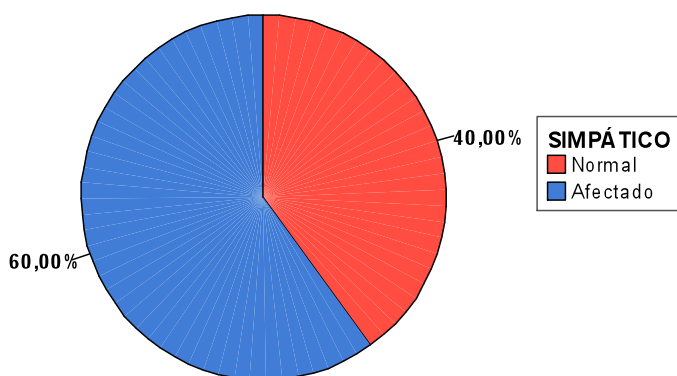
Índice E/I o respiración profunda o “*deep breathing*”: previo al trasplante SPK los valores de este test, en los 21 pacientes explorados se encontraban entre 1,02 y 1,23, con una media de 1,08 (0,64), obteniéndose un resultado patológico en 17 (85,0%) pacientes, limítrofe o borderline en 2 (10,0%) y normal en 1 (5,0%).

### Test Deep-Breathing Pre-transplante

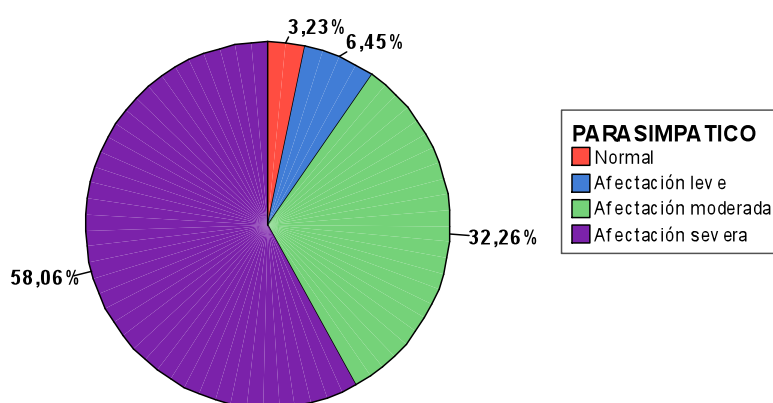


Tras obtener los datos de los correspondientes test, Neurotester<sup>®</sup> los interpreta ajustándolos según la edad del paciente, para saber si existe o no afectación simpática y/o parasimpática. Según ello, se obtuvo que la afectación simpática estaba presente en el 60% de los pacientes y la afectación parasimpática, en el 96,8% de los pacientes evaluados, siendo en un 58,1% una afectación severa.

### Valoración del sistema nervioso simpático



### Valoración del sistema nervioso parasimpático



### 2.2. Neuropatía autonómica genito-urinaria

La exploración y manejo fue llevada a cabo por el Servicio de Urología, quienes también realizaron una Cistouretrografía miccional selectiva (CUMS) en 34 pacientes. En ellos, el resultado fué normal en el 91,2% de los casos (un total de 31 pacientes) y 3 pacientes (8,8%) presentaron una vejiga disfuncional o un residuo post-miccional.



## COMPLICACIONES MACROVASCULARES

### Enfermedad coronaria:

Antes del trasplante SPK, tan sólo 2 pacientes (4,9%) tenían historia previa de algún episodio de infarto agudo de miocardio. A estos pacientes se les realizó directamente coronariografía como protocolo previo al trasplante. En ambos casos, el resultado de la coronariografía fue normal, no encontrándose evidencia de obstrucción coronaria.

De los 39 pacientes restantes, 38 fueron sometidos a un test de esfuerzo, que fue normal en 30 de ellos (73,2% del total de pacientes), en 5 se apreció isquemia leve (12,2%) y en otros 3 de ellos (7,3%), la prueba fue no concluyente por no alcanzarse la frecuencia cardíaca máxima esperable por edad para cada paciente. En estos últimos 8 casos, también se realizó coronariografía, que fue normal en todos ellos. En un paciente no se han podido recuperar los datos de la historia clínica.

### Enfermedad cerebro-vascular:

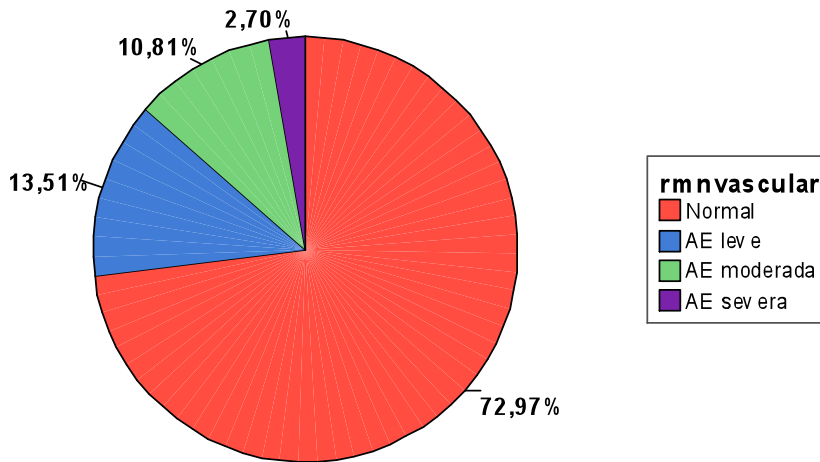
Tan sólo un paciente (2,4%) presentaba antecedentes de accidente cerebro-vascular previo al trasplante, no contraindicándose su inclusión en lista de espera para trasplante.

### Enfermedad arterial periférica:

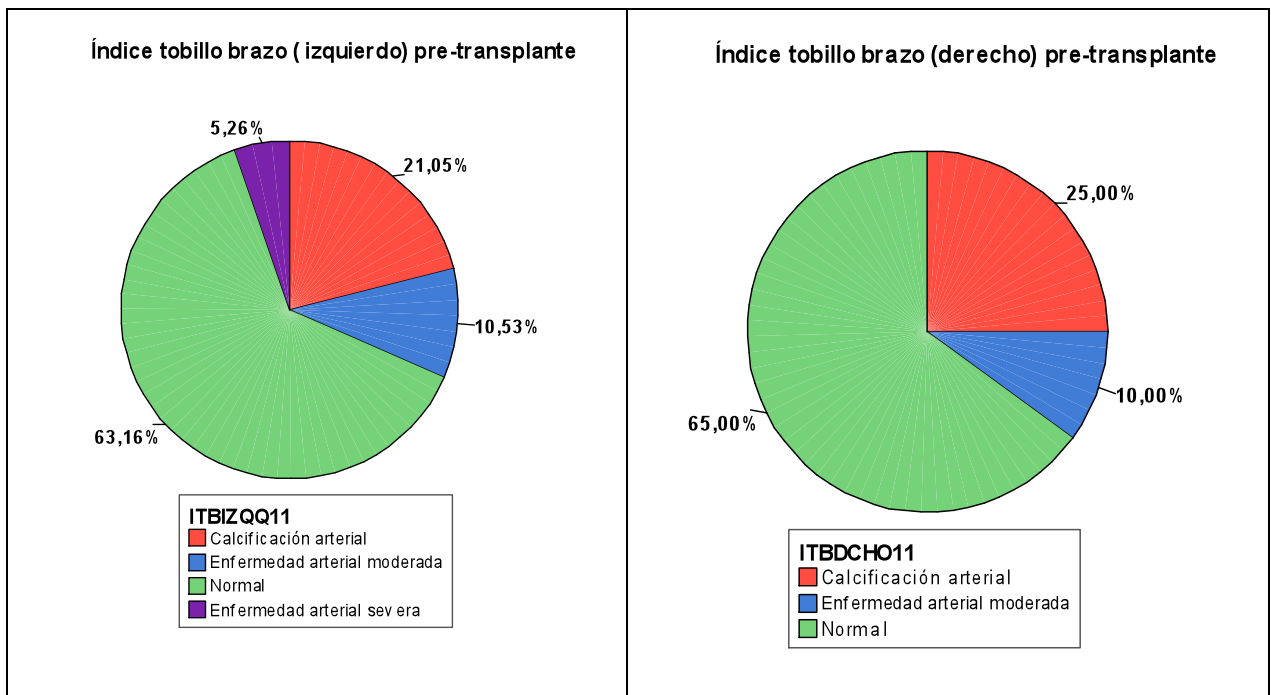
Como parte del protocolo pre-trasplante SPK, se realizó a todos los pacientes una resonancia magnética (RMN) vascular para evidenciar el estado de las arterias en los miembros inferiores. En 4 de los pacientes no se ha podido recuperar los datos de la historia clínica. De los 37 casos restantes, la RMN vascular fue normal en 27 pacientes (73,0%), no evidenciándose signos de arterioesclerosis. De los 10 casos restantes, se evidenció arterioesclerosis leve en 5 pacientes (13,5%), moderada en 4 (10,8%) y severa en uno de ellos (2,7%).

Pese a ello, todos los pacientes se encontraban asintomáticos ya que ninguno refirió clínica de claudicación intermitente.

### Resonancia magnética vascular



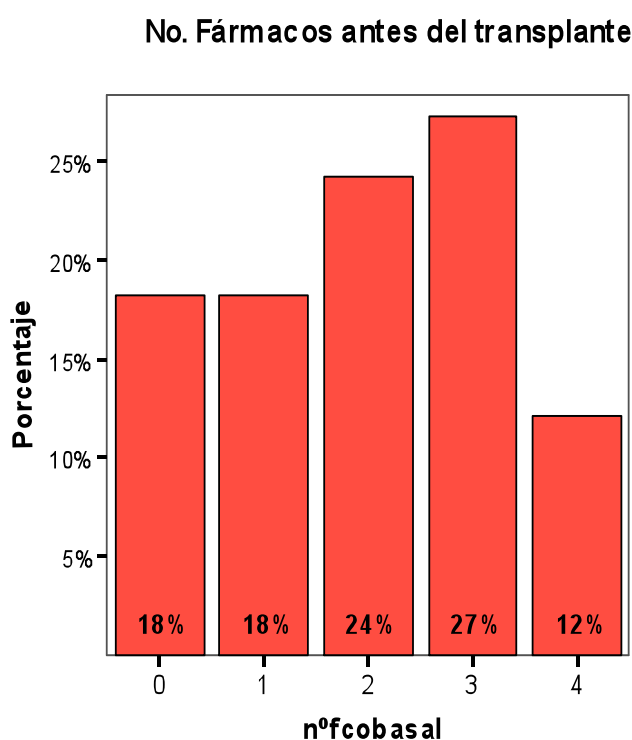
Además se determinó el ITB en ambas piernas. La media del resultado en la pierna derecha fue de 1,16 (0,29) y en la pierna izquierda de 1,15 (0,30). El resultado del ITB fue normal en la pierna izquierda del 63,2% de los pacientes y en la pierna derecha del 65% de los pacientes.



## OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR DETERMINADOS PREVIO AL TRASPLANTE

### 1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Previa a la realización del trasplante SPK, el 87,8% de los pacientes presentaban hipertensión arterial (HTA), mientras que el 12,2% de los pacientes restantes, presentaba cifras tensionales dentro de la normalidad. De los pacientes hipertensos, el 39% precisaba entre 3 y 4 fármacos hipotensores para controlar su HTA.



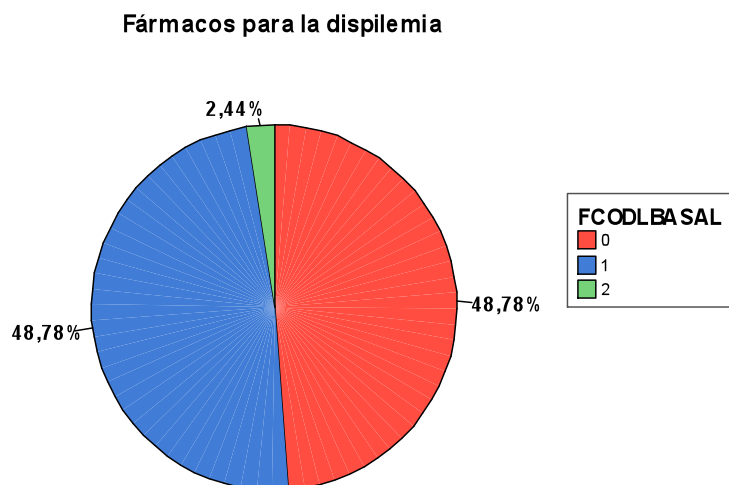
La cifras de TAS tomadas en consulta, oscilaron entre 90 y 190 mmHg, con un valor medio de 138,3 (26,6) mmHg, mientras que las cifras de TAD se movieron entre 50 y 101 mmHg, con una media de 75,6 (12,5) mmHg.

## 2. DISLIPEMIA

La prevalencia de dislipemia en nuestra muestra, previo al trasplante SPK, fue del 58,5%, con cifras medias de colesterol recogidas en la siguiente tabla:

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típica
COLESTEROL TOTAL	31	93	281	169,1	39,3
COLESTEROL LDL	29	31	179	90,0	32,2
COLESTEROL HDL	30	24	98	50,6	16,5
TRIGLICERIDOS	32	42	341	136,8	73,7

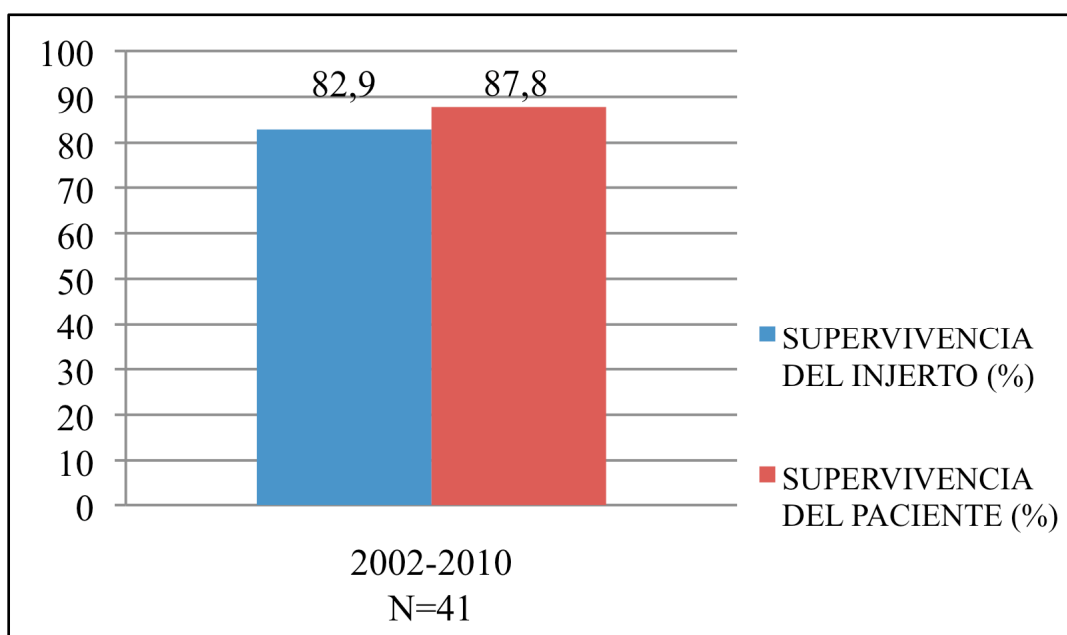
A pesar de que el 58,5% presentaban dislipemia, sólo el 51,2% del total de los pacientes estaba en tratamiento hipolipemiante: el 48,8% con un fármaco y el 2,4% precisaba de 2 fármacos.



De los pacientes que precisaron tratamiento farmacológico para la dislipemia, el 75% seguía tratamiento en monoterapia con estatina, el 5% un fibrato en monoterapia, y el 20% de los pacientes en tratamiento hipolipemiante, precisó de la doble terapia con estatina más fibrato.

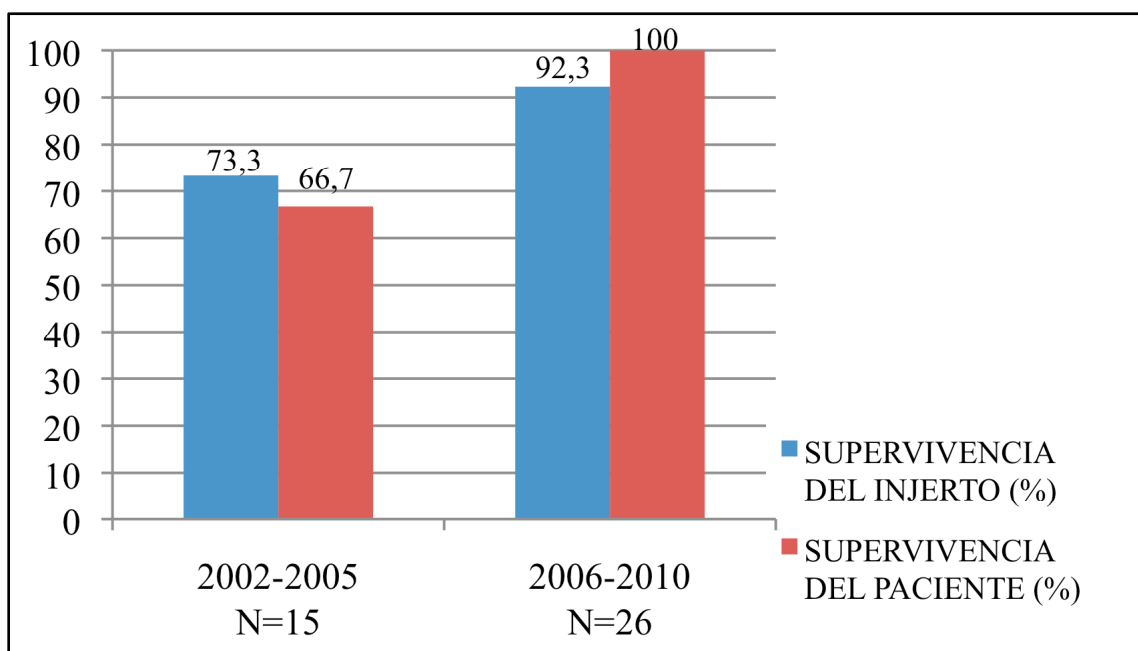
## RESULTADOS Y COMPLICACIONES DERIVADAS DEL TRASPLANTE

Tras el trasplante SPK, de los 41 pacientes iniciales, 5 fueron éxitos y se realizaron 6 explantes de páncreas. Por tanto, la supervivencia global de los pacientes sometidos a trasplante SPK entre septiembre de 2002 y marzo de 2010 es del 87,80% y la supervivencia del injerto pancreático fue del 82,9%.



Sin embargo, al dividir a los pacientes en 2 grupos, los trasplantados SPK entre septiembre de 2002 y diciembre de 2005, y los trasplantados SPK entre enero de 2006 y marzo de 2010, la supervivencia varía, siendo del 66,7% para el primer grupo, y del 100% para el segundo grupo.

Algo similar ocurría con los explantes pancreáticos. Se realizaron 4 explantes entre los pacientes trasplantados entre septiembre de 2002 y diciembre de 2005 (supervivencia del injerto del 73,3%), mientras que se realizaron 2 explantes entre los pacientes trasplantados entre enero de 2006 y marzo de 2010 (supervivencia del injerto es del 92,3%).



Las causas de mortalidad en los 5 pacientes mencionados fueron:

- Mortalidad postoperatoria: 3 pacientes (7,3%). Las causas fueron:
  - o Neumonía hospitalaria, falleciendo a los 11 días post-trasplante por sepsis.
  - o Trombosis arterial, falleciendo a los 17 días postoperatorios por fracaso multiorgánico.
  - o Dehiscencia intestinal, realizándosele inicialmente un explante de páncreas, pero finalmente fue éxito por sepsis a los 56 días del trasplante.
- Mortalidad diferida: 2 pacientes (4,9%), a los 8 y 36 meses, ambos por sepsis de origen urinario.

En cuanto a otras complicaciones derivadas de la cirugía, hay que destacar la aparición o no de fistulas pancreáticas y trombosis venosas del injerto.

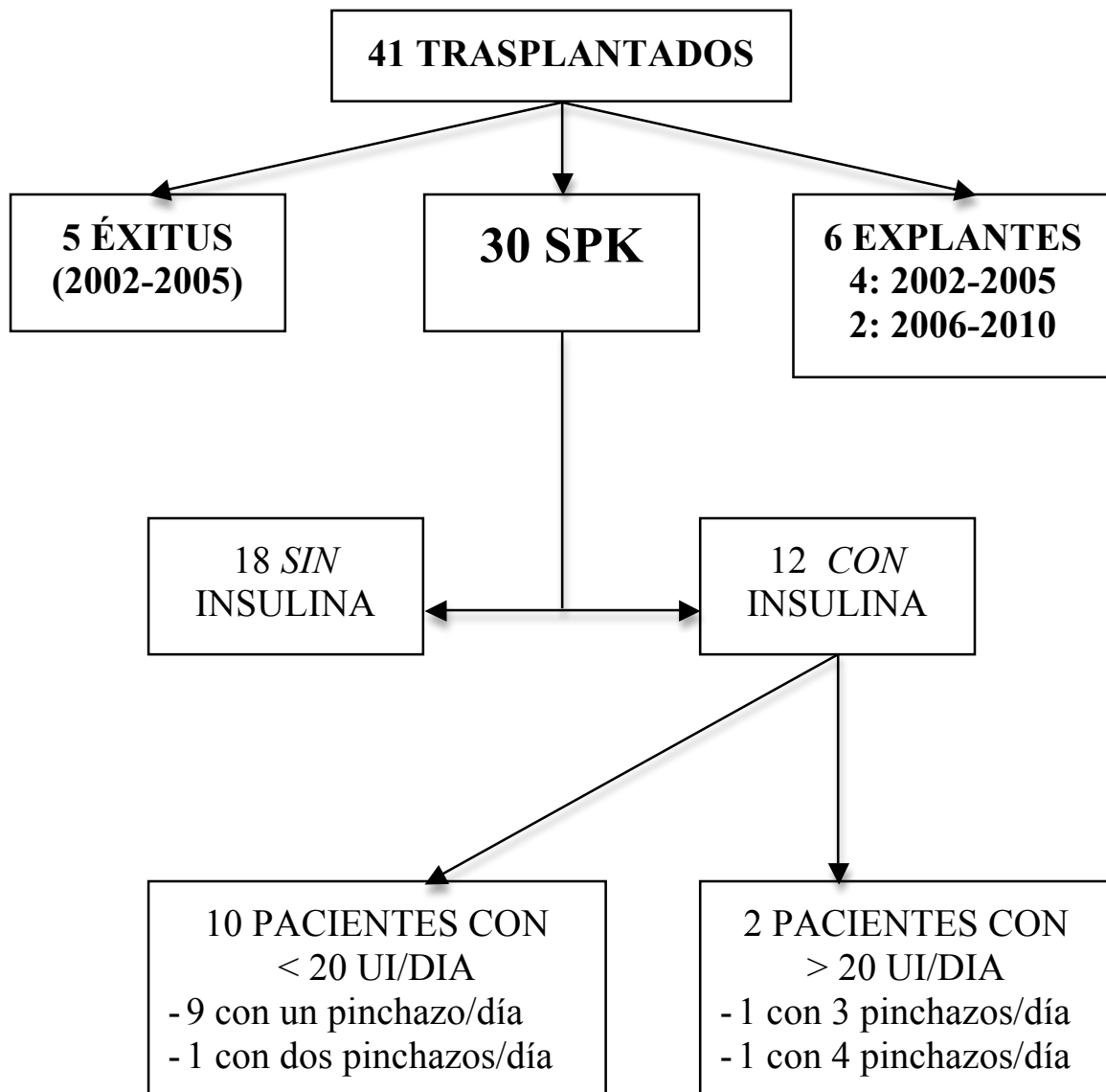
- En 4 pacientes (9,8%) se produjeron fistulas intraabdominales, y 3 de ellos precisaron realizar explante pancreático, siendo uno de ellos éxito por mala evolución.

- En 3 pacientes (7,3%) se produjo trombosis venosa del injerto, a pesar de lo cual ninguno precisó explante, si bien, uno de los pacientes falleció por motivos no relacionados con la trombosis.

Actualmente, de los 30 pacientes restantes de la muestra, 18 pacientes (60%) no llevan tratamiento insulínico y 12 (40%) precisan de insulina.

Del grupo que precisa insulina 4 pacientes han sido trasplantados en el último año y por tanto, la dosis de insulina que se administran es una dosis de insulina basal, que se administra de forma protocolizada durante los 6 primeros meses (mientras llevan tratamiento inmunosupresor con prednisona), con el objetivo de contrarrestar la resistencia insulínica y aportar una “protección” a la célula beta. De los 8 pacientes restantes que precisan insulina, 5 (62,5%) precisan únicamente una dosis de insulina basal, 1 paciente (12,5%) precisa de 2 dosis/día, otro (12,5%) precisa de 3 y finalmente otro paciente (12,5%) precisa terapia bolo-basal con 4 administraciones subcutáneas de insulina al día. Éste último paciente ha presentado un rechazo pancreático crónico.

Los pacientes que precisan 3 y 4 administraciones subcutáneas de insulina, son lo que a su vez, mayor número de unidades diarias de insulina precisa, necesitando más de 20 UI al día (34 y 42 UI/día respectivamente). Los pacientes que precisan una o dos administraciones subcutáneas de insulina, presentan requerimientos diarios de insulina por debajo de 20 UI/día (ver esquema siguiente).



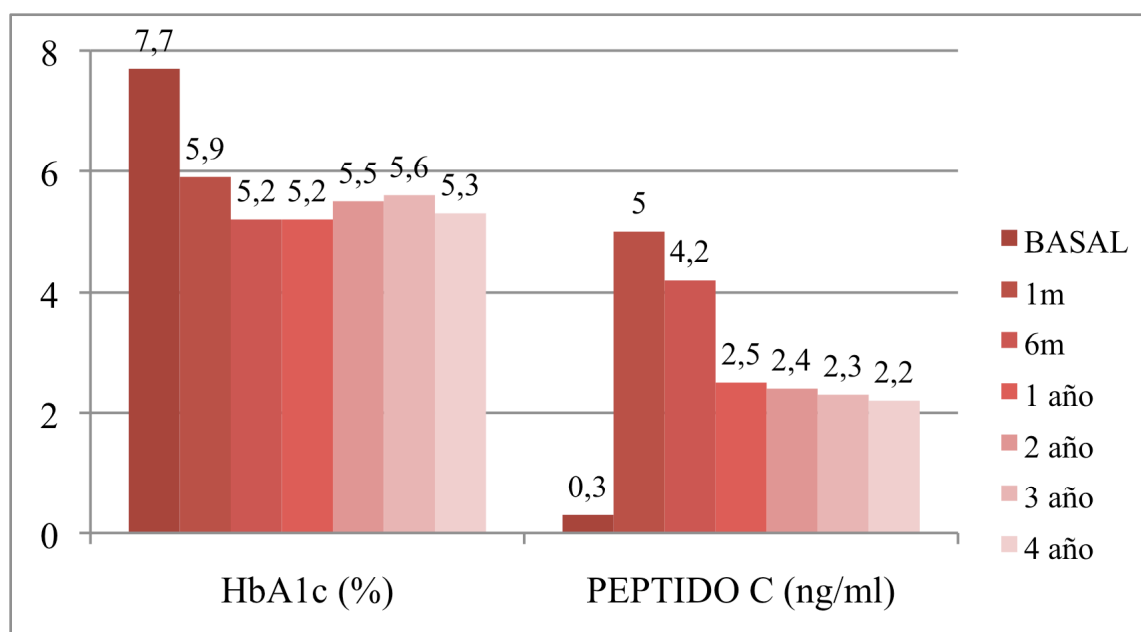


## PACIENTES SIN INSULINA: PARÁMETROS GLUCÉMICOS

Los pacientes que tras el trasplante no precisaron tratamiento con insulina fueron un total de 18 (43,9% de la muestra inicial). Estos pacientes fueron trasplantados en diversos años, según se aprecia en la tabla siguiente:

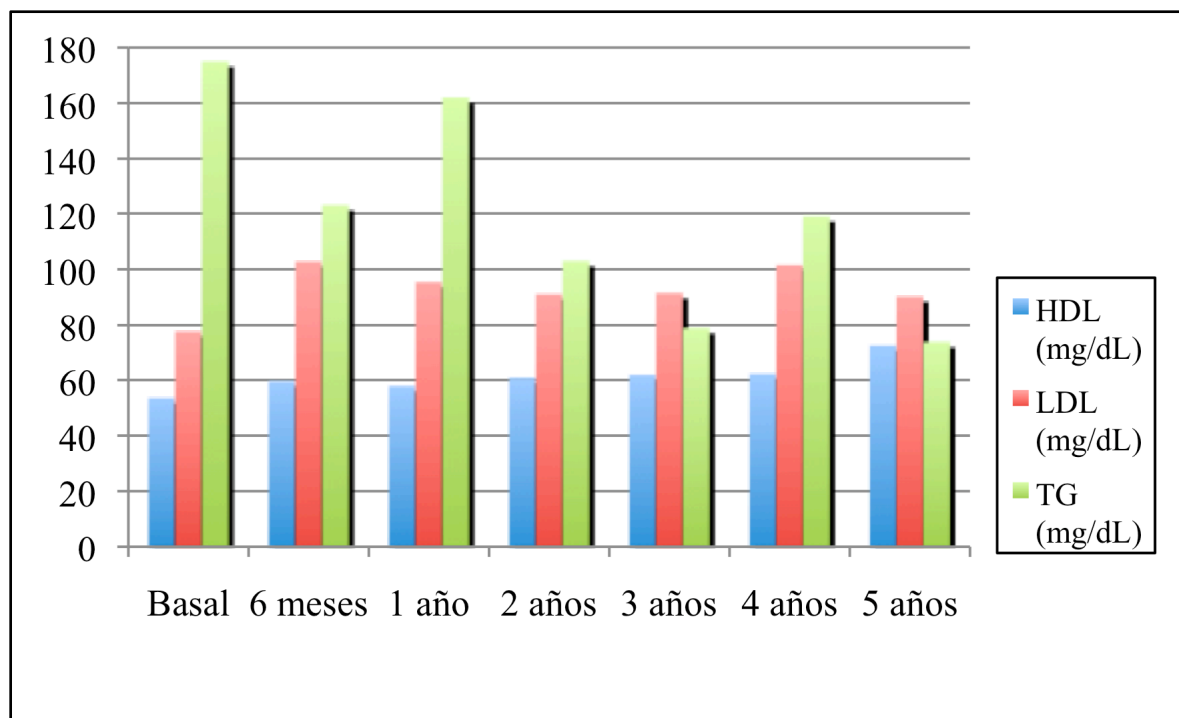
Año del trasplante	Frecuencia	Porcentaje Válido (%)	Porcentaje acumulado (%)
2003	1	5,6	5,6
2004	2	11,1	16,7
2005	2	11,1	27,8
2006	1	5,6	33,3
2007	4	22,2	55,6
2008	6	33,3	88,9
2009	2	11,1	100,0
Total	18	100,0	

El control glucémico y la reserva pancreática de los pacientes que tras el trasplante SPK no precisaron de más insulina, se refleja en la gráfica siguiente, valorándose fundamentalmente la HbA<sub>1c</sub> y el péptido C. Se recogieron los valores basales y los valores hasta el 4º año post-trasplante. El resultado se expresa en media aritmética.



## PACIENTES SIN INSULINA: PARÁMETROS LIPÍDICOS

Asimismo, en los pacientes que no precisaron insulinización después del trasplante (N=18), se apreció una variación los parámetros lipídicos, que viene recogida en la gráfica siguiente.

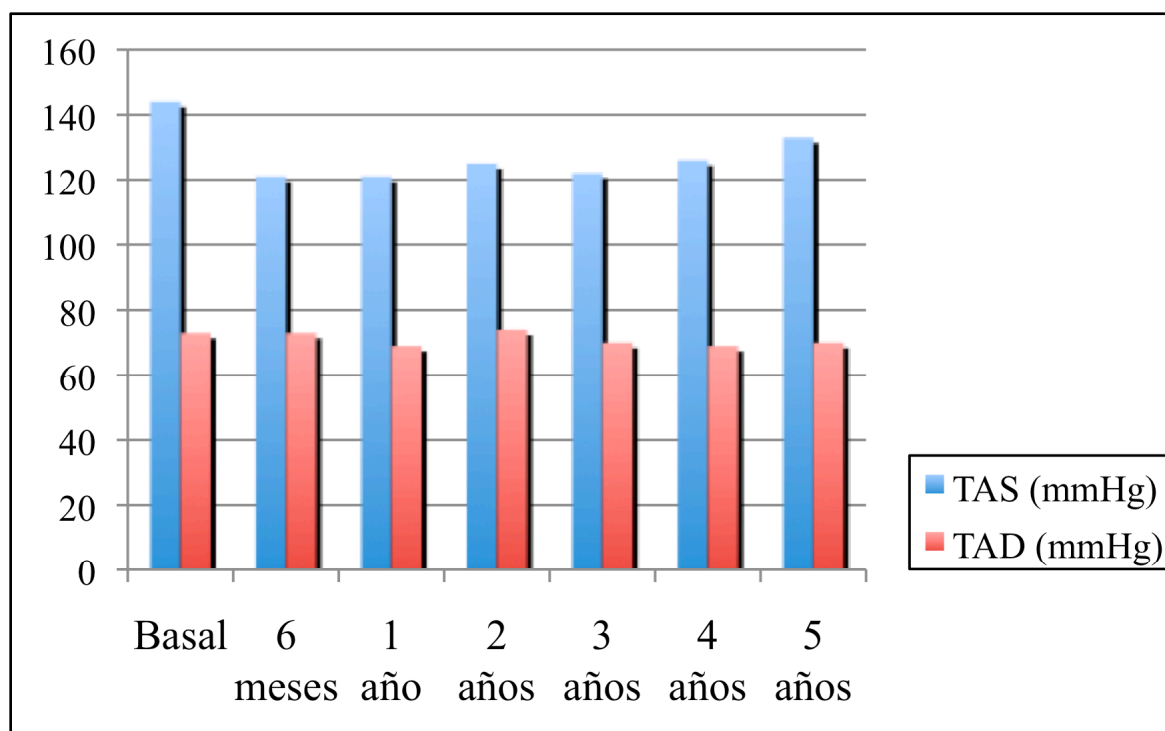


De los 18 pacientes, 7 (38,9%) precisaron tratamiento hipolipemiente previo al trasplante SPK. Tras él, el número de pacientes que precisan tratamiento hipolipemiente, ha ido disminuyendo de forma progresiva, tal y como se aprecia en la tabla siguiente:

TIEMPO DE EVOLUCIÓN	Basal	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
PACIENTES EN TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE	7	4	4	3	0	0	0

## PACIENTES SIN INSULINA: CONTROL DE LA TENSIÓN ARTERIAL

El control de cifras tensionales, tanto sistólicas como diastólicas, de este grupo de pacientes, viene reflejados en el gráfico siguiente, expresándose los resultados en valores según media aritmética:



Inicialmente, de los 18 pacientes de esta muestra, 16 (88,9%) precisaban de fármacos hipotensores. Tras el trasplante, el número de pacientes que precisó tratamiento para la HTA se redujo de forma progresiva tal y como se muestra en la siguiente tabla:

TIEMPO DE EVOLUCIÓN	Basal	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
PACIENTES EN TRATAMIENTO HIPOTENSOR	16	5	4	4	2	2	2

## 2. ESTUDIO COMPARATIVO

Una vez estudiado el estado de la neuropatía diabética previo al trasplante, se compararon dichos resultados con los resultados de la neuropatía a los 3 y 5 años post-trasplante de los mismos pacientes, utilizando para ello un contraste de hipótesis para muestras pareadas. La finalidad del contraste de hipótesis es cotejar:

- Ho: El trasplante no ha sido efectivo en la reducción de la neuropatía diabética medida mediante el índice “x”
- H1: El trasplante ha sido efectivo en la reducción de la neuropatía diabética medida mediante el índice “x”

Con el fin de probar si las hipótesis son ciertas, se comprueba si las medias han crecido o disminuido de acuerdo con lo que se espera del test.

### 2.1. NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR

#### 2.1.1 Sistema nervioso simpático

Para explorar el estado del sistema nervioso simpático, se realizó el cambio posicional de decúbito supino a bipedestación a la vez que se determinaba la tensión arterial, para posteriormente calcular la variación de la TAS al adoptar la bipedestación (ortostatismo). Se realizó el test del ortostatismo antes y 3 y 5 años después de la realización del trasplante SPK.

#### MEDIAS GENERALES

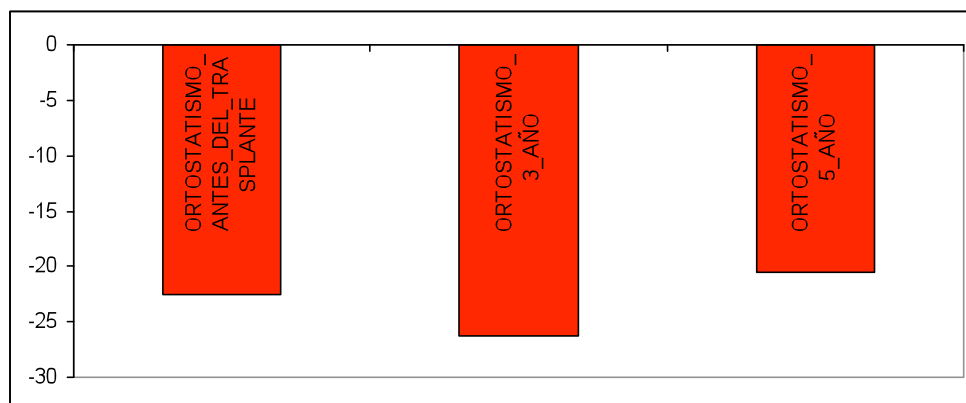
El número de casos a los que se realizó el test del ortostatismo antes del trasplante fue de 30 pacientes, a los 3 años del trasplante se recogieron los datos de 10 pacientes y a los 5 años, de 7 pacientes. No ha sido posible la recogida de datos para todos los pacientes debido a la reciente realización de algunos trasplantes.

La media del descenso de la tensión arterial experimentado al realizar el test del ortostatismo se recoge en la tabla y gráficos siguientes:

### Resúmenes de casos

	ORTOSTATIS MO_ANTES_ DEL_ TRASPLANTE	ORTOSTATIS MO 3 AÑO	ORTOSTATIS MO 5 AÑO
N	30	10	7
Media	-22,533	-26,300	-20,500

Descenso medio de la tensión arterial antes y a los 3 y 5 años del trasplante



La media del descenso de TAS obtenida tras el test del ortostatismo presenta un empeoramiento en el tercer año y una mejoría en el quinto año postrasplante, si bien todos los valores se encuentran en rango prepatológico (entre -11 y -29 mmHg). No obstante, estas son las medias del total de determinaciones. Sería necesario hacer un contraste de hipótesis para muestras pareadas para ver si estas diferencias son estadísticamente significativas

→ Diferencias antes del trasplante y a los 3 años del mismo.

Para determinar si se presentan cambios en el test del ortostatismo realizado antes del trasplante y a los 3 años del mismo, se realizó contraste de hipótesis para muestras pareadas (antes y a los 3 años del trasplante). Del total de casos, se encontraron 8 con información antes del trasplante y a los 3 años del mismo.

### Estadísticos de muestras relacionadas

	Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1 ORTOSTATISMO_ ANTES_DEL_ TRASPLANTE	-31,000	8	23,7306	8,3900
ORTOSTATISMO_3_AÑO	-23,875	8	15,7611	5,5724

### Correlaciones de muestras relacionadas

	N	Correlación	Sig.
Par 1 ORTOSTATISMO_ ANTES_DEL_ TRASPLANTE y ORTOSTATISMO_3_AÑO	8	,712	,047

La media del descenso de la tensión arterial al adoptar la bipedestación (test del ortostatismo) pasa de -31 a -23,9 mmHg, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas (p-valor=0,047, menor que 0,05) entre ambos grupos. Por tanto, se rechaza la hipótesis nula, aceptándose la hipótesis alternativa que apuntaba que la variación de las cifras de TAS al adoptar la bipedestación, sí varía (mejora) a los 3 años del trasplante hacia cifras menores pasando de cifras que están en rango patológico (descenso de la presión arterial >30 mmHg) a cifras en rango limítrofe o prepatológico (entre -11 y - 29 mmHg)

→ Diferencias antes del trasplante y a los 5 años del mismo.

Para determinar si se presentan cambios en el test del ortostatismo realizado antes del trasplante y a los 5 años del mismo, se realizó contraste de hipótesis para muestras pareadas, con idéntica metodología respecto el apartado previo.

### Estadísticos de muestras relacionadas

	Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1 ORTOSTATISMO_ ANTES_DEL_ TRASPLANTE	-45,400	5	22,9303	10,2548
ORTOSTATISMO_5_AÑO	-22,500	5	18,6949	8,3606

### Prueba de muestras relacionadas

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1 ORTOSTATISMO_ ANTES_DEL_ TRASPLANTE - ORTOSTATISMO_5_AÑO	-22,9000	5,6391	2,5219	-29,9019	-15,8981	-9,080	4	,001

La media del descenso de la tensión arterial al adoptar la bipedestación (test del ortostatismo) pasa de -45,4 a -22,5 mmHg, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor=0,001, menor que 0,05) entre ambos grupos. Por tanto, se rechaza la hipótesis nula, aceptándose la hipótesis alternativa que apuntaba que la variación de las cifras de TAS al adoptar la bipedestación, sí varía (mejora) a los 5 años del trasplante hacia cifras menores pasando de cifras que están en rango patológico (descenso de la presión arterial >30 mmHg) a cifras en rango limítrofe o prepatológico (entre -11 y - 29 mmHg) al igual que ocurría con el test del ortostatismo realizado a los 3 años del trasplante.

La media del test del ortostatismo antes del trasplante es diferente en ambos contrastes de hipótesis ya que, al tratarse de muestras pareadas, se contaba con menor número de pacientes a la hora de realizar el test del ortostatismo a los 5 años.

#### AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

Como se había comentado anteriormente, según los datos obtenidos de la variación de la TAS al adoptar la bipedestación, se calculaba si el sistema nervioso simpático estaba afecto o no en cada uno de los pacientes.

Se recogieron los datos de 30 pacientes antes del trasplante y de 10 y 7 pacientes a los 3 y 5 años del trasplante, respectivamente. Las variaciones que se apreciaron en estos pacientes se recogen en la tabla siguiente:

**Resúmenes de casos<sup>a</sup>**

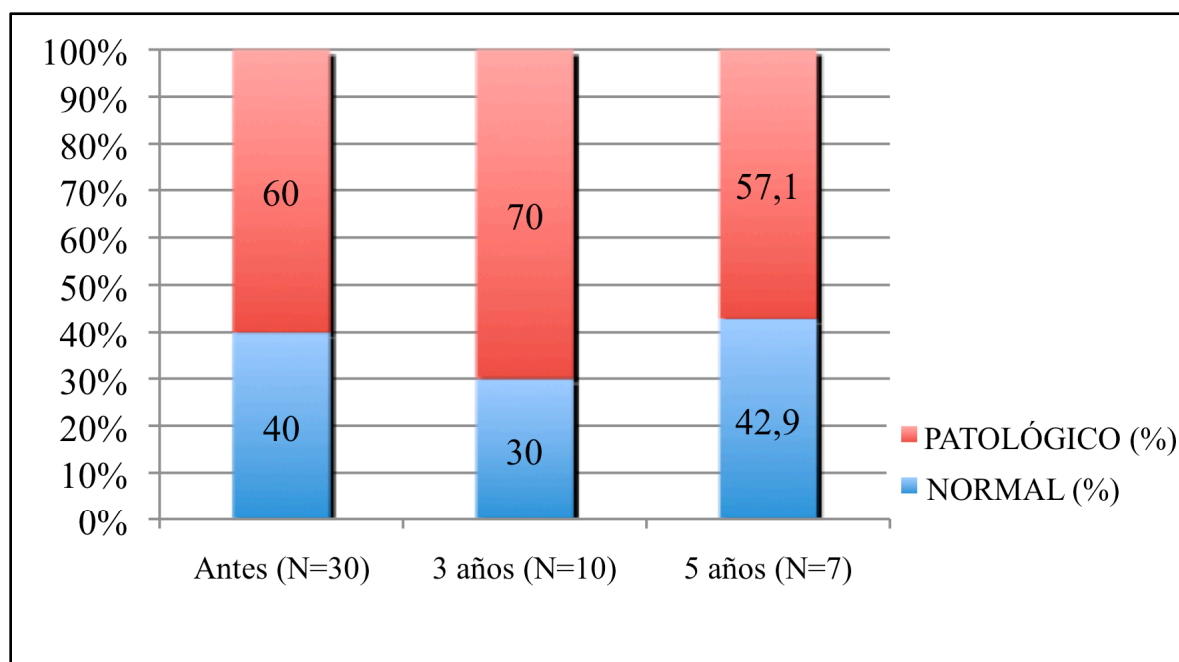
	SISTEMA_NERVIOSO_SIMPÁTICO	SISTEMA_NERVIOSO_SIMPÁTICO_3AÑO	SISTEMA_NERVIOSO_SIMPÁTICO_5AÑO
1	Afectado	.	Afectado
2	Afectado	Afectado	Afectado
3	Normal	.	.
4	Afectado	Afectado	Afectado
5	.	Afectado	Normal
6	Afectado	Normal	Normal
7	.	Afectado	Afectado
8	Afectado	.	.
9	Afectado	Afectado	Normal
10	Afectado	.	.
11	Normal	.	.
12	Normal	Afectado	.
13	Afectado	Afectado	.
14	Afectado	Normal	.
15	Normal	.	.
16	Normal	Normal	.
17	Normal	.	.
18	Afectado	.	.
19	Afectado	.	.
20	Afectado	.	.
21	Normal	.	.
22	Afectado	.	.
23	Afectado	.	.
24	Normal	.	.
25	Normal	.	.
26	Afectado	.	.
27	Normal	.	.
28	Normal	.	.
29	Normal	.	.
30	Afectado	.	.
31	Afectado	.	.
32	Afectado	.	.
Total N	30	10	7

a. Limitado a los primeros 100 casos.

De acuerdo con los datos totales (muestras no pareadas), nos encontramos con que antes del trasplante, un 60% de los pacientes (N=30) presentaba afectación del sistema nervioso simpático (SNS). A los 3 años postrasplante, sólo disponemos los datos de 10 pacientes, de los cuales, un 70% presentan afectación del SNS y a los 5 años del trasplante, el 57,1% presentan afectación del SNS, tal y como se puede apreciar en el gráfico siguiente:



Valoración del sistema nervioso simpático antes y a los 3 y 5 años del trasplante (muestras no pareadas):



Posteriormente para determinar si hay diferencias estadísticamente significativas o no antes del trasplante, y a los 3 y 5 años del mismo, se realizó una prueba Chi-cuadrado para muestras pareadas.

→ Diferencias antes del trasplante y a los 3 años del mismo.

Se realizó la prueba Chi-cuadrado para muestras apareadas, con una n de 8 pacientes. No ha sido posible la recogida de datos para todos los pacientes debido a la reciente realización de algunos trasplantes.

**Tabla de contingencia SISTEMA\_NERVIOSO\_SIMPÁTICO \* SISTEMA\_NERVIOSO\_SIMPÁTICO\_3AÑO**

Recuento

		SISTEMA_NERVIOSO_SIMPÁTICO_3AÑO		Total
		Normal	Afectado	
SISTEMA_NERVIOSO_SIMPÁTICO	Normal	1	1	2
	Afectado	2	4	6
Total		3	5	8

De los 8 casos de los cuales se encontraron datos antes del trasplante y a los 3 años, se apreció una mejoría, ya que antes del trasplante habían 2 casos en los que el SNS no estaba afecto y a los 3 años del trasplante pasaron a ser 3. De los 6 casos iniciales con el SNS afecto, a los 3 años, pasaron a ser 5.

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,178 <sup>b</sup>	1	,673		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,174	1	,676		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,643
Asociación lineal por lineal	,156	1	,693		
N de casos válidos	8				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 4 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,75.

Al realizar la prueba de Chi-cuadrado determinar si estas diferencias eran estadísticamente significativas, se apreció un p-valor  $>0,05$ , por lo que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Por tanto, no se rechaza la hipótesis nula, que concluye que el grado de afectación del SNS no se ve modificado a los 3 años del trasplante. No obstante, si se ampliara la muestra, probablemente se alcanzara la significación estadística.

→ Diferencias antes del trasplante y a los 5 años del mismo.

No se pudo realizar un contraste antes del trasplante y a los 5 años, ya que los datos no cambiaron durante el periodo.

#### Advertencia

No se calculará ninguna medida de asociación para la tabla de contingencia de SISTEMA\_NERVIOSO\_SIMPÁTICO \* SISTEMA\_NERVIOSO\_SIMPATICO\_5AÑO. A menos una variable de cada tabla de 2 vías sobre las que se calculan las medidas de asociación es una constante.

**Tabla de contingencia SISTEMA\_NERVIOSO\_SIMPÁTICO \* SISTEMA\_NERVIOSO\_SIMPÁTICO\_5AÑO**

Recuento

	SISTEMA_NERVIOSO_SIMPÁTICO_5AÑO		Total
	Normal	Afectado	
SISTEMA_NERVIOSO_SIMPÁTICO Afectado	2	3	5
Total	2	3	5

### 2.1.2 Sistema nervioso parasimpático

Para explorar el estado del sistema nervioso parasimpático, se realizaron 3 maniobras: la maniobra de Valsalva, la respiración profunda o "*deep-breathing*" y el cambio posicional de bipedestación a decúbito. A partir de estas maniobras, se calcularon 3 índices: índice de Valsalva, índice espiración/inspiración (o *deep-breathing*) y el índice 30:15. Las 3 maniobras se realizaron antes y 3 y 5 años después de la realización del trasplante SPK.

#### ÍNDICE DE VALSALVA

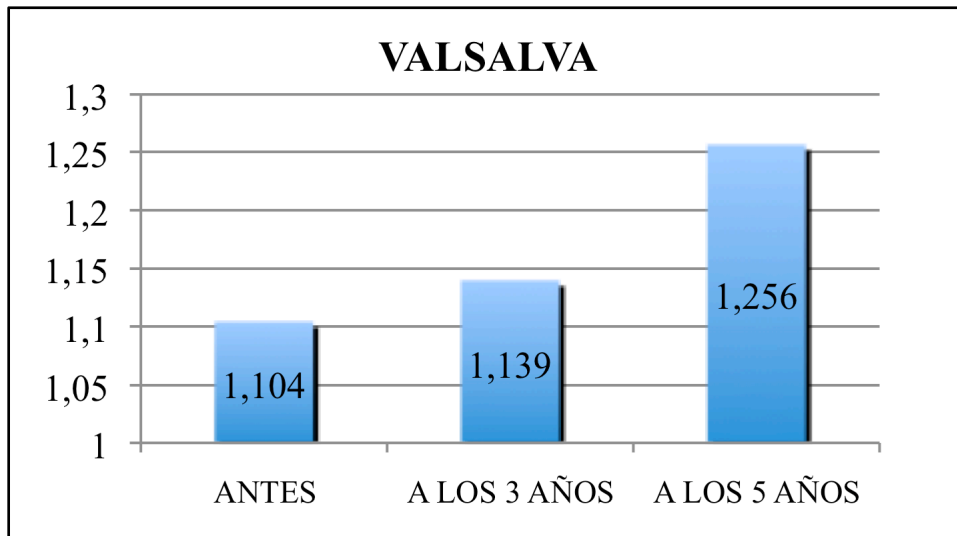
Este índice mide la variabilidad de la frecuencia cardíaca al realizar un esfuerzo (maniobra de Valsalva), de forma que la respuesta normal es que aumente la frecuencia cardíaca durante el esfuerzo y, por tanto, aumente el cociente obtenido como resultado.

El número de casos a los que se realizó la maniobra de Valsalva antes del trasplante fue de 31 pacientes, a los 3 años del trasplante se recogieron los datos de 10 pacientes y a los 5 años, de 8 pacientes. El resto de datos o bien aun no ha dado tiempo a realizar las pruebas ya que los pacientes se trasplantaron hace menos tiempo o bien no se encontraron al realizar la recogida de datos.

La media del resultado obtenido al realizar la maniobra de Valsalva se recoge en la tabla y gráficos siguientes:

### Resúmenes de casos

	MANIOBRA_ DE_ VALSÁLVA_ ANTES_DEL_ TRASPLANTE	MANIOBRA_ DE_ VALSÁLVA_ 3AÑO	MANIOBRA_ DE_ VALSÁLVA_ 5AÑO
N	31	10	8
Media	1,10413	1,13930	1,25613



Se aprecia un aumento progresivo de los resultados del índice de Valsalva en el total de pacientes en los que se realizó la maniobra (muestras no pareadas). Sin embargo, el contraste de hipótesis para muestras pareadas (antes y a los 3 años del trasplante y antes y a los 5 años del trasplante) nos permitirá saber si estas diferencias son estadísticamente significativas.

→ Diferencias antes del trasplante y 3 años después del mismo

Se realizó un contraste de hipótesis para muestras pareadas, con una N de 8 pacientes, ya que del resto de pacientes o bien no había dado tiempo ya que se trasplantaron hace menos tiempo o bien no se pudieron encontrar los datos.

### Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	MANIOBRA_DE_ VALSÁLVA_ ANTES_DEL_ TRASPLANTE	1,10250	8	,073436	,025964
	MANIOBRA_DE_ VALSÁLVA_ 3AÑO	1,16538	8	,092739	,032788

**Prueba de muestras relacionadas**

		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	MANIOBRA_DE_VALSALVA_ANTES_DEL_TRASPLANTE - MANIOBRA_DE_VALSALVA_3AÑO	-.062875	.097665	.034530	-.144525	.018775	-1,821	7	.111

En este caso, a pesar de que la media de los resultados obtenidos variaba aumentado de 1,10 a 1,16, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). Por tanto, no se puede rechazar la hipótesis nula, que afirmaba que el índice de Valsalva no se modificaba a los 3 años del trasplante. No obstante, si se ampliara la muestra, probablemente se alcanzara la significación estadística.

→ Diferencias antes del trasplante y 5 años después del mismo

Se realizó un contraste de hipótesis para muestras pareadas, con una N de 5 pacientes, ya que del resto de pacientes o bien no había dado tiempo ya que se trasplantaron hace menos tiempo o bien no se pudieron encontrar los datos.

**Estadísticos de muestras relacionadas**

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	MANIOBRA_DE_VALSALVA_ANTES_DEL_TRASPLANTE	1,13200	5	.079183	.035412
	MANIOBRA_DE_VALSALVA_5AÑO	1,29760	5	.142251	.063617

**Prueba de muestras relacionadas**

		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	MANIOBRA_DE_VALSALVA_ANTES_DEL_TRASPLANTE - MANIOBRA_DE_VALSALVA_5AÑO	-.165600	.078602	.035152	-.263197	-.068003	-4,711	4	.009

Comparando el test de Valsalva antes y 5 años después del trasplante, se apreció que la media de los resultados pasaba de 1,132 a 1,297, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p\text{-valor} < 0,05$ ), por tanto se rechaza la hipótesis nula, aceptándose la hipótesis alternativa que afirmaba que el índice de Valsalva sí varía a los 5 años del trasplante.

Como conclusión, se puede afirmar que el test de Valsalva mejora progresivamente tras el trasplante, pero no alcanza diferencias estadísticamente significativas hasta una vez alcanzado el 5º año post-trasplante.

### ÍNDICE 30:15

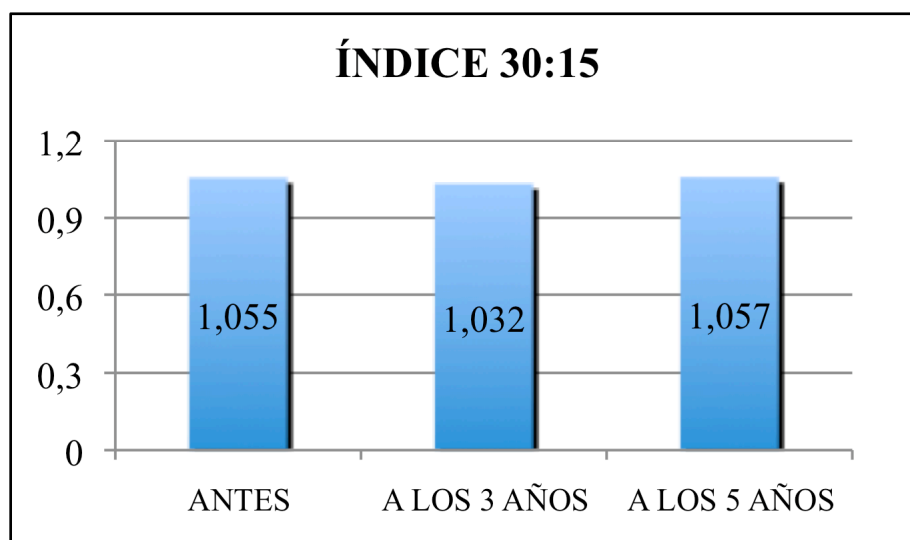
Este índice mide la variabilidad de la frecuencia cardíaca al pasar de la posición de decúbito supino al ortostatismo sin ayuda, de forma que la respuesta normal es que aumente la frecuencia cardíaca durante la bipedestación y, por tanto, aumente el cociente obtenido como resultado.

El número de casos a los que se realizó el índice 30:15 antes del trasplante fue de 31 pacientes, a los 3 años del trasplante se recogieron los datos de 9 pacientes y a los 5 años, de 7 pacientes. El resto de datos o bien aun no ha dado tiempo a realizar las pruebas ya que los pacientes se trasplantaron hace menos tiempo o bien no se encontraron al realizar la recogida de datos.

La media del resultado obtenido al realizar el índice 30:15 se recoge en la tabla y gráficos siguientes:

**Resúmenes de casos**

	INDICE_3015_ANTES_DEL_TRASPLANTE	INDICE_3015_3AÑO	INDICE_3015_5AÑO
N	31	9	7
Media	1,05535	1,03200	1,05757



Se aprecia un aumento progresivo de los resultados del Índice 30:15 en el total de pacientes en los que se realizó el test (muestra no pareadas). Sin embargo, el contraste de hipótesis para muestras pareadas (antes y a los 3 años del trasplante y antes y a los 5 años del trasplante) nos permitirá saber si estas diferencias son estadísticamente significativas.

→ Diferencias antes del trasplante y 3 años después del mismo

Se realizó un contraste de hipótesis para muestras pareadas, con una N de 7 pacientes.

#### Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	INDICE_3015_ANTES_DEL_TRASPLANTE	1,01143	7	,024785	,009368
	INDICE_3015_3AÑO	1,03543	7	,057948	,021902

#### Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	INDICE_3015_ANTES_DEL_TRASPLANTE - INDICE_3015_3AÑO	-,024000	,068267	,025802	-,087136	,039136	-,930	6	,388

En este caso, a pesar de que la media de los resultados obtenidos variaba aumentado de 1,011 a 1,035, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ), no pudiéndose rechazar la hipótesis nula, que afirma que el índice 30:15 no varía a los 3 años del trasplante.

→ Diferencias antes del trasplante y 5 años después del mismo

Se realizó un contraste de hipótesis para muestras pareadas, con una N de 5 pacientes, ya que del resto de pacientes o bien no había dado tiempo ya que se trasplantaron hace menos tiempo o bien no se pudieron encontrar los datos.

#### Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	INDICE_3015_ANTES_DEL_TRASPLANTE	1,03650	4	,093358	,046679
	INDICE_3015_5AÑO	1,09600	4	,176053	,088027

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación tıp.	Error tıp. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	INDICE_3015_ANTES_DEL_TRASPLANTE - INDICE_3015_5AÑO	-,059500	,229157	,114579	-,424140	,305140	-,519	3	,639

Comparando el índice 30:15 antes y 5 años después del trasplante, se apreció que la media de los resultados pasaba de 1,036 a 1,096, si bien no alcanzan una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ). Por ello, no se puede rechazar la hipótesis nula, que afirma que el índice 30:15 no varía a los 3 años del trasplante.

Por tanto, se puede concluir que, a diferencia de lo que ocurría con el test de Valsalva, el índice 30:15 arroja unos resultados a los 3 y a los 5 años del trasplante, mayores que previo al mismo, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas.

### ÍNDICE ESPIRACIÓN/INSPIRACIÓN O RESPIRACIÓN PROFUNDA O *DEEP-BREATHING*

Este índice mide la variabilidad de la frecuencia cardíaca con los ciclos respiratorios (inspiración y espiración), de forma que la respuesta normal es que aumente la frecuencia cardíaca durante la inspiración y disminuya con la espiración y, por tanto, aumente el cociente obtenido como resultado.

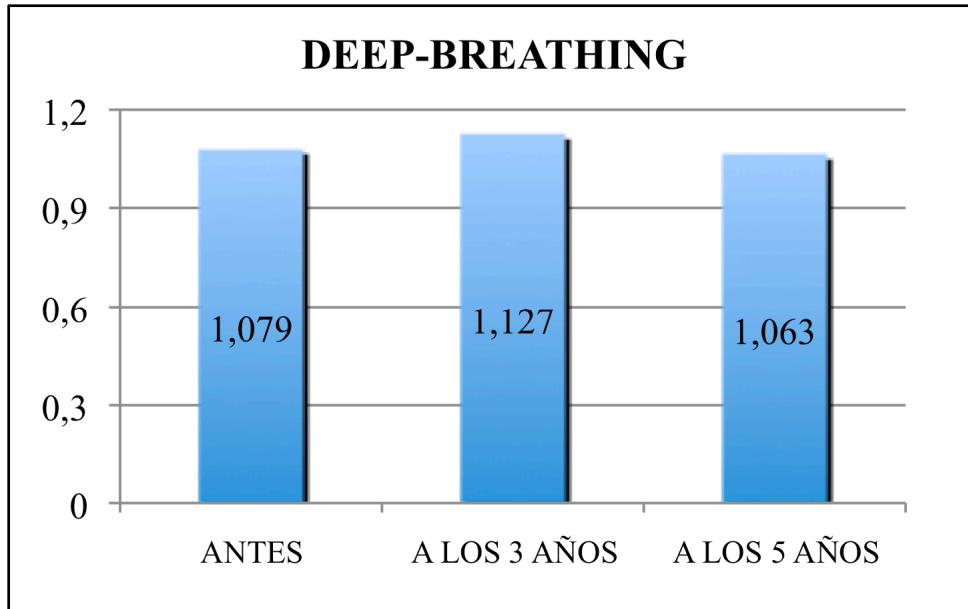
El número de casos a los que se realizó el índice *deep-breathing* antes del trasplante fue de 20 pacientes, a los 3 años del trasplante se recogieron los datos de 9 pacientes y a los 5 años, de 6 pacientes. El resto de datos o bien aun no ha dado tiempo a realizar las pruebas ya que los pacientes se trasplantaron hace menos tiempo o bien no se encontraron al realizar la recogida de datos.

La media del resultado obtenido al realizar el test *deep-breathing* se recoge en la tabla y gráficos siguientes:



### Resúmenes de casos

	DEEPBREAT HING_ ANTES_DEL_ TRASPLANTE	DEEPBREAT HING_3AÑO	DEEPBREAT HING_5AÑO
N	20	9	6
Media	1,07900	1,12778	1,06333



Se aprecia un aumento progresivo de los resultados del test *deep breathing* hasta el tercer año. Posteriormente vuelve a disminuir la media, sin embargo este resultado es para muestras no pareadas.

El contraste de hipótesis para muestras pareadas (antes y a los 3 años del trasplante y antes y a los 5 años del trasplante) permitirá saber si estas diferencias son estadísticamente significativas.

→ Diferencias antes del trasplante y 3 años después del mismo

Se realizó un contraste de hipótesis para muestras pareadas, con una N de 7 pacientes.

### Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	DEEPBREATHING_ ANTES_DEL_ TRASPLANTE	1,06500	2	,035355	,025000
	DEEPBREATHING_3AÑO	1,08000	2	,014142	,010000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	DEEPBREATHING_ ANTES_DEL TRASPLANTE - DEEPBREATHING_3AÑO	-.015000	.021213	.015000	-.205593	.175593	-1,000	1	.500

En este caso, a pesar de que la media de los resultados obtenidos variaba aumentado de 1,065 a 1,080, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ), no pudiéndose rechazar la hipótesis nula que afirmaba que el índice E/I o *deep-breathing* no se modifica a los 3 años del trasplante.

→ Diferencias antes del trasplante y 5 años después del mismo

No se pudo realizar un contraste de hipótesis para muestras pareadas ya que no se encontraron muestras relacionadas entre antes y a los 5 años después del trasplante.

Por tanto, se puede concluir que, al igual que ocurría con el índice 30:15, el test de respiración profunda o *deep-breathing*, presenta unos resultados a los 3 años del trasplante, mayores que previo al mismo, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas. No se ha podido valorar el test al 5º año post-trasplante por falta de muestras pareadas.

#### AFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO

Como se había comentado anteriormente, al realizar las maniobras de Valsalva, de respiración profunda o "deep breathing" y el cambio posicional de decúbito supino a bipedestación, se calculan los índices (de Valsalva, E/I y 30:15), que tras ser analizados por Neurotester<sup>®</sup>, da un resultado de la afectación del sistema nervioso parasimpático (SNP).

Se recogieron los datos de 31 pacientes antes del trasplante y de 10 y 8 pacientes a los 3 y 5 años del trasplante, respectivamente. Las variaciones que se apreciaron en estos pacientes se recogen en la tabla siguiente:

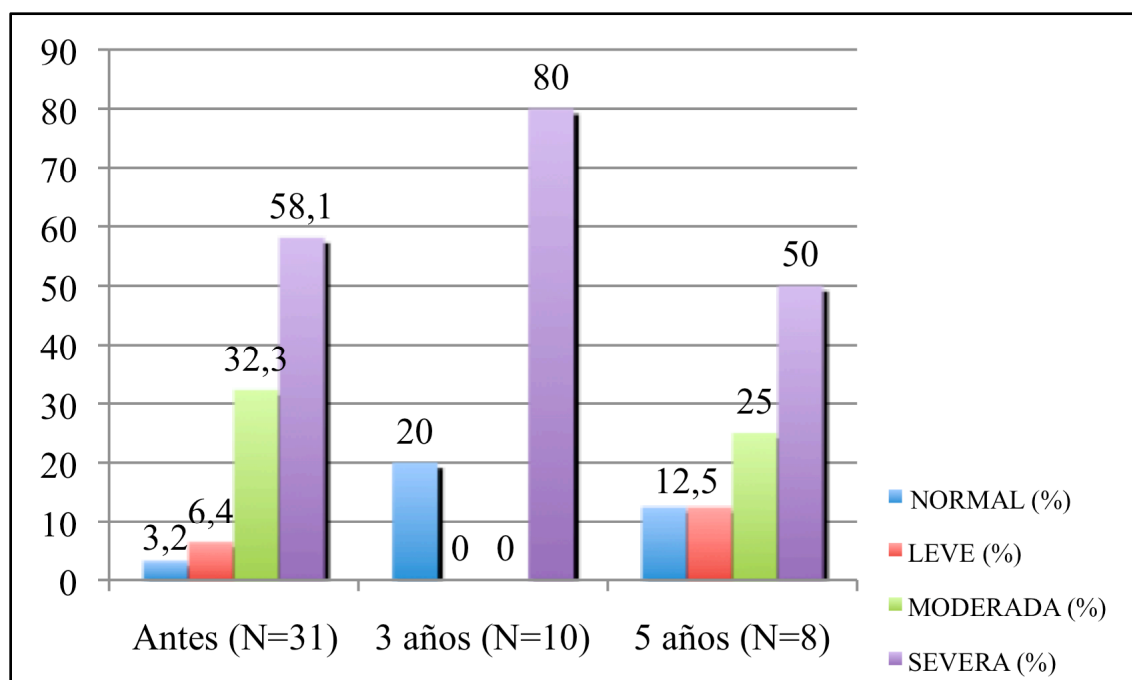
Resúmenes de casos<sup>a</sup>

	SISTEMA_NERVIOSO_PARASIMPATICO	SISTEMA_NERVIOSO_PARASIMPATICO_3AÑO	SISTEMA_NERVIOSO_PARASIMPATICO_5AÑO
1	Afectación leve	.	Afectación severa
2	Afectación severa	Afectación severa	Afectación severa
3	Normal	.	.
4	Afectación moderada	Afectación moderada	Afectación severa
5	.	Afectación severa	Afectación moderada
6	Afectación leve	Afectación moderada	Normal
7	.	.	Afectación severa
8	.	Afectación severa	Afectación moderada
9	Afectación moderada	.	.
10	Afectación severa	Afectación severa	Afectación leve
11	Afectación severa	.	.
12	Afectación moderada	.	.
13	Afectación severa	Afectación severa	.
14	Afectación severa	Afectación severa	.
15	Afectación severa	Afectación severa	.
16	Afectación severa	.	.
17	Afectación severa	Afectación severa	.
18	Afectación moderada	.	.
19	Afectación severa	.	.
20	Afectación severa	.	.
21	Afectación severa	.	.
22	Afectación moderada	.	.
23	Afectación moderada	.	.
24	Afectación severa	.	.
25	Afectación severa	.	.
26	Afectación severa	.	.
27	Afectación moderada	.	.
28	Afectación severa	.	.
29	Afectación moderada	.	.
30	Afectación severa	.	.
31	Afectación moderada	.	.
32	Afectación severa	.	.
33	Afectación severa	.	.
34	Afectación moderada	.	.
Total	N 31	10	8

a. Limitado a los primeros 100 casos.

De acuerdo con los datos totales (muestras no pareadas), se aprecia que antes del trasplante, un 58% de los pacientes (N=31) presentaba afectación severa del SNP, un 32% afectación moderada, un 6% afectación leve y un 3% no presentaba alteración del SNP. A los 3 años postrasplante, sólo disponemos los datos de 10 pacientes, de los cuales, un 80% presentan afectación severa del SNP, no encontrándose alteración alguna en el 20% restante. A los 5 años del trasplante, el 50% presentaba una afectación severa, el 25% afectación moderada, 12,5% afectación leve y el otro 12,5% no presentaba alteración del SNP.

Valoración del sistema nervioso parasimpático antes y a los 3 y 5 años del trasplante (muestras no pareadas):



Posteriormente para determinar si hay diferencias estadísticamente significativas o no antes del trasplante, y a los 3 y 5 años del mismo, se realizó una prueba Chi-cuadrado para muestras pareadas.

→ Diferencias antes del trasplante y a los 3 años del mismo.

Se realizó la prueba Chi-Cuadrado, con una n de 8 pacientes, ya que del resto de pacientes o bien no había dado tiempo ya que el tiempo de evolución era menor o bien no se pudieron encontrar los datos.

**Tabla de contingencia SISTEMA\_NERVIOSO\_PARASIMPATICO \* SISTEMA\_NERVIOSO\_PARASIMPATICO\_3AÑO**

Recuento

		SISTEMA_NERVIOSO_PARASIMPATICO_3AÑO		Total
		Afectación moderada	Afectación severa	
SISTEMA_NERVIOSO_PARASIMPATICO	Afectación leve	1	0	1
	Afectación moderada	1	0	1
	Afectación severa	0	6	6
Total		2	6	8

De los 8 casos de los cuales se encontraron datos antes del trasplante y a los 3 años, se pasó de un caso con afectación leve, 1 caso con afectación moderada y 6 casos con afectación severa a 2 casos con afectación moderada y 6 casos con afectación severa de SNP.

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,000 <sup>a</sup>	2	,018
Razón de verosimilitudes	8,997	2	,011
Asociación lineal por lineal	6,097	1	,014
N de casos válidos	8		

a. 6 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,25.

Al realizar la prueba de Chi-cuadrado para determinar si estas diferencias eran estadísticamente significativas, se apreció un p-valor de 0,018 (menor de 0,05), por lo que estas diferencias sí fueron estadísticamente significativas. Por tanto, se rechaza la hipótesis nula, y se acepta la hipótesis alternativa que apuntaba que el grado de afectación del SNP sí se ve modificado a los 3 años del trasplante.

→ Diferencias antes del trasplante y a los 5 años del mismo.

Se realizó una prueba Chi-cuadrado, con una n de 5 pacientes, ya que del resto de pacientes o bien, no llevaban suficiente tiempo de evolución, o bien no se tuvo acceso a los datos.

**Tabla de contingencia SISTEMA\_NERVIOSO\_PARASIMPATICO \* SISTEMA\_NERVIOSO\_PARASIMPATICO\_5AÑO**

Recuento		SISTEMA_NERVIOSO_PARASIMPATICO_5AÑO			Total
		Normal	Afectación leve	Afectación severa	
SISTEMA_NERVIOSO_PARASIMPATICO	Afectación leve	1	0	1	2
	Afectación moderada	0	0	1	1
	Afectación severa	0	1	1	2
Total		1	1	3	5

De los 5 casos de los cuales se encontraron datos antes del trasplante y a los 5 años, se pasó de 2 casos de afectación leve, 1 de afectación moderada y 2 de afectación severa, se pasó a 1 caso sin afectación del SNP, 1 caso de afectación leve y 3 casos de afectación severa del SNP.

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,333 <sup>a</sup>	4	,504
Razón de verosimilitudes	3,958	4	,412
Asociación lineal por lineal	,125	1	,724
N de casos válidos	5		

a. 9 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,20.

Al realizar la prueba de Chi-cuadrado para ver si estas diferencias eran estadísticamente significativas, se apreció un p-valor >0,05, por lo que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Por tanto, no se puede rechazar la hipótesis nula, que concluye que el grado de afectación del SNP no se ve modificado a los 5 años del trasplante. Es previsible que al ampliar la muestra de pacientes, estas diferencias sí alcanzasen la significación estadística, tal y como se ha demostrado en otras series.

## 2.2. NEUROPATÍA SOMÁTICA

Se exploró mediante neurotensiómetro y diapasón calibrado.

### 1. Neurotensiómetro

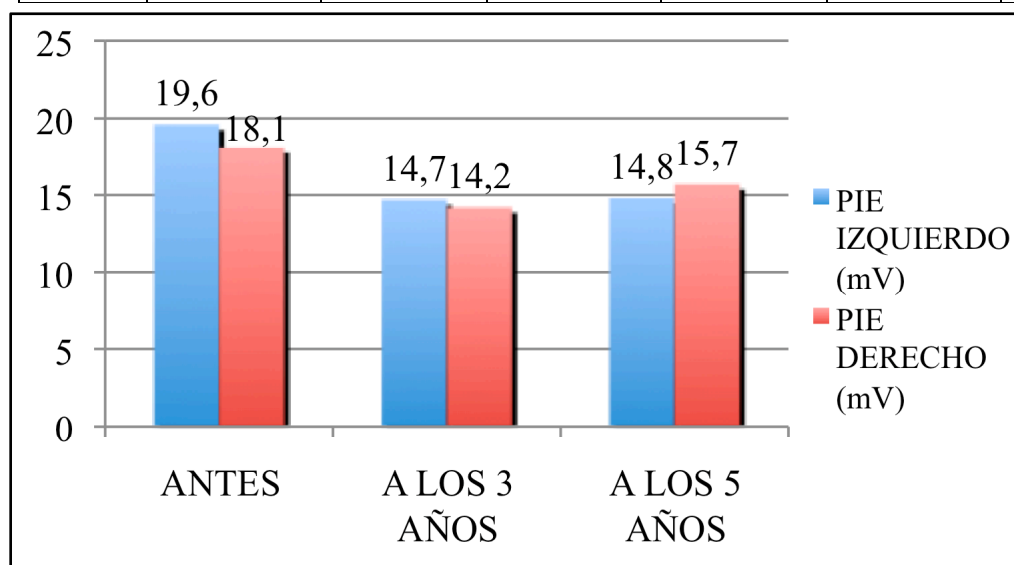
El neurotensiómetro permite explorar la sensibilidad vibratoria mediante su cabezal vibratorio, de forma que se obtiene un umbral de sensibilidad (medido en mV) a partir del cual el paciente empieza a percibir vibración. Por tanto, cuanto más bajo sea el umbral de percepción, mayor sensibilidad.

Esta prueba se realizó en ambos pies, derecho e izquierdo.

Antes del trasplante, el número de casos a los que se realizó a exploración de la sensibilidad vibratoria mediante el neurotensiómetro, fue de 33 pacientes. A los 3 años del trasplante se recogieron los datos de 9 pacientes y a los 5 años, de 8 pacientes. El resto de datos o bien aun no se han realizado las pruebas por no alcanzar el tiempo de evolución o bien, no se tuvo acceso a los datos.

La media del resultado obtenido al realizar el neurotensiómetro en ambos pies, se recoge en la tabla y gráficos siguientes:

	NTM ANTES		NTM A LOS 3 AÑOS		NTM A LOS 5 AÑOS	
	IZQUIERDO	DERECHO	IZQUIERDO	DERECHO	IZQUIERDO	DERECHO
N	32	32	9	9	8	8
Media (mV)	19,613	18,145	14,778	14,222	14,875	15,750



En cuanto a las medias globales que se obtuvieron al explorar la sensibilidad con el neurotensiómetro, se aprecia una disminución inicial, con mantenimiento y discreto aumento a los 5 años. Si bien, se trata de muestras no pareadas.

Se realizó contraste de hipótesis con muestras pareadas para ver si estas diferencias eran o no estadísticamente significativas.

→ Diferencias antes y a los 3 años del trasplante

Se realizó un contraste de hipótesis para muestras pareadas, con una N de 6 pacientes.

Pie izquierdo:

#### Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	NEUROTESIOMETRO_PIE_IZQUIERDO_ANTES	19,738	6	8,7373	3,5670
	NEUROTESIOMETRO_PIE_IZQUIERDO_3AÑO	14,667	6	6,1536	2,5122

#### Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	NEUROTESIOMETRO_PIE_IZQUIERDO_ANTES - NEUROTESIOMETRO_PIE_IZQUIERDO_3AÑO	5,0717	5,0880	2,0772	-,2678	10,4112	2,442	5	,059

Pie derecho

#### Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	NEUROTESIOMETRO_PIE_DERECHO_ANTES	19,915	6	8,4188	3,4370
	NEUROTESIOMETRO_PIE_DERECHO_3AÑO	15,000	6	6,1887	2,5265

#### Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	NEUROTESIOMETRO_PIE_DERECHO_ANTES - NEUROTESIOMETRO_PIE_DERECHO_3AÑO	4,9150	3,3980	1,3872	1,3490	8,4810	3,543	5	,017



En el pie izquierdo, se apreció una disminución del umbral de sensibilidad, pasando de 19,7 a 14,6 mV (ambas dentro del rango de normalidad), si bien, estas diferencias no alcanzaron significación estadística (p-valor=0,059, mayor de 0,05). Puesto que el p-valor obtenido es muy cercano a 0,05 se podría considerar que la prueba es estadísticamente significativa si se admitiese un p-valor <0,1.

Por el contrario, en el pie derecho el umbral de sensibilidad también disminuyó de 19,9 a 15,0mV (ambos valores dentro de la normalidad), pero en este caso las diferencias sí fueron estadísticamente significativas.

→ Diferencias antes y a los 5 años del trasplante

Se realizó un contraste de hipótesis para muestras apareadas, con una N de 6 pacientes.

Pie izquierdo:

**Estadísticos de muestras relacionadas**

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	NEUROTESIOMETRO_PIE_IZQUIERDO_ANTES	18,625	6	11,4987	4,6943
	NEUROTESIOMETRO_PIE_IZQUIERDO_5AÑO	14,833	6	12,5923	5,1408

**Prueba de muestras relacionadas**

		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	NEUROTESIOMETRO_PIE_IZQUIERDO_ANTES - NEUROTESIOMETRO_PIE_IZQUIERDO_5AÑO	3,7917	3,6894	1,5062	-,0802	7,6635	2,517	5	,053

Pie derecho:

**Estadísticos de muestras relacionadas**

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	NEUROTESIOMETRO_PIE_DERECHO_ANTES	19,138	6	12,5329	5,1165
	NEUROTESIOMETRO_PIE_DERECHO_5AÑO	16,333	6	12,7227	5,1940

**Prueba de muestras relacionadas**

		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	NEURÓTESIOMETRO_PIE_DERECHO_ANTÉS - NEURÓTESIOMETRO_PIE_DERECHO_5AÑO	2,8050	3,5127	1,4341	-,8814	6,4914	1,956	5	,108

En ambos pies se aprecia una disminución del valor medio del umbral de sensibilidad tomado antes y 5 años después del trasplante, pasando de un valor de 18,6 a 14,8mV en el pie izquierdo y de 19,1 a 16,3 mV en el pie derecho. No obstante, las diferencias no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los dos pies ( $p > 0,05$ ), si bien el p-valor obtenido al comparar los resultados del pie derecho antes y a los 5 años del trasplante es de 0,108, y por tanto podría ser significativa si se aceptase 0,12 de probabilidad.

Por tanto, podemos concluir que el umbral de sensibilidad vibratoria medido mediante el neurotensiómetro antes del trasplante, presenta valores más elevados que a los 3 y 5 años post-trasplante, si bien, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

## 2. Diapasón calibrado de Rydel-Seiffer

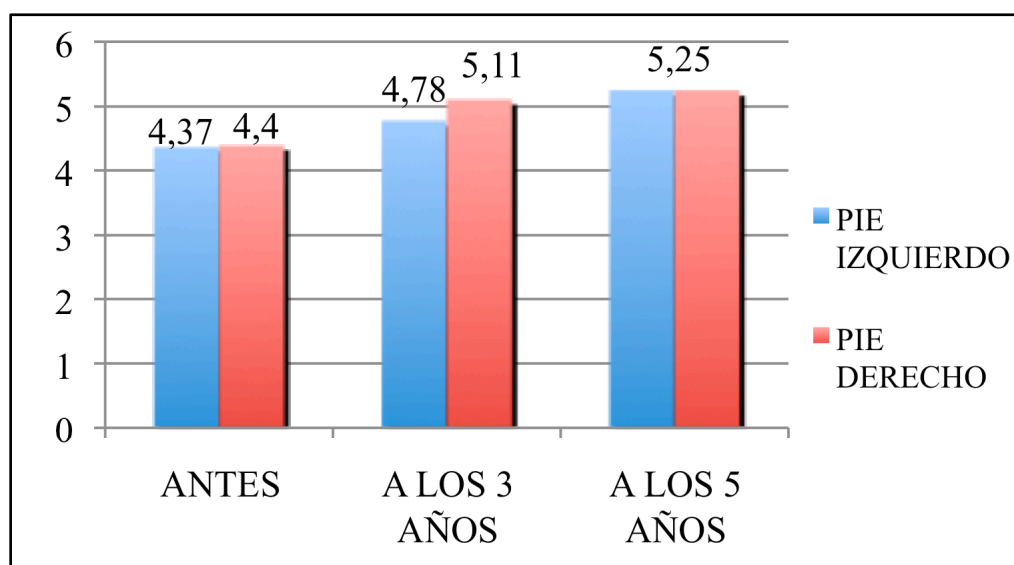
El diapasón calibrado de Rydel-Seiffer permite explorar la sensibilidad vibratoria a través de una escala graduada (desde un valor basal “0” hasta un valor de “8”) que posee en sus extremos, de forma que cuando vibra, permite medir el punto en que el enfermo deja de percibir la sensibilidad vibratoria.

Esta prueba se realizó en ambos pies, derecho e izquierdo.

Antes del trasplante, el número de casos a los que se realizó a exploración de la sensibilidad vibratoria mediante el diapasón calibrado, fue de 35 pacientes. A los 3 años del trasplante se recogieron los datos de 9 pacientes y a los 5 años, de 8 pacientes. El resto de datos, o bien no han alcanzado el tiempo de evolución, o bien no se tuvo acceso a los datos.

La media del resultado obtenido al explorar ambos pies con el diapasón calibrado, se recoge en la tabla y gráficos siguientes:

	DIAPASÓN CALIBRADO ANTES		DIAPASÓN CALIBRADO A LOS 3 AÑOS		DIAPASÓN CALIBRADO A LOS 5 AÑOS	
	IZQUIERDO	DERECHO	IZQUIERDO	DERECHO	IZQUIERDO	DERECHO
N	35	35	9	9	8	8
Media	4,37	4,40	4,78	5,11	5,25	5,25



En cuanto a las medias globales que se obtuvieron al explorar la sensibilidad con el diapasón calibrado, se aprecia un aumento progresivo de los valores medios en ambos pies desde antes del trasplante hasta los 3 y 5 años post-trasplante, pasando de valores patológicos ( $<5$ ), a valores limítrofes o prepatológicos ( $>5$ ). Si bien, se trata de muestras no pareadas.

Se realizó contraste de hipótesis con muestras pareadas para determinar estas diferencias eran o no estadísticamente significativas.

→ Diferencias antes y a los 3 años del trasplante

Se realizó un contraste de hipótesis para muestras pareadas, con una N de 8 pacientes.

Pie izquierdo:

**Estadísticos de muestras relacionadas**

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	DIAPASON_EN_PIE_IZQUIERDO_ANTES	4,38	8	2,066	,730
	DIAPASON_EN_PIE_IZQUIERDO_3AÑO	5,13	8	2,295	,811

**Prueba de muestras relacionadas**

		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	DIAPASON_EN_PIE_IZQUIERDO_ANTES - DIAPASON_EN_PIE_IZQUIERDO_3AÑO	-.750	1,488	,526	-1,994	,494	-1,426	7	,197

Pie derecho:

**Estadísticos de muestras relacionadas**

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	DIAPASON_EN_PIE_DERECHO_ANTES	4,38	8	2,446	,865
	DIAPASON_EN_PIE_DERECHO_3AÑO	5,25	8	1,982	,701

**Prueba de muestras relacionadas**

		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	DIAPASON_EN_PIE_DERECHO_ANTES - DIAPASON_EN_PIE_DERECHO_3AÑO	-.875	2,031	,718	-2,573	,823	-1,219	7	,262

En ambos pies se aprecia un aumento del valor medio del umbral de sensibilidad tomado antes y 3 años después del trasplante, pasando de un valor de 4,4 a 5,1 en el pie izquierdo y de 4,4 a 5,2 en el pie derecho. A pesar de que se pasa de unos valores patológicos a unos *borderline* o pre-patológicos, las diferencias no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los dos pies ( $p > 0,05$ ). Por ello, no se puede rechazar la hipótesis nula, que afirmaba que los valores obtenidos con el diapason calibrado no varían a los 3 años del trasplante.

→ Diferencias antes y a los 5 años del trasplante

Se realizó un contraste de hipótesis para muestras apareadas, con una N de 7 pacientes.

Pie izquierdo:

**Estadísticos de muestras relacionadas**

	Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1 DIAPASON_EN_PIE_IZQUIERDO_ANTES	5,29	7	2,498	,944
DIAPASON_EN_PIE_IZQUIERDO_5AÑO	5,43	7	2,440	,922

**Prueba de muestras relacionadas**

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1 DIAPASON_EN_PIE_IZQUIERDO_ANTES - DIAPASON_EN_PIE_IZQUIERDO_5AÑO	-,143	,378	,143	-,492	,207	-1,000	6	,356

Pie derecho:

**Estadísticos de muestras relacionadas**

	Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1 DIAPASON_EN_PIE_DERECHO_ANTES	4,43	7	3,359	1,270
DIAPASON_EN_PIE_IZQUIERDO_5AÑO	5,43	7	2,440	,922

**Prueba de muestras relacionadas**

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1 DIAPASON_EN_PIE_DERECHO_ANTES - DIAPASON_EN_PIE_IZQUIERDO_5AÑO	-1,000	1,732	,655	-2,602	,602	-1,528	6	,177

En ambos pies se aprecia un aumento del valor medio del umbral de sensibilidad tomado antes y 5 años después del trasplante, pasando de un valor de 5,3 a 5,4 en el pie izquierdo y de 4,4 a 5,4 en el pie derecho. A pesar de que se pasa de unos valores patológicos a unos *borderline* o pre-patológicos, las diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas en ninguno de los dos pies ( $p > 0,05$ ). Por ello, no se puede

rechazar la hipótesis nula, que afirmaba que los valores obtenidos con el diapasón calibrado no varían a los 5 años del trasplante.

Por tanto, se puede concluir que si se explora la sensibilidad vibratoria con el diapasón calibrado de Rydel-Seiffer antes del trasplante, el umbral de sensibilidad es menor que el presentado a los 3 y 5 años post-trasplante, si bien, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

## **V. DISCUSIÓN**

### **1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**

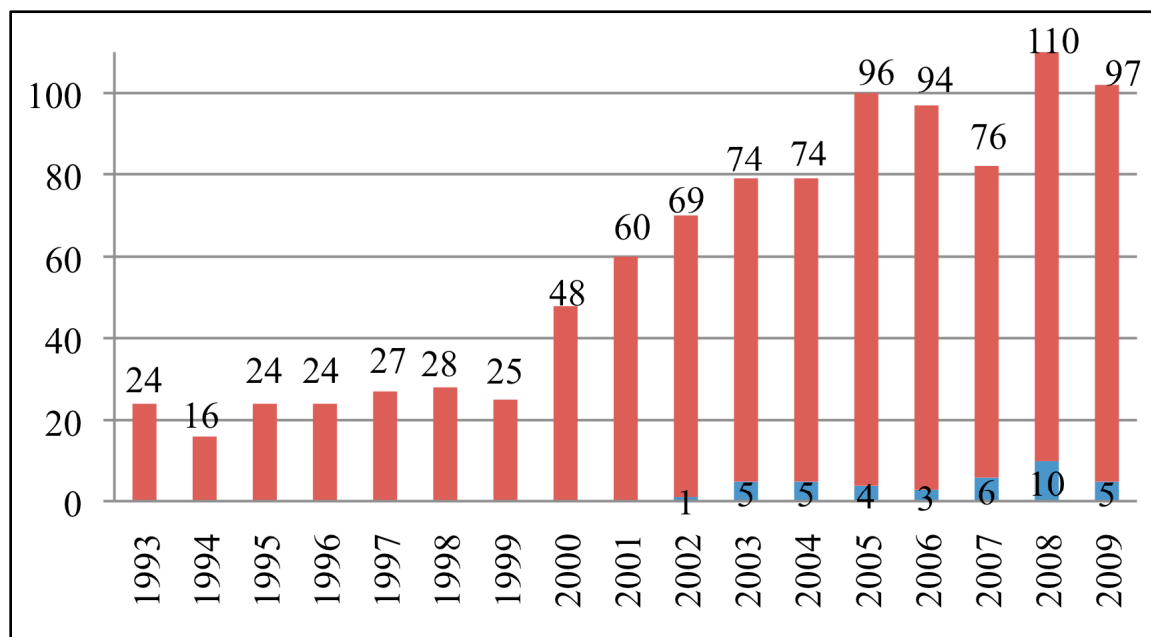
La diabetes mellitus es una enfermedad crónica con elevada prevalencia e importante tendencia al crecimiento. Según los datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), en nuestro país, la prevalencia estimada de diabetes mellitus en 2010 es del 8,7% de la población y el número de nuevos casos de diabetes mellitus tipo 1 se encuentra entre 5 y 8 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año [14]. En la Comunidad Valenciana, la DM tipo 1 tiene una prevalencia aproximada del 0.2% y una incidencia 10-12 casos por cada 100.000 habitantes [15].

La DM mal controlada de forma crónica conlleva la aparición de complicaciones macro y microvasculares, de forma que la DM es la principal causa de ceguera adquirida, insuficiencia renal y amputación no traumática de miembros inferiores. Además la DM es la responsable del 8,4% de todas las muertes que se producen en nuestro país [14].

La insulinoterapia intensiva y la educación diabetológica son pilares fundamentales en el manejo de la DM encaminados a evitar la aparición de complicaciones crónicas, mejorando así la calidad de vida del paciente. No obstante, una vez aparecidas estas complicaciones, la calidad de vida del paciente se ve disminuida: programas de diálisis, fotocoagulación con láser o aparición de úlceras en miembros inferiores. Son escasos los tratamientos que logran recuperar parcialmente esta calidad de vida, haciendo que mejore, a la vez, la gravedad de las complicaciones derivadas de la DM.

El trasplante simultáneo páncreas-riñón (SPK) es una opción terapéutica válida en pacientes que son candidatos a trasplante renal por nefropatía diabética terminal. Según la Organización Nacional de Trasplante (ONT), el número de trasplantes SPK en nuestro país, ha ido aumentando de forma progresiva en los últimos años, especialmente a partir del año 2000 (gráfico 1) [16]. Del mismo modo, desde que se realizó el primer trasplante SPK en la Comunidad Valenciana en el año 2002, ha habido un aumento progresivo en la realización de este tipo de trasplantes.

GRÁFICO 1: EVOLUTIVO DEL TRASPLANTE SIMULTÁNEO DE PÁNCREAS-RIÑÓN EN ESPAÑA Y EN LA COMUNIDAD VALENCIANA (Fuente: ONT)



De los 690 trasplantes SPK realizados en España desde 2002 (año en que la Comunidad Valenciana inició la realización de dichos trasplantes), la Comunidad Valenciana ha realizado el 5,6% (39 trasplantes), siendo la sexta comunidad autónoma en trasplante SPK tras Cataluña, Madrid, Andalucía, Galicia y Canarias [16].

Los datos que se han recogido para realizar este trabajo son los datos de todos los pacientes que han sido sometidos a trasplante SPK en la Comunidad Valenciana desde su inicio hasta marzo de 2010. En la ONT los datos recogidos comprenden hasta 2009, con un total de 39 pacientes, a los que hay que añadir 2 pacientes trasplantados entre enero y marzo de 2010, con un total de 41 pacientes que presenta el estudio.



## 2. GRADO DE CONTROL METABÓLICO PREVIO AL TRASPLANTE SPK

Para el tratamiento integral del paciente diabético es imprescindible la estratificación del riesgo teniendo en cuenta entidades nosológicas que coexisten con la diabetes mellitus. Según las recomendaciones, dado el mayor riesgo cardiovascular que tienen los pacientes diabéticos, se recomienda un estricto control de diversas de estas entidades que son potenciales factores de riesgo cardiovascular incluido el control glucémico. En el último consenso de la ADA 2010 [17], las recomendaciones generales son:

- Hemoglobina glicada < 7%
- Tensión arterial sistólica < 130 mmHg y tensión arterial diastólica < 80 mmHg.
- LDL colesterol < 100 mg/dL
- Triglicéridos < 150 mg/dL
- HDL > 40 mg/dL en hombres y mayor de 50 mg/dL en mujeres

En cuanto a los diabéticos recogidos en la presente muestra se estudiaron estas cinco variables para ver el grado de control metabólico que tenían al ingreso, junto con variables como el péptido C, valores de colesterol total, IMC y tabaquismo.

En cuanto al control glucémico previo al trasplante SPK, la hemoglobina glicada media que presentaban era de 7,8% y el péptido C utilizado para valoración de la reserva pancreática fue de 0,36 ng/mL. En muchos casos, el péptido C basal había sido determinado en el Hospital de procedencia del paciente. En algunos laboratorios, se establece como límite inferior para detectar el péptido C, 0,5ng/mL. Por ello, la mayoría de los resultados obtenidos, eran de un péptido C de 0,5ng/mL. A los pacientes con péptido C menor de 0,5ng/mL se les había extraído analítica en nuestro Hospital.

Además, previo al trasplante, el número de unidades de insulina diarias requeridas por los pacientes era de 35,7 UI/día, requiriendo entre 2 y 5 administraciones diarias de insulina, (el 74% de los pacientes precisaba entre 3 y 4 pinchazos diarios).

A pesar de ello, el control glucémico de los pacientes se alejaba mucho del considerado como ideal.

Aparte del control glucémico, el paciente diabético debe llevar un estricto control de otros factores tales como la dislipemia.

En cuanto a los resultados de la dislipemia en los pacientes DM del presente estudio, llama la atención el hecho de que los niveles de colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos se encontraban en su mayoría en niveles bastante aceptables. Los niveles medios de colesterol total se encontraban en 169,2mg/dL. Los niveles medios de LDL-colesterol se encontraban por debajo de 100 mg/dL (90,0mg/dL), sin embargo, en la mayoría, según las últimas recomendaciones deberían encontrarse por debajo de 70 mg/dL. Los niveles medios de HDL-colesterol se encontraban por encima de 50mg/dL (50,6mg/dL) y los de triglicéridos rondaban los niveles recomendados encontrándose la media en 136 mg/dL.

Este control de la dislipemia se explica, en parte, por el hecho de que aproximadamente la mitad de los pacientes (48,8%) se encontraba en tratamiento hipolipemiente con un único fármaco. La otra mitad (48,8%) no llevaba tratamiento hipolipemiente y tan sólo un pequeño porcentaje (2,4%) precisó de 2 fármacos hipolipemiantes (asociación de estatina más fibrato).

Por otra parte la tensión arterial media se encontraba en niveles superiores a los recomendados por la ADA, especialmente la TAS (con valores medios en consulta de 138 mmHg), a pesar de encontrarse más del 85% de los pacientes en tratamiento antihipertensivo para el control de la misma.

Otros factores de riesgo a tener en cuenta en los pacientes diabéticos son el tabaquismo y la obesidad. En nuestra muestra eran fumadores activos el 17% de los pacientes y la mayoría de los pacientes se encontraba en normopeso (60,5%).

Por tanto, a pesar de que el control de los niveles lipídicos fuese aceptable, los pacientes presentaban regular control glucémico y otros de los factores de riesgo asociados a la DM, tales como la HTA o el tabaquismo no se encontraban adecuadamente controlados en nuestra muestra.

### **3. COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES MELLITUS PREVIO AL TRASPLANTE SPK**

Diversos estudios han puesto de manifiesto que, cuanto mayor es el tiempo de evolución de la DM mal controlada, mayor son las complicaciones que pueden aparecer. Otros correlacionan los niveles de glucemia en ayunas  $\geq 100\text{mg/dL}$  con la aparición de complicaciones macrovasculares y valores de glucemia en ayunas  $\geq 126\text{mg/dL}$ , con la aparición de complicaciones microvasculares. Según la ADA, niveles mantenidos de glucemia en torno a  $126\text{mg/dL}$ , se traducen en una HbA<sub>1C</sub> media de 6% [17].

En la muestra estudiada, el tiempo medio de evolución de la DM tipo 1 fue de 25 años y, tal y como se ha expuesto en el apartado anterior, el control glucémico no era el óptimo (según recomendaciones de la ADA), ya que la HbA<sub>1C</sub> media era de 7,8%. Por tanto sería esperable encontrar en este grupo de pacientes, complicaciones macro y microvasculares derivadas de la DM.

Además no hay que olvidar que, de acuerdo con los criterios de inclusión, los pacientes que son sometidos a trasplante SPK presentan nefropatía diabética terminal que requirieron programas de diálisis previo al trasplante. Los mecanismos patogénicos que llevan a la nefropatía diabética, son los mismos que son capaces de producir retinopatía y neuropatía diabética. Por tanto, sería esperable encontrar en estos pacientes retinopatía y neuropatía diabética.

La retinopatía diabética es la primera causa de ceguera en menores de 65 años y la tercera en la población general. Los pacientes con DM tipo 1 presentan complicaciones oculares más frecuentes y graves que los pacientes con DM tipo 2. En los DM tipo 1 es infrecuente la aparición de retinopatía diabética antes de los 5 años del diagnóstico de la DM, pero después de 15 años, un 80% la presenta, siendo en el 25% de los casos una retinopatía diabética proliferativa.

En nuestra muestra, el tiempo medio de evolución de la DM era de 25 años, quizá por ello, tras realizar una retinografía a todos los pacientes de la muestra se apreció que más del 80% de la muestra presentaban retinopatía diabética fotocoagulada en ambos ojos y tan sólo en un caso (2,40%) se presentó ceguera en ambos ojos y tan sólo en un caso (2,40%) no se apreciaron signos de retinopatía diabética. Probablemente en éste último paciente, la causa de la nefropatía terminal no fuese la DM, ya que, como se ha

comentado previamente, los mecanismo patogénicos son los mismos para ambas entidades.

En cuanto a la neuropatía diabética, también es una de las complicaciones crónicas de la DM más frecuentes, si bien, suele aparecer de forma subclínica en la mayoría de los pacientes y se relaciona directamente con el grado de control metabólico, con la edad del sujeto y con los años de evolución de la DM, de tal forma que a los 25 años de evolución aproximadamente un 50% de diabéticos padecen neuropatía diabética a la exploración.

Se midió la neuropatía autonómica y la somática.

En cuanto a la neuropatía autonómica cardiovascular se apreció, previo al trasplante SPK, una afectación del sistema nervioso simpático en el 60% de los pacientes y una afectación del sistema nervioso parasimpático en el 96,8% de los pacientes (siendo en el 58,1% una afectación severa).

La neuropatía autonómica genitourinaria se exploró mediante estudio urodinámico y mediante cistouretrografía miccional selectiva (CUMS), que fue normal en 31 pacientes (91,2% de los casos). No obstante, este dato está sesgado puesto que un paciente diabético que presentase una vejiga neurógena o tuviera un importante reflujo vesico-ureteral, no podría ser candidato a trasplante SPK por el riesgo que conllevaría para el injerto renal. Por tanto, sólo fueron admitidos para trasplante SPK aquellos que no presentaran reflujo vesico-ureteral o en el caso de que lo tuvieran, que fuese leve.

La neuropatía somática, medida mediante neurotensiómetro y diapasón calibrado también estaba afecta pero con menor severidad que la neuropatía autonómica, puesto que el porcentaje de casos dentro de la normalidad era mayor.

Estos resultados van acorde con lo esperable teniendo en cuenta que estos pacientes también presentaban otras complicaciones microvasculares de la DM en estadio avanzado.

Además de la complicaciones microvasculares, se estudió la presencia de complicaciones macrovasculares en los pacientes candidatos a trasplante.

- Enfermedad coronaria: la exploración encaminada a la búsqueda de enfermedad coronaria en el paciente candidato a trasplante SPK, se encuentra muy bien sistematizada en el protocolo pre-trasplante (ver “Algoritmo de valoración de la cardiopatía isquémica” dentro del ANEXO 3). Aplicando

dicho algoritmo, se descartó la presencia de enfermedad coronaria, bien mediante test de esfuerzo o bien mediante coronariografía.

- Enfermedad cerebro-vascular: Tan sólo un paciente (0,41%) presentaba antecedentes de accidente cerebro-vascular previo al trasplante. Fue valorado por el Servicio de Neurología y comentado en sesión conjunta con demás especialidades involucradas en el trasplante SPK, valorándose riesgo/beneficio del trasplante y siendo finalmente aceptado como candidato a trasplante SPK.
- Enfermedad arterial periférica: fue valorada mediante la realización de RMN vascular y medición del ITB. Ambas pruebas fueron normales en más de 65% de los pacientes.

Por tanto, nos encontramos con que las complicaciones macrovasculares en esta muestra de pacientes no eran muy prevalentes. No obstante, es importante señalar que, de acuerdo con el protocolo de trasplante SPK, un paciente con complicaciones macrovasculares derivadas de su DM presenta mayor riesgo quirúrgico que beneficio esperable del trasplante y por ello, todo paciente con presencia de macroangiopatía diabética **no** era admitido como candidato a trasplante SPK. Por ello, en la muestra seleccionada (pacientes ya trasplantados), previo a la realización del trasplante la prevalencia de este tipo de complicaciones era escasa.

Como conclusión podemos decir que los pacientes de nuestra muestra, previo al trasplante SPK presentaban complicaciones microvasculares derivadas de su DM en estadio muy avanzado, a diferencia de las complicaciones macrovasculares, que eran manifiestas en menor grado y cuando estaban presentes en estadios avanzados, los pacientes eran excluidos del protocolo pre-trasplante.

#### **4. RESULTADOS Y COMPLICACIONES DERIVADAS DEL TRASPLANTE SPK**

El trasplante renal es considerado el tratamiento de elección para pacientes que sufren insuficiencia renal. En pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia renal terminal, las opciones de trasplante son el de riñón y páncreas o bien el de riñón aislado. La elección de un trasplante u otro dependerá de la edad y tipo de diabetes del paciente, aunque se deberá individualizar en cada caso [19].

El trasplante de riñón aislado comporta una notable mejoría de la calidad de vida del receptor, pero no influye sobre el control metabólico ni impide las complicaciones crónicas asociadas a la diabetes. El trasplante SPK es un procedimiento más complejo, con mayor riesgo quirúrgico y mayor morbilidad en el periodo postrasplante. Sin embargo, conlleva algunos beneficios: se alcanza la independencia de la insulina, se evita la recidiva de la nefropatía diabética sobre el riñón trasplantado, se consigue estabilizar o mejorar las complicaciones secundarias y se mejora el control de los factores de riesgo cardiovascular, con la consiguiente disminución de la morbimortalidad a largo plazo [19].

Aunque el trasplante SPK fue inicialmente muy cuestionado, los resultados obtenidos en la actualidad son muy satisfactorios. Según datos obtenidos del registro americano de trasplantes (OPTN/SRTR Annual Report de 2009), en el trasplante SPK la supervivencia del paciente, del injerto renal y del injerto pancreático es del 96, 92,5 y 85% al año del trasplante, y del 87, 78,6 y 73% a los 5 años del trasplante, respectivamente [20].

En nuestro hospital, la actividad en trasplante de páncreas se inició en septiembre de 2002, es decir, hace ocho años, realizándose desde entonces, un total de 41 trasplantes.

Tras el trasplante SPK, de los 41 pacientes iniciales, 5 fueron éxitos y se realizaron 7 explantes de páncreas. Por tanto, la supervivencia global de los pacientes sometidos a trasplante SPK entre septiembre de 2002 y marzo de 2010 es del 87,80% y la supervivencia del injerto pancreático fue del 82,9%. Sin embargo, al dividir a los pacientes en 2 grupos, los trasplantados SPK entre septiembre de 2002 y diciembre de 2005, y los trasplantados SPK entre enero de 2006 y marzo de 2010, la supervivencia varía, siendo del 66,66% para el primer grupo, y del 100% para el segundo grupo.

Algo similar ocurría con los explantes pancreáticos. Se realizaron 4 explantes

entre los pacientes trasplantados entre septiembre de 2002 y diciembre de 2005 (supervivencia del injerto del 73,33%), mientras que se realizaron 2 explantes entre los pacientes trasplantados entre enero de 2006 y marzo de 2010 (supervivencia del injerto es del 92,31%). La supervivencia del injerto renal no fue valorada en dicho estudio, puesto que se trata de un estudio preliminar.

Esta diferencia de supervivencia del paciente y del injerto pancreático de un primer período de tiempo (septiembre de 2002 hasta diciembre de 2005) con respecto a un segundo período de tiempo (enero de 2006 y marzo de 2010), es atribuible a que el trasplante SPK es un proceso médico-quirúrgico complejo, y como tal, es necesario un período de aprendizaje para obtener mejores resultados.

Por tanto, los datos obtenidos en nuestro Hospital en el último período de tiempo (entre enero de 2006 y marzo de 2010) son comparables en cuanto a supervivencia del paciente y del injerto pancreático, con los del registro americano de trasplante (OPTN/SRTR).

En cuanto a la presencia de otras complicaciones quirúrgicas como la trombosis venosa, hay que indicar que la incidencia de trombosis venosa en nuestra serie es del 7,32% (3 casos), en ninguno de los cuales fue necesario realizar trasplantectomía (si bien, uno de los pacientes falleció 4 años después del trasplante por causas ajenas a la trombosis venosa). Nuestra incidencia de trombosis vascular es inferior a lo publicado por las grandes series; el grupo de Barcelona publica una tasa de trombosis venosas de 17,8%, (aunque sólo requirió trasplantectomía por esta causa el 7,14%); en el grupo de Memphis la incidencia es del 14,45% y en el Minneapolis, del 27%.

Existen varias hipótesis que tratan de justificar la formación de estas trombosis venosas [21]:

- Wullstein et al han puesto de manifiesto cómo los factores procoagulantes que están presentes tanto por el tipo de paciente, y los asociados a la cirugía (reperfusión de injerto pancreático y posible formación de microtrombos en la microcirculación del injerto) predisponen a la aparición de trombosis vascular, y la trombosis venosa es la principal causa de pérdida de injerto de causa no inmunógena.
- Benz et al barajan, además, la alta resistencia vascular de un páncreas trasplantado al que se le ha privado de su salida natural (es decir el bazo), además del estado de hipercoagulabilidad tras la reperfusión del injerto.

- El grupo de Minneapolis muestra cómo el uso de anticoagulación profiláctica disminuye el riesgo de trombosis vascular, y muestra que la incidencia de esta complicación fue del 4% mediante anticoagulación profiláctica y del 10,8% sin anticoagulación.
- Otra causa que puede aumentar el riesgo de trombosis vascular es el uso de anticalcineurínicos (tacrólimus y/o ciclosporina), ya que ambos producen vasoconstricción y lesión del endotelio. En este aspecto, todos los pacientes trasplantados de nuestra serie, recibieron inmunosupresión con tacrólimus, micofenolato y esteroides, lo cual pudiera haber favorecido la aparición de trombosis venosa.

La mejora en la selección del donante y del receptor, así como un mayor refinamiento de la técnica quirúrgica y el no utilizar la técnica de drenaje venoso portal, son medidas que permiten disminuir el riesgo de trombosis vascular.

En nuestros enfermos hubo un 9,8% (4 casos) de fistulas intraabdominales: 2 fistulas entero-pancreáticas, una fistula iliaco-mesentérica y otra fistula urinaria, requiriendo, en los 3 primeros casos, explante del injerto pancreático.

La incidencia de fistulas duodenales y colecciones intraabdominales varía en torno al 8 y al 18%, lo que coincide con nuestra experiencia (9,3%)[21].

A pesar de las complicaciones que pueden surgir en la realización de un acto quirúrgico tan complejo como es el trasplante SPK, también son numerosos los beneficios alcanzados, entre ellos los relacionados con el control glucémico.

De los 41 pacientes iniciales tras realizarse el trasplante, y descartando los pacientes que fueron éxitus y aquellos a los que se les practicó una trasplantectomía pancreática, quedaron 30 pacientes. De estos 30 pacientes, tras el trasplante SPK 18 de ellos (60%) no llevan tratamiento insulínico y 12 (40%) precisan de insulina. De los 12 pacientes que precisan insulina, 10 pacientes (83,3%) precisan menos de 20UI de insulina al día y de ellos 4, han sido trasplantados en el último año y por tanto, la dosis de insulina que se administran es una dosis de insulina basal, que se administra de forma protocolizada durante el primer año para proteger a la célula beta del estrés de la cirugía y de la corticoterapia (empleada a dosis mayores en el primer año post-trasplante).

En los pacientes que no precisaron insulina tras 1 año del trasplante, la HbA<sub>1C</sub> se



vió reducida desde una cifra basal de 7,7% a 5,2% y 5,6% al primer y tercer año postrasplante respectivamente.

También se apreció, como evidencia de un buen funcionamiento del injerto pancreático, un aumento en las cifras de péptido C, pasando de un valor basal medio de 0,3 ng/mL a valores de 4,2 y 2,3 ng/mL al primer y tercer año postrasplante respectivamente.

Estas cifras de HbA<sub>1C</sub> no se había podido lograr previo al trasplante a pesar del tratamiento intensivo con insulina, ya que habían presentado un aumento de los episodios de hipoglucemia. Sin embargo, el trasplante SPK sí logró valores de HbA<sub>1C</sub> en rango de normalidad (según recomendaciones de la ADA 2010), ya que proporciona un aporte endógeno de insulina, autorregulable, en respuesta a las variaciones diarias de los valores plasmáticos de glucosa, en los pacientes con DM tipo 1. Ello permite mantener un estado euglicémico sin necesidad de administración exógena de insulina. Además de liberar al diabético de la dependencia insulínica (con la reducción del número de pinchazos que ello supone), el trasplante SPK permite, a través de la normalización de la glucemia, de forma prolongada, prevenir o influir positivamente sobre la evolución de las complicaciones diabéticas, mejorando con ello tanto la calidad de vida como la supervivencia.

En cuanto a control del metabolismo lipídico, aunque previo al trasplante los niveles tanto de colesterol total, como de colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos se encontraban en rango aceptable, era debido a que la mitad de los pacientes se encontraban en tratamiento hipolipemiente. Tras el trasplante, se ha observado una mejoría discreta de los parámetros lipídicos (los niveles se mantienen similares a los pretrasplante), de hecho, si exceptuamos los niveles de triglicéridos antes del trasplante y al año postrasplante, el resto de valores de triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL se han mantenido siempre dentro de los niveles recomendados por la ADA en 2010.

No obstante, existe una diferencia fundamental: la reducción del número de pacientes en tratamiento hipolipemiente, pasado de 7 pacientes que seguían tratamiento hipolipemiente antes del trasplante, a 4 pacientes tras el primer año postrasplante. Al tercer y quinto año postrasplante, ningún paciente ha precisado de tratamiento para la dislipemia.

En cuanto al control de las cifras tensionales, ocurrió una situación similar. Previo al trasplante, los niveles de TAS no se encontraban dentro de las recomendaciones de la ADA-2010, a pesar de que más del 85% de los pacientes se encontraban en tratamiento antihipertensivo para el control de la misma. Tras el trasplante SPK, las cifras tensionales de los pacientes que no precisaron insulina (N=18) se encuentran, desde el primer hasta el quinto año postrasplante dentro del rango recomendado por la ADA. Si bien, hay que añadir que también ha disminuido el número de pacientes que siguen tratamiento, pasando de 16 pacientes que llevaban tratamiento antes del trasplante, a 4 y 2 el primer y quinto año postrasplante respectivamente.

Todo ello condiciona un mejor control de las cifras tensionales y, a la larga una mejoría en la calidad de vida del paciente.

## **5. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE SPK**

Como se ha comentado previamente, puesto que la patogenia de la neuropatía diabética es la misma que produce la nefropatía diabética, los pacientes DM tipo 1 candidatos a trasplante SPK por nefropatía diabética terminal, van a presentar estadios avanzados de neuropatía tanto autonómica como somática. De hecho, los pacientes de nuestra muestra, previo al trasplante SPK presentaban en su mayoría afectación simpática y parasimpática severa, así como polineuropatía sensitivo-motora en diferentes grados.

La neuropatía en este tipo de pacientes (diabéticos con insuficiencia renal terminal) suele ser debida a la combinación de varios factores, entre ellos la isquemia tisular y las alteraciones metabólicas de la propia neurona y del axón. Ni el tratamiento sintomático de la neuropatía ni el tratamiento insulínico logran frenar la evolución de esta neuropatía, pudiendo llegar a producir un importante deterioro funcional, con la repercusión sobre la calidad de vida del paciente que esto conllevaría. Además, la afectación del sistema nervioso autónomo puede producir alteraciones funcionales importantes y complicaciones que pueden tener como consecuencia un aumento de la mortalidad de estos pacientes [22].

Existen diversos estudios que apuntan que el trasplante SPK es capaz de frenar o incluso revertir el deterioro del sistema nervioso en pacientes con DM1 e insuficiencia renal terminal [23-24], gracias a la normalización del control metabólico que produce el trasplante de páncreas. Así, después del trasplante se observa una mejoría lenta pero progresiva de la neuropatía periférica.

En relación con la neuropatía autonómica existe una mayor controversia, ya que la mejoría no parece tan evidente puesto que los resultados de pruebas relacionadas con la función del sistema nervioso autónomo han objetivado muy pocos cambios significativos después del trasplante [24-25-26]. No obstante en pacientes con neuropatía diabética a los que se les practica un trasplante de páncreas exitoso, se ha descrito que el índice de mortalidad parece ser significativamente inferior, incluso si la neuropatía sólo ha mejorado mínimamente.

En nuestra muestra se aprecia, en cuanto a neuropatía autonómica, una mejoría de los diferentes parámetros empleados para medir la afectación de sistema nervioso

simpático (SNS) y del parasimpático (SNP). Así, al comparar los resultados del test del ortostatismo, (empleado para valorar el estado de SNS) antes y a los 3 y 5 años del trasplante, las diferencias fueron estadísticamente significativa en ambos casos, alcanzando mayor significación estadística en la comparativa basal-5años postrasplante ( $p < 0,001$ ).

En los índices empleados para valorar el SNP, se apreció una mejoría progresiva de los valores medios de los 3 índices calculados (índice de Valsalva, índice 30:15 e índice E/I) desde antes del trasplante hasta los 3 y 5 años postrasplante, pasando de valores patológicos a valores *borderline* o prepatológicos. A pesar de ello, sólo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar el índice de Valsalva antes y a los 5 años del trasplante. La razón de que no se obtuvieran más diferencias estadísticamente significativas probablemente sea debida a que el número muestral no es muy elevado y si, probablemente la “N” muestral fuera mayor, si que se podrían apreciar diferencias estadísticamente significativas.

La neuropatía somática fue explorada en nuestros pacientes mediante el neurotensiómetro y el diapasón calibrado de Rydel-Seiffer antes y a los 3 y 5 años postrasplante. En ambos se aprecia una mejoría de los valores medios a los 3 y 5 años del trasplante, respecto a los valores previos, y en el caso del diapasón, los valores patológicos de antes del trasplante, pasan a valores *borderline* o prepatológicos a los 3 y 5 años del trasplante. No obstante, las diferentes no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los 2 casos, quizá por la escasa “N” muestral, tras y como ocurría con los índices de neuropatía autonómica.

Como conclusión, se puede afirmar que la neuropatía diabética tanto somática como autonómica mejora tras el trasplante pero dicha mejoría es más evidente cuanto mayor es el tiempo de evolución postrasplante. En nuestro caso, además de un mayor tamaño muestral, sería necesario reevaluar a los pacientes una vez hayan transcurridos más años desde el trasplante.

## 6. LIMITACIONES

Dado que la población de pacientes en la que se centra el estudio son los pacientes trasplantados de SPK en la Comunidad Valenciana y dado este tipo de trasplantes se inició en nuestra comunidad en el año 2002, la muestra de pacientes del estudio no es muy numerosa. También hay que tener en cuenta que al tratarse de un tamaño muestral tan ajustado, al sufrir pérdidas (explante pancreático o éxitus), la muestra restante en la que analizar las diferentes variables se ve más reducida. Sin embargo, a pesar de tratarse de un número no muy elevado de pacientes se han mostrado diferencias estadísticamente significativas a distintos niveles.

Sin duda, los hallazgos encontrados son interesantes aún siendo una muestra discreta, pero el ampliar la muestra permitirá, además de confirmar los resultados obtenidos, encontrar diferencias estadísticamente significativas, especialmente en los índices medidos para exploración de la neuropatía.

La mayor limitación que presenta sin duda, este trabajo es el bajo tamaño muestral. Ello condiciona resultados “paradójicos” en algunas exploraciones de neuropatía, y que probablemente no existirían si el tamaño muestral fuera mayor.

Por otra parte, habría sido interesante realizar una comparación con un grupo control de pacientes con DM tipo 1 y de características similares en cuanto a edad, sexo, etc... que lleven similar tiempo de evolución, pero sin ser candidatos a trasplante SPK., para evaluar el estado de las complicaciones crónicas de la DM y los diferentes factores de riesgo cardiovascular.

A pesar de estas limitaciones el estudio presenta resultados interesantes en cuanto a la evolución de la neuropatía diabética en pacientes trasplantados SPK. Sin embargo, estas limitaciones deben suponer una motivación para continuar el estudio ampliando el tamaño muestral e incorporando nuevas variables.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. El estudio realizado permite establecer como primera conclusión que la prevalencia de complicaciones derivadas de la microangiopatía diabética (retinopatía y neuropatía diabética) en pacientes candidatos a trasplante simultáneo páncreas-riñón es elevada y generalmente se encuentran en estadio avanzado.
2. Los pacientes candidatos a trasplante simultáneo páncreas-riñón presentan, previo al mismo, mal control glucémico y mal control de sus cifras tensionales, a pesar de tratamiento insulínico intensivo y tratamiento antihipertensivo, respectivamente. En estos pacientes, el aceptable control lipídico previo al trasplante, se consigue gracias al tratamiento hipolipemiante que siguen más de la mitad de los pacientes.
3. Tras la realización del trasplante, en la mayoría de los pacientes se consigue un control glucémico mayor que el conseguido previamente con pautas intensivas de insulina. Ello permite mantener un estado euglucémico sin necesidad de administración exógena de insulina, además de liberar al diabético de la dependencia insulínica, con la disminución de administraciones subcutáneas de insulina y el aumento de la calidad de vida que ello supone.
4. Tras el trasplante se produce un mantenimiento de los valores lipídicos similares a valores previos, pero con una disminución notable del número de pacientes que siguen tratamiento hipolipemiante.
5. Las cifras tensionales de los pacientes sometidos a trasplante simultáneo páncreas-riñón, mejoran considerablemente tras el mismo, viéndose reducido el número de pacientes que precisan de tratamiento hipotensor.
6. La neuropatía diabética mejora tras el trasplante, especialmente la neuropatía autonómica cardiovascular, apreciándose una mejoría de todos los parámetros

estudiados, si bien sería necesario ampliar la muestra para obtener resultados con significación estadística.

7. Por todo ello, el trasplante de páncreas-riñón se considera hoy en día como el trasplante de elección para el grupo de pacientes con una diabetes mellitus (DM) que, a consecuencia de su enfermedad, han desarrollado una insuficiencia renal. Un trasplante exitoso permitirá corregir el estado urémico y obtener una regulación adecuada del metabolismo hidrocarbonado, con el consiguiente efecto beneficioso que un control metabólico correcto ha demostrado tener sobre las complicaciones crónicas asociadas a la enfermedad diabética. No existe ninguna forma ni pauta de administración de insulina que permita obtener un control glucémico como el observado con el trasplante de páncreas.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

1. De Fronzo RA et al. *Internacional Textbook of Diabetes Mellitus*. 3<sup>rd</sup> edition. Chichester:John Wiley. 2004.
2. Maser RE et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26:1895–1901.
3. Jadzinsky NM et al. Neuropatía diabética en Diabetes tipo 2 No Insulinodependiente: su diagnóstico, control y tratamiento. Sociedad Argentina de Diabetes (ed). Capítulo 11, p.g. 121-130, 1998.
4. Young MJ et al. A multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the UK hospital clinic population. *Diabetología* 36: 150-154, 1993.
5. Partanen J et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl. J. Med.* 333: 89-94, 1995.
6. Cabezas-Cerrato J. Metodología para el diagnóstico y seguimiento de la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes. *Av Diabetol* 2005; 21: 266-272.
7. DCCT. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia*. 1998;41:416–423
8. Valensi P et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2001;24:339–343.
9. Vinik AI et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26:1553–1579
10. DCCT. Effects of Prior Intensive Insulin Therapy on Cardiac Autonomic Nervous System Function in Type 1 Diabetes: The Diabetes Control and Complications



- Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC). *Circulation*. 2009 June 9; 119(22): 2886–2893.
11. Protocolo de trasplante simultáneo páncreas-riñón del Hospital Universitario La Fe de Valencia. Servicio Nefrología/ Servicio Endocrinología/ Servicio de Urología/ Unidad de Cirugía y Trasplante hepático. Valencia, 26 de enero de 2005.
  12. Gremizzi C et al. Impact of pancreas transplantation on type 1 diabetes-related complications. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010 Feb;15(1):119-23.
  13. Manual del residente de Endocrinología y Nutrición. Capítulo 48: Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. 2009.
  14. International Diabetes Federation: [www.idf.org](http://www.idf.org)
  15. Plan de Diabetes de la Comunidad Valenciana de abril de 2008. <http://www.feaed.org/biblioteca/documentos/comunidadvalenciana/>
  16. Organización Nacional de Trasplante: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/GraficaHistoricaNacional.aspx>
  17. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2010. *Diabetes Care*, 2010; Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, January 2010; 33 (Supplement 1)
  18. Wilkinson CP et al. Proposed International clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110:1677-82.
  19. Ricart MJ et al. Indicaciones y proceso de evaluación del paciente con diabetes candidato a un trasplante renal, aislado o combinado con trasplante de páncreas. *Av Diabetol*. 2008; 24(5): 393-398
  20. Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant recipients (OPTN/SRTR) Annual Report (2009). <http://optn.transplant.hrsa.gov/>

21. Navarro-Piñero A et al. Trasplante de páncreas: resultados del grupo de Málaga. *Cir Esp*.2006;79(2):101-7.
22. Agudo R et al. Efectos del trasplante de riñón y páncreas en los índices neurofisiológicos de polineuropatía y función autonómica cardiorreguladora en pacientes diabéticos con insuficiencia renal terminal. *Med Clin (Barc)*2002;118(14):534-8 .
23. Kennedy WR et al. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1990;322:1031-7.
24. Navarro X et al. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1997;42:727-36.
25. Boucek P et al. The effect of pancreas and kidney transplantation on diabetic autonomic neuropathy. *Cas Lek Cesk* 1991;130:328-32.
26. Naouri A et al. Evolution of diabetic neuropathy after kidney-pancreas transplantation. *Transplant Proceedings* 1992;24: 875-6.
27. Merino JF. Criterios de exclusión para el trasplante pancreático-renal. En *Tratado de Trasplante de Órganos*. Tomo I. ISBN: 84-95913-75-5. Madrid 2006: 1337-1342.
28. Merino JF et al. Trasplante de Islotes de Páncreas. En: *Tratado de Trasplante de Órganos*. Tomo I. ISBN: 84-95913-75-5. Madrid 2006: 1343-1350.

## **VIII. ANEXOS**

### ANEXO 1: CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES EN EL PROGRAMA DE TRASPLANTE SPK

1. Enfermos con Insuficiencia Renal Crónica por diabetes tipo 1 (Péptido C < 0.5 ng/ml).
2. Edad menor de 45 años.
3. Ausencia de vasculopatía periférica y coronariopatía severas.
4. Ausencia de neuropatía incapacitante motora o autonómica.
5. Criterios habituales para trasplante renal.
6. El método electivo de diálisis de estos enfermos debe ser la hemodiálisis. Es recomendable incluir candidatos al trasplante simultáneo riñón-páncreas en situación de pre-diálisis, si el criterio básico de selección de pacientes es el de alcanzar el mayor grado posible de regresión de las lesiones inducidas por la diabetes.

## ANEXO 2: CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE PACIENTES EN EL PROGRAMA DE TRASPLANTE SPK

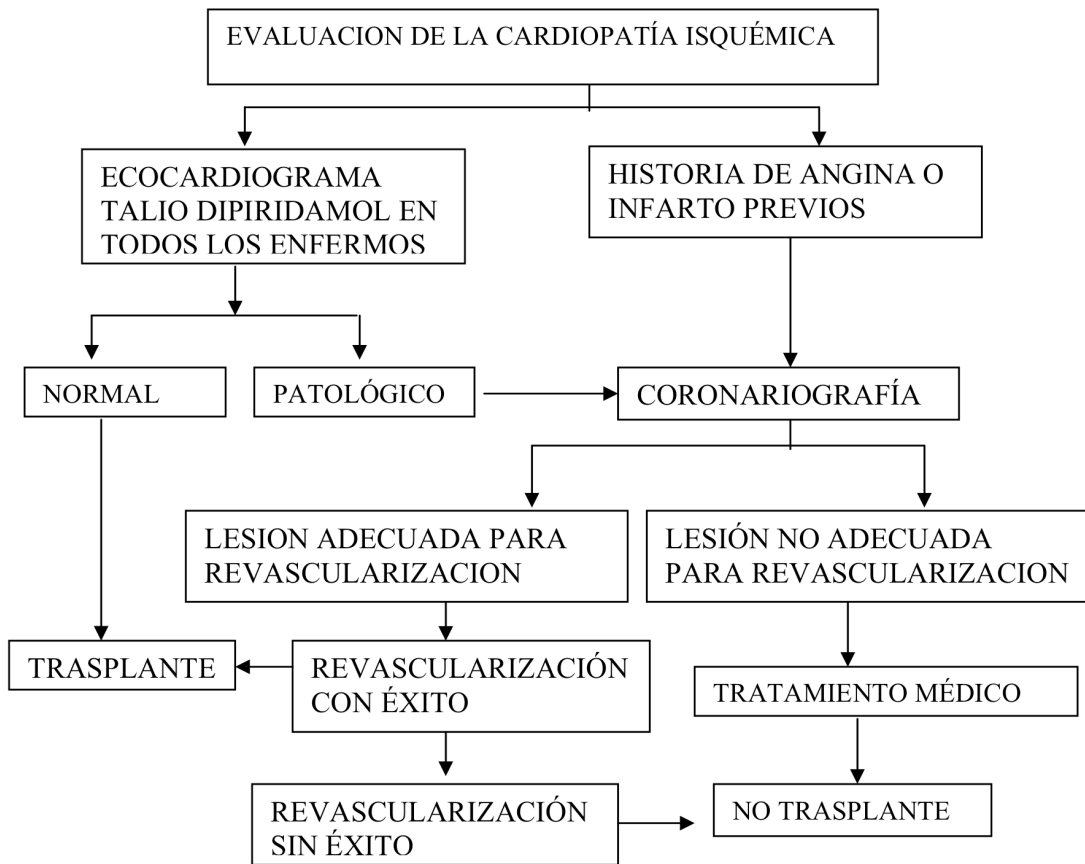
Se consideran contraindicaciones de trasplante renal:

- HIV positivo
- alteraciones de la coagulación
- prueba cruzada positiva para células T con suero actual
- drogadicción o alcoholismo
- infección activa
- enfermedad psiquiátrica
- neoplasia
- Las previamente indicadas en la selección del receptor de trasplante SPK.

ANEXO 3: ESTUDIO PRETRASPLANTE DEL RECEPTOR

ESTUDIO	PRUEBA(S) A REALIZAR
Retinopatía diabética	Fondo de ojo, agudeza visual y angiografía con fluoresceína.
Macroangiopatía diabética <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Coronariopatía</li> <li>▪ Vaculopatía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ECG, Ecocardiografía, test de esfuerzo simple o estudio de perfusion miocárdica mediante test de esfuerzo con isótopos o test de esfuerzo farmacológico. Si alguna es positiva, coronariografía (ver esquema siguiente).</li> <li>▪ RMN vascular</li> </ul>
Urológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Exploración urológica</li> <li>▪ Cistouretrografía miccional selectiva (CUMS)</li> <li>▪ Estudio urodinámico</li> </ul>
Neuropatía Diabética	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Somática: diapasón calibrado de Rydel Seiffer, neurotensiómetro Horwell y monofilamentos de Semmes-Weinstein, electromiografía.</li> <li>▪ Autonómica: test de Ewing mediante Neurotester®</li> </ul>
Hormonal	Péptido C basal y tras estímulo con glucagon, HbA <sub>1C</sub> y presencia de marcadores de autoinmunidad frente a la célula beta pancreastica (ICA, GAD, IA2).
Ginecológico	En mujeres en edad fértil
Psicológico	Si procede

# ALGORITMO DE VALORACIÓN DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA



ANEXO 4: VALORES DE NORMALIDAD (AJUSTADOS SEGÚN EDAD) DE LOS TEST DE EWING PARA MEDICIÓN DE LA NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR MEDIANTE NEUROTETER®

AÑOS	ÍNDICE 30:15		DEEP BREATHING		MANIOBRA DE VALSALVA	
	b	p	b	p	b	p
20-24	1,22-1,17	≤1,16	1,33-1,27	≤1,26	1,58-1,46	≤1,45
25-29	1,19-1,15	≤1,14	1,29-1,24	≤1,23	1,54-1,42	≤1,41
30-34	1,16-1,13	≤1,12	1,26-1,21	≤1,20	1,49-1,38	≤1,37
35-39	1,14-1,11	≤1,10	1,23-1,19	≤1,18	1,45-1,35	≤1,34
40-44	1,12-1,09	≤1,08	1,20-1,17	≤1,16	1,41-1,32	≤1,31
45-49	1,10-1,07	≤1,06	1,18-1,15	≤1,14	1,38-1,29	≤1,28
50-54	1,08-1,06	≤1,05	1,16-1,13	≤1,12	1,34-1,26	≤1,25
55-59	1,06-1,05	≤1,04	1,14-1,11	≤1,10	1,31-1,24	≤1,23
60-64	1,04-1,03	≤1,02	1,12-1,10	≤1,09	1,28-1,21	≤1,20
65-69	1,03-1,02	≤1,01	1,10-1,08	≤1,07	1,25-1,19	≤1,18
70-74	1,02-1,01	≤1,00	1,08-1,07	≤1,06	1,22-1,17	≤1,16
75-79	1,01-1,00	≤0,99	1,07-1,05	≤1,04	1,20-1,15	≤1,14
80-84	1,00-0,99	≤0,98	1,05-1,04	≤1,03	1,18-1,13	≤1,12

Valores “b” o “borderline o prepatológicos” (comprendidos entre el 4º y 2º percentil) y valores “p” o valores patológicos (menores o igual al primer percentil) de los 3 test cardiovasculares determinados mediante análisis de regresión en una muestra de 224 sujetos sanos con edades comprendidas entre los 20 y los 84 años. Datos aportados por Neurotester® (Meteda®).