

Trasplante aislado de páncreas

Informe 3 / 2004

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
de Andalucía

Consejería de Salud
Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias de
Andalucía
Informe corto

Trasplante aislado de páncreas

Sevilla, febrero 2004

Informe 3/ 2004



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1
41020 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)
Teléfono +34 955006638, Fax +34 955006677
Email: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Director: José Antonio Valverde Albacete

www.csalud.junta-andalucia.es/orgdep/AETSA

Autores: Eduardo Briones, Román Villegas y Daniel Troncoso

Documentación: Antonio Romero, M^a Jesús Pírez y M^a Ángeles Gozalbes

ISBN: 689-7359-9

DL: SE-1529-06

ÍNDICE

Introducción	4
Descripción de la Tecnología	7
Técnica quirúrgica	8
Metodología	9
Resultados	10
Discusión	13
Valoración según la Guía de Adquisición de Nuevas Tecnologías (GANT).....	15
Conclusiones	16
Referencias.....	17
Anexo 1: Estrategias de búsqueda	19

INTRODUCCIÓN

Este informe se realiza a petición de la Coordinación Autonómica de Trasplantes ante la solicitud de autorización para la realización de trasplante aislado de páncreas en dos hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía. En primer lugar, se realizó una petición del Hospital Carlos Haya (Málaga) de acreditación del trasplante aislado, donde ya se realiza trasplante simultáneo riñón-páncreas y páncreas después de riñón. Se presenta una solicitud mediante el formato GANT, incluyendo una revisión de la literatura y un protocolo detallado del procedimiento propuesto. Posteriormente se recibió una petición del Hospital Virgen del Rocío para iniciar un programa de trasplante pancreático en diabetes tipo 1 en sus diferentes modalidades, y que incluye también una propuesta para iniciar trasplante de islotes pancreáticos.

Para apoyar la toma de decisiones de forma eficaz, este informe se centra en la evidencia disponible sobre el balance de riesgos y beneficios del trasplante aislado de páncreas en pacientes sin insuficiencia renal y en el análisis de las posibles alternativas. Este trasplante es una técnica que no se realiza aún en España, aunque sí existe experiencia en diferentes centros de Estados Unidos en pacientes con Diabetes Mellitus inestable.

Desde la incorporación de la insulina, la historia natural de la diabetes ha experimentado grandes cambios, especialmente a partir de los resultados de estudios como el DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993) que han mostrado como un estricto control de la glucemia disminuye la aparición de las complicaciones crónicas (nefropatía, retinopatía y neuropatía) asociadas a la diabetes. El objetivo principal de las terapias insulínicas es evitar el estado hiperglucémico, las complicaciones agudas y crónicas, tratando de sustituir la función endocrina pancreática. El desarrollo de nuevas insulinas y el perfeccionamiento de las pautas de tratamiento insulínico permiten ofertar un buen control glucémico a la gran mayoría de pacientes. En la actualidad se pueden considerar dos regímenes terapéuticos fundamentales (terapia convencional y terapia intensiva) que se realizan junto a controles diarios del nivel de glucosa. La terapia convencional implica una o dos inyecciones de acción rápida e intermedia, mientras que la terapia intensiva implica tres o más inyecciones diarias o la infusión continua mediante bomba de insulina rápida. Esta última está en fase de introducción en nuestro sistema sanitario. Las características que mejor predicen los resultados obtenidos con las bombas implantables son (AETS 2000):

- Motivación del paciente
- Preocupación y habilidad técnica para realizar controles glucémicos frecuentes
- Capacidad intelectual para entender el funcionamiento de la bomba y poder realizar los ajuste en la dosis de insulina requerida
- Disponibilidad de sistemas de apoyo

En términos generales, los pacientes subsidiarios de las bombas de infusión son los mismos que para la terapia intensiva, por lo que no parece que aparezcan factores específicos que puedan hacernos decidir. Puede considerarse que el uso de las bombas responde más a una preferencia del paciente que a una necesidad terapéutica, aunque algunos autores las consideren más adecuadas en el caso de embarazadas, o en pacientes que no hayan logrado un buen control mediante el régimen de inyecciones múltiples (terapia intensiva) (AETS 2000; Consejería de Salud 2000)

Aunque hay poca experiencia con las bombas de insulina, puede afirmarse que existen pacientes en los que resulta imposible conseguir un adecuado control metabólico y en los que se alternan situaciones de cetoacidosis y de hipoglucemias graves. Recientemente se han publicado las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA 2004), basadas en una revisión del año 2000. En ausencia de indicaciones para el trasplante de riñón, solo debería considerarse el trasplante de páncreas en pacientes con las siguientes características:

- Historia de frecuentes complicaciones metabólicas severas (hipo o hiperglucemias y cetoacidosis) que hayan precisado atención médica
- Problemas clínicos y emocionales con la terapia insulínica tan severos que los incapaciten
- Fallo de control basado en la insulina en la prevención de complicaciones agudas

Esta situación se describe también como “diabetes inestable”. Sin embargo este término carece de una definición homogénea, y autores diferentes usan diferentes criterios para definirla (Tattersall 1997), lo que hace que sea difícil encontrar estudios de estimación de su prevalencia. Tratando de avanzar en el conocimiento de esta situación, el seguimiento de una cohorte de pacientes en el Reino Unido (Gill 1999) parece que establece 3 grupos: aquellos en los que predominan los episodios de hipoglucemia (17% del total), aquellos en los que predomina la cetoacidosis recurrente (59%), y aquellos con características intermedias (24%). Los factores psicosociales parecen estar detrás de la mitad de los casos (Schade 1995), o al menos de los casos en los que existen episodios de hipoglucemia (Gill 1999).

Respecto a la prevalencia, se encuentran diversas cifras en la literatura. Como resultado de una búsqueda específica sobre estudios de prevalencia encontramos una estimación en el Reino Unido (Gill 1996) realizada mediante una encuesta a médicos generales y pediatras de clínicas de diabetes. Tuvieron una tasa de respuesta de 72%, y estimaron una prevalencia de 1,2 por 1000 diabéticos. Aunque el estudio tiene un importante sesgo de selección, la cifra estimada está dentro del rango que se encuentra en la literatura (entre 1 y 5 por 1000 pacientes diabéticos).

Sobre el pronóstico de este tipo de pacientes se encuentran datos contradictorios, probablemente debido al uso de diferentes definiciones para establecer los grupos de estudio. En algún estudio (Kent 1994) se encuentra un aumento de mortalidad, más complicaciones cardiovasculares y una peor calidad de vida en los pacientes con diabetes inestable, mientras que en otro no se encuentran diferencias con los controles históricos en cuanto a complicaciones tras 12 años de seguimiento (Tattersall 1991), aunque la tasa de ingreso por hipoglucemia o cetoacidosis fue significativamente más alta en el grupo de diabetes inestable.

Parece que también existe una mayor frecuencia de trastornos psicológicos, mayor problemática familiar, y menor captación por parte de los sistemas sanitarios en los pacientes con malos controles metabólicos, aunque no está clara la relación (Jacobson 96).

Es en este grupo de pacientes, en los que no se consigue un adecuado control metabólico y que todavía no han desarrollado una nefropatía que indique el trasplante renal, en los que se plantea el trasplante aislado de páncreas, como alternativa a un régimen intensivo de insulina (con bomba de infusión), o incluso al trasplante de islotes pancreáticos, técnica que se está desarrollando en la actualidad.

Este informe tiene el objetivo de valorar la evidencia que respalda la efectividad y la seguridad del trasplante aislado de páncreas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 inestable, sin insuficiencia renal terminal.

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

El objetivo del trasplante de páncreas en diabéticos es restaurar la secreción de insulina endógena perdida por el paciente y conseguir de esta manera insulinoindependencia y normoglucemia. Hay tres modalidades de trasplante:

- Trasplante simultáneo de páncreas y riñón (SPK).
- Trasplante de páncreas después de trasplante de riñón (PAK).
- Trasplante aislado de páncreas (PTA).

La mayoría de los trasplantes que se realizan son trasplantes simultáneos de páncreas y riñón, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Número de trasplantes de páncreas en España. Fuente: Organización Nacional de Trasplantes. (http://www.msc.es/Diseno/informacionProfesional/profesional_trasplantes.htm)

CC.AA	Hospital	1999	2000	2001	2002
Andalucía	H.Reina Sofía	2	6	8 (1PA)	10 (2PA-1HRPa)
	H.Carlos Haya	-	11	7	12 (4PA)
Canarias	H. Univ.de Canarias	-	-	-	6
Cataluña	H.Clinic i Provincial	17	21	23	16 (2PA)
	H. G.T.P.Badalona	-	-	-	3
C.Valenciana	H. La Fe	-	-	-	1
Galicia	H.Juan Canalejo	1 (1Hpa)	5 (4Hpa)	9 (1Hpa 1 HCPa)	9 (3PA)
	H.Clin.Univ.Santiago	-	1	-	1
Madrid	H.Doce de Octubre	5	2 (1PA)	10 (1PA)	9 (1Hpa)
Murcia	H.V. de la Arrixaca	-	2	3	2
Total		25	48	60	69

HRPa: Trasplante Hígado-Riñón-Páncreas; HCPa: Trasplante Hígado-Corazón-Páncreas; HPa: Trasplante Hígado-Páncreas; PA: Trasplante Páncreas aislado (en todos los casos se trata de retransplantes)

El trasplante simultáneo de páncreas y riñón se podría ofrecer prácticamente a la mayoría de los diabéticos candidatos a trasplante de riñón, que suelen ser pacientes entre 18 y 60 años, con DM tipo 1 e insuficiencia renal en último estadio. Estos pacientes presentan otras complicaciones diabéticas. En la mayoría de los trasplantes ambos órganos proceden del mismo donante (cadáver), aunque son posibles otras combinaciones entre cadáver y donante vivo.

El trasplante de páncreas después de trasplante de riñón es la opción que se suele utilizar cuando existe un donante vivo de riñón (mayor probabilidad de permanecer libre de diálisis). Los inconvenientes son la necesidad de dos intervenciones quirúrgicas y la imposibilidad de usar el injerto renal como marcador del rechazo de injerto pancreático (marcador usado en el trasplante simultáneo).

El trasplante aislado de páncreas se propone en pacientes con frecuentes episodios de inconsciencia por hipoglucemia o con diabetes inestable o lábil (incluyendo frecuentes episodios de cetoacidosis), en los que ha fallado el control con insulina y con incapacidad clínica o problemas emocionales. Con los datos de prevalencia e incidencia de diabetes inestable aportados en el protocolo de solicitud, los encontrados en la literatura y los datos del proceso de diabetes de la Consejería de Salud (Consejería de Salud 2000) (Gill 1996), estimamos que en Andalucía pueden existir unos 44 casos en esta situación, con una incidencia anual de 3,5 casos nuevos.

Tabla 2. Cálculos de incidencia y prevalencia de diabetes inestable en Andalucía

Población Andalucía:	7.500.000
Prevalencia DM-1:	0,2 /100 hab
Total DM-1 Andalucía:	15.000
Prevalencia de Diabetes Inestable en DM-1:	0,29/100 diab. Tipo-1
Total pacientes Diabetes Inestable Andalucía:	43,5 pacientes
Incidencia Anual pacientes DM-1:	16,3/100.000
Número de nuevos casos de DM-1:	1.223/año
Número de nuevos casos de Diabetes Inestable:	3,5 casos año

DM-1: Diabetes Mellitus tipo 1

TÉCNICA QUIRÚRGICA

El injerto se obtiene de donaciones de cadáver, y se extrae el páncreas completo junto con la segunda y tercera porciones duodenales. Este sistema (pancreaticoduodenal) parece tener ventajas sobre el injerto segmentario (Casanova 1997). El injerto se coloca en el lado derecho del receptor, anastomosando los vasos del injerto con los vasos iliacos. El drenaje venoso fluye por vía sistémica. La mayor variabilidad en la técnica quirúrgica se produce en el drenaje de la secreción exocrina, que se puede anular, derivar al sistema urinario, o derivar la intestino. La secreción insulínica comienza durante la intervención, y al finalizar esta el paciente puede tener una secreción cercana a la fisiológica.

Las complicaciones más importantes de la técnica quirúrgica pueden requerir relaparotomía y se presentan con frecuencias diferentes según los estudios (18-30%): trombosis del injerto (6%), infecciones intrabdominales (6%) y abscesos, rotura de la anastomosis (<1%), sangrado, dehiscencia de la sutura duodenal e infecciones urinarias (ICSI 2003). Estos datos coinciden con los rangos aportados por los peticionarios del Hospital Carlos Haya.

METODOLOGÍA

Para alcanzar el objetivo del informe se ha tomado como punto de partida la documentación aportada por el Hospital Carlos Haya, a partir de la que se ha realizado una revisión sistemática sobre la efectividad y la seguridad del trasplante aislado de páncreas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 de carácter inestable, respecto a la supervivencia del injerto, al control glucémico, la aparición de complicaciones y la supervivencia del paciente.

Nos hemos centrado en informes de agencias de evaluación, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y metanálisis, ensayos clínicos y estudios de cohortes (prospectivos y retrospectivos). Se excluyeron los artículos de opinión, las cartas y las revisiones narrativas. Las series de casos y los resultados de los registros se han utilizado para aclarar conceptos y realizar estimaciones cuando no se encontraba mejor evidencia que los sustentara.

Se exploraron las siguientes bases de datos: MedLine (1994-2003), EMBASE (1995-2003), IME (1995-2003), INAHTA (1994-2003), Cochrane Library (1994-2003). También se realizó una búsqueda manual de las referencias de los documentos seleccionados. Las estrategias de búsqueda se detallan en el anexo 1.

Una vez recuperados los documentos, se realizó una selección de aquellos más actualizados, analizándose la metodología empleada, los resultados obtenidos y las conclusiones. Para la evaluación de la calidad se usó una escala específica en función del tipo de documento analizado. En la tabla 3 se muestra la escala para estudios de cohortes (Grimes 2002) utilizada.

Tabla 3: Valoración de estudios de cohortes

Sesgo de selección

- ¿Se incluyó solo a los pacientes en riesgo?
- ¿La exposición era clara, específica y medible?
- ¿Eran los grupos de expuestos y no expuestos similares al inicio?

Sesgo de información

- ¿Era la medida de resultado clara, específica y medible?
- ¿Se identificaba la medida de resultado de la misma manera en los dos grupos?
- ¿La determinación de la medida de resultado fue hecha por un observado cegado?

Seguimiento

- ¿Qué esfuerzos se hicieron para limitar las pérdidas en el seguimiento?
- ¿Fueron las pérdidas similares en ambos grupos?

Factores de confusión

- ¿Detectaron los investigadores los factores de confusión y recopilaron información?
 - ¿Qué método se usó para evaluar y controlar los factores de confusión?
-

RESULTADOS

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS

Se localizaron y analizaron 3 informes de evaluación de tecnologías, todos ellos basados en las series de casos publicadas. Uno de ellos (BCBS 2002), estaba enfocado a la evaluación del retransplante de páncreas, después de la pérdida del injerto, por lo que no se ha tenido en cuenta en la elaboración de conclusiones de este informe.

Agency for Health Care Policy and Research Office of Health Technology Assessment (AHCPR)

Publicado en 1995 (Hotta 1995), se basa en una revisión extensa de la literatura (aunque no sistemática), en la que se incluyen especialmente los análisis de los diferentes registros nacionales e internacionales de trasplantes.

Se señalan como principales problemas la peor supervivencia del injerto pancreático cuando se realiza el trasplante aislado, que cuando se realiza junto con riñón (30% vs 65% a los 3 años), y las complicaciones (y el coste) de mantener el tratamiento inmunosupresor de por vida.

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)

Publicado en 2003 (ICSI 2003), y basado en una revisión extensa de la literatura (aunque no sistemática), con gradación explícita de la evidencia y revisión por parte de un grupo de expertos.

No se encontraron ensayos clínicos, por lo que la evidencia se basa en las grandes series de casos. En el análisis del Registro de Trasplantes de Páncreas de Estados Unidos (1996-2002), no se encontraron diferencias significativas entre las tasas de supervivencia a 1 año de los tres tipos de trasplante (95% para SPK, 94% para PAK, y 98% para PTA), y sí hubo diferencia ($p=0.0001$) en el porcentaje de pérdida del injerto por rechazo al año (2% para SPK, 7% para PAK, y 8% PTA)

El informe no es concluyente respecto a la evidencia que respalda el trasplante aislado, y remarca que deben valorarse las ganancias de abandonar la insulina frente a los riesgos de la inmunosupresión de por vida.

ESTUDIOS DE COHORTES

Sólo se ha localizado un estudio de este tipo (Vemstrom 2003), publicado durante la realización de este informe. Se trata de un estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes (11.572) con DM en 124 centros de trasplantes de Estados Unidos, entre enero de 1995 y diciembre de 2000. Se compararon los pacientes sometidos a trasplante (en sus tres modalidades) con aquellos que permanecían en lista de espera para la misma modalidad de trasplante. Los datos se obtuvieron del registro de la red nacional de trasplantes (UNOS/OPTN). La medida principal de resultado es la mortalidad (por todas las causas) a los cuatro años.

Se realizó una evaluación de la probabilidad de sesgo, según la escala antes mencionada, obteniendo puntuaciones elevadas, con una probabilidad de sesgo media-baja. Los propios autores señalan algunas limitaciones del estudio, entre ellas, el diseño retrospectivo, que podría hacerlo más vulnerable a sesgos. Sin embargo, el estudio presenta una elevada consistencia por la elevada comparabilidad basal entre los dos grupos, lo inequívoco de la exposición (el propio trasplante) y la objetividad de una medida de resultado, como es la mortalidad, lo completo del seguimiento y las técnicas de análisis empleadas para controlar posibles factores de confusión.

El análisis de los datos se realizó clasificando los pacientes de la forma más favorable a los grupos trasplantados. De hecho, los autores apuntan una posible sobrestimación de la mortalidad en el grupo de pacientes en lista de espera, al haber incluido todas las muertes, relacionadas o no con la diabetes, las muertes de pacientes excluidos de la lista de espera o perdidos, que fueron incluidos como fallecimientos y no haber excluido a los diagnosticados de otras enfermedades que les hacían no-elegibles para trasplante.

Como se muestra en la Tabla 4, el trasplante aislado de páncreas presenta un riesgo relativo de muerte en los cuatro primeros años postrasplante de 1,57 (IC 95% 0,98-2,53, p=0,06),

Es importante destacar que dado el tipo de estudio (no un estudio experimental, sino un estudio de cohortes analizando bases de datos), no se realizó una estimación del tamaño muestral necesario para demostrar diferencias, y se recogieron los datos de todos los individuos disponibles (361). Este aspecto relacionado con el diseño y con la disponibilidad de datos hay que tenerlo en cuenta a la hora de valorar los resultados (RR 1,57; IC 95% 0,98-2,53, p=0,06), ya que no se puede descartar que con mayor tamaño muestral se pusiera de manifiesto la diferencia de efecto.

Tabla 4: Riesgo Relativo de Mortalidad Global en las tres modalidades de transplante de páncreas

	Supervivencia (%)				Riesgo Relativo de Mortalidad Global (IC 95%)			
	Transplantados		Lista de espera		0-90 días	91-365 días	366-1460 días	0-1460 días
	1 año	4 años	1 año	4 años				
PTA	96.5	85.2	97.6	92.1	2.27 (0.84-6.13)	0.99 (0.41-2.39)	1.70 (0.97-2.98)	1.57 (0.98-2.53)
PAK	95.3	84.5	97.1	88.1	2.89 (1.67-5)	1.12 (0.67-1.88)	1.28 (0.87-1.89)	1.42 (1.03-1.94)
SPK	94.4	87.5	92.8	63.8	1.52 (1.28-1.80)	0.40 (0.34-0.49)	0.29 (0.25-0.33)	0.43 (0.39-0.48)

PTA: Trasplante Aislado de Páncreas; PAK: Trasplante de Páncreas después de Riñón; SPK: Trasplante Simultáneo de Páncreas Riñón

Respecto a los efectos adversos, diferencia los efectos adversos de la inmunosupresión como las infecciones (hasta 16% por citomegalovirus) de los efectos tóxico de los fármacos (alopecia, osteoporosis, anemia y resistencia a la insulina inducida por fármacos). Las complicaciones más importantes de la técnica quirúrgica pueden requerir relaparotomía y se presentan con frecuencias diferentes según los estudios (18-30%): trombosis del injerto (6%), infecciones intrabdominales (6%) y abscesos, rotura de la anastomosis (<1%), sangrado, dehiscencia de la sutura duodenal e infecciones urinarias.

ESTUDIO DE SERIES DE CASOS

Aunque se había decidido excluir las series de casos, la escasa evidencia con la que nos hemos encontrado nos obligó a revisarlas, aunque con una visión crítica de la calidad de la información que aportan

- El estudio que abarca un mayor número de casos, es el publicado por el grupo de la Universidad de Minnesota (Sutherland 2000), con más de 1000 trasplantes de diversos tipos recogidos, y estratificados según la época en la que se realizaron (marcadas por la disponibilidad de la inmunosupresión). El estudio muestra unos resultados muy buenos (con supervivencia del paciente de 100%, y del injerto de 83%, a los 2 años) pero en una cantidad limitada de pacientes (46) y con una tasa de retransplante del 15% (y con necesidad de transplante renal posterior de 8%). Estos datos se mantienen en una publicación posterior (Sutherland 2001), en la que se incluyen 7 pacientes más (53 en total), y donde se describen las pautas de inmunosupresión previa al trasplante.
- La otra serie de casos importante es la publicada por el grupo del hospital Clarkson de la Universidad de Nebraska desde marzo 1991 hasta febrero de 1996, con 42 intervenciones realizadas sobre 38 pacientes. (Stratta 1997). Tras un seguimiento medio de 28 meses (rango=1-60) la supervivencia media de los pacientes fue de 89,5% (34 de 38 pacientes intervenidos) y la del órgano trasplantado fue del 50% (21 de 42 intervenciones realizadas). Parte de los casos quedan fuera de la etapa iniciada por los nuevos fármacos inmunosupresores.

DATOS DEL REGISTRO INTERNACIONAL DE TRASPLANTES

Tabla 5: Datos del Registro Internacional de Trasplantes

	Trasplantes de páncreas realizados			Para trasplante aislado de páncreas	
	Total	EE.UU	Resto Mundo	Supervivencia paciente a 1 año	Supervivencia injerto a 1 año
2003 (preliminar)	1875 (01/02 a 06/2003)	1417 (404 PTA)	458	98,4% (05/1999 a 2003)	78,2% (05/1999 a 2003)
2002 ¹	1792	1359 (103 PTA)	433	97% (no EEUU) ² 98% (EEUU) ²	51% (no EEUU) ² 77% (EEUU) ²

¹Informe de 2001

²Datos 1996-2002

PTA: Trasplante Aislado de Páncreas

DISCUSIÓN

No cabe duda que el principal objetivo de un trasplante de órgano es aumentar la supervivencia del receptor sin disminución de la calidad de vida en relación a la situación pretrasplante. Algunos trasplantes son necesarios para preservar la vida (corazón, pulmón e hígado), mientras que otros no lo son (córnea o páncreas). En este último caso, resulta exigible con mayor motivo la ausencia de dudas sobre la superioridad de los resultados a medio y largo plazo, con un balance entre riesgos y beneficios claramente positivos. Como se recoge en el documento presentado, deben contraponerse los beneficios del control glucémico y la independencia de la insulina con los riesgos de la cirugía mayor y de una inmunosupresión de por vida. Sin embargo, como se señala en un editorial reciente, parece que existe una tendencia a trasladar los resultados de los trasplantes simultáneos de páncreas-riñón a las expectativas respecto al trasplante aislado de páncreas (Nathan 2003).

A partir de la revisión realizada en este informe, cabe deducir que el conocimiento actual sobre este balance riesgo-beneficio es limitado, dado que se deriva de estudios retrospectivos y análisis de los registros internacionales. Además, existen escasas posibilidades de que se realice un ensayo clínico controlado que evitaría los sesgos inherentes a estos estudios y facilitaría mejor información para tomar decisiones. En el estudio de cohortes de Vemstron se tomaron las medidas posibles para evitar estos sesgos, pero no podemos asegurar que las diferencias encontradas no se deban a otros factores de confusión que no pudieron analizarse, dadas las características del diseño (Vemstrom 2003). Otra cuestión diferente es la validez externa de los resultados, o sea, la posibilidad de extrapolar las conclusiones a poblaciones de pacientes diferentes a las seleccionadas en el estudio (p. ej. trasplantados elegidos con criterios de mayor gravedad de la diabetes inestable). Sería necesario considerar detalladamente los criterios de selección de candidatos al trasplante en EE.UU, dado que se viene realizando desde hace tiempo y parecen ser más amplios que los propuestos aquí.

En cualquier caso, el estudio de Vemstron es el que ofrece datos de mejor calidad de los documentos analizados, ya que los informes de evaluación publicados con anterioridad están basados en series de casos o en análisis de los registros. A pesar de sus limitaciones, viene a mostrar que existe un claro aumento de mortalidad a los cuatro años en el grupo transplantado (14.8 %) frente al grupo en lista de espera (7.9 %). Aunque no alcance niveles de significación estadística, consideramos debe ser tenido en cuenta como un serio aviso a la hora de decidir.

Otro aspecto a valorar es la disponibilidad de injertos pancreáticos, y las implicaciones que tendría dedicar estos injertos a trasplantes aislados, reduciendo la posibilidad de trasplantes simultáneos de páncreas y riñón que presenta una efectividad probada. En el protocolo de propuesta del trasplante se menciona que existen suficientes injertos, aunque ésto debe ser valorado de forma detallada en función del número de trasplantes previstos. Asimismo, no contamos con investigación de calidad sobre la eficacia de métodos alternativos en los pacientes con diabetes inestable, como el uso de bombas de insulina, además de la intensificación de terapias psicológicas o intervenciones sociosanitarias. Cabe pensar que en los casos de inestabilidad debidos a problemas psicológicos, la necesidad de inmunosupresión tras el trasplante podría incidir en la misma problemática.

En consecuencia, parece que la población de pacientes candidatos a este trasplante quedaría reducida a casos en que el riesgo de no intervenir supere por un margen suficiente a los riesgos de la intervención. Es decir, en los que se hayan agotado realmente las posibilidades de intervención de cualquier tipo (sanitarias y sociales) y presenten un grave deterioro metabólico con elevado riesgo de muerte, excluyendo, además a los que puedan entrar en el protocolo de trasplante de islotes. Estos criterios dejarían una población de candidatos muy reducida y sin tendencia a aumentar, dado que es previsible que mejoren las terapias intensivas actualmente disponibles.

Dado el desarrollo en Andalucía del trasplante de islotes pancreáticos y que los resultados resultan esperanzadores con un nivel bajo de complicaciones, debe considerarse como la principal opción para el futuro de estos pacientes. Esta perspectiva no debe hacernos olvidar que aún quedan importantes cuestiones prácticas por resolver y pasos que dar en el trasplante de islotes para su puesta a punto, que deben estimular el esfuerzo investigador y el desarrollo de estudios de evaluación de beneficios y riesgos (Roberston 2004).

Por todo ello, parece que el trasplante aislado de páncreas debe considerarse como una técnica aún en fase experimental, en la que la investigación reciente arroja serias dudas sobre un balance riesgos/beneficios positivo. El inicio de un programa de este trasplante sólo debería aprobarse con restricciones muy claras en la selección de casos, en centros con buenos resultados demostrables y bajo protocolos de investigación y seguimiento.

Finalmente, cabe señalar que ante la ausencia de evidencia concluyente, la decisión final podría requerir la consulta a expertos, dado que es necesario definir los criterios clínicos de inclusión en un protocolo de aprobación condicional y que este informe no se ha sometido a revisión externa.

VALORACIÓN SEGÚN LA GUÍA DE ADQUISICIÓN DE NUEVAS TECNOLOGÍAS (GANT)

¿Cumple los requisitos normativos de los organismos competentes y son suficiente las características técnicas para garantizar un buen funcionamiento?

- Los hospitales deben estar acreditados como centros transplantadores de páncreas completo.

¿Se encuentra en fase experimental o se enmarca dentro de una nueva prestación sanitaria?

- Se encuentra en fase experimental (no ha superado la fase de demostración de seguridad, ni se cuenta con ensayos clínicos), y no puede considerarse que exista una difusión generalizada ni criterios de indicación homogéneos.

¿Se puede considerar adecuada a la cartera de servicio y plan estratégico del hospital?

- Dado el nivel de complejidad de los hospitales solicitantes (Virgen del Rocío y Carlos Haya), se podría considerar incluíble en su cartera de servicios. No obstante, en caso de aprobarse no parece recomendable adoptarlo en más de un centro, dado el bajo número de trasplantes previsible.

¿Hay evidencia suficiente para la toma de decisiones?

- A partir de la revisión realizada, cabe deducir que el conocimiento actual sobre este balance riesgo-beneficio es limitado, dado que se deriva de estudios retrospectivos y análisis de los registros internacionales. Por tanto, la evidencia disponible es escasa.
- Existen escasas posibilidades de que se realice un ensayo clínico controlado que evitaría los sesgos inherentes a estos estudios y facilitaría mejor información para tomar decisiones.
- El estudio de mejor calidad es un estudio de cohortes retrospectivo, que hemos calificado como de buena calidad, aunque presenta limitaciones propias del diseño.

¿Se proporciona suficiente información para valorar si la nueva técnica presenta un margen de mejora suficiente respecto a la práctica actual?

- No parece que exista una mejora respecto a la terapia con insulina. Existen incluso sospechas de que puede ser menos efectiva en la reducción de la mortalidad, aunque no se puede ser concluyente a este respecto. A pesar de sus limitaciones, el estudio de Vestrom viene a mostrar que existe un claro aumento de mortalidad a los cuatro años en el grupo transplantado (14.8 %) frente al grupo en lista de espera (7.9 %). Aunque no alcance niveles de significación estadística, consideramos debe ser tenido en cuenta como un serio aviso a la hora de decidir.

¿Cuál es el impacto previsible sobre la organización de servicios?

- Se considera bajo.

CONCLUSIONES

- No hay suficiente evidencia de que el trasplante aislado de páncreas presente una relación riesgo/beneficio positiva. El estudio de mejor calidad apunta a que la mortalidad en los trasplantados podría ser superior frente a los que quedan en lista de espera, aunque deja dudas metodológicas y se desconocen las causas.

- Las dudas sobre su seguridad, el hecho de no encontrarse implantado en nuestro país y la ausencia de criterios de indicación homogéneos condicionarían la calificación de técnica en fase experimental. En consecuencia, su aprobación sólo podría plantearse bajo protocolos de investigación adecuadamente diseñados o como uso compasivo.

- Dada la complejidad del problema y los cambios que supone la publicación del estudio de cohortes mencionado resulta recomendable que la decisión se tome tras consulta a expertos en las diferentes disciplinas y especialidades implicadas.

REFERENCIAS

- American Diabetes Association (ADA). Pancreas transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S105
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Sanidad y Consumo. Efectividad de la Bombas de Infusión de Insulina. Impacto sobre la calidad de vida de determinados pacientes. Madrid: AETS – Instituto de Salud Carlos III, 2000
- Blue Cross and Blue Shield Association (BCBS). Pancreas retransplantation. Assessment Program 16(25). Chicago: BCBS, 2002
- Casanova D, Fernández L, Sutherland DER. El trasplante pancreático en el tratamiento de la diabetes mellitus insulín-dependiente. Treinta años de controversia. *Cir Esp* 1997;62:54-62
- Consejería de Salud. Diabetes Mellitus tipo 1 – proceso asistencial integrado. Sevilla: Consejería de Salud, 2002
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986
- Gill GV, Alberti KGMM. Outcome of brittle diabetes. *BMJ* 1991; 303:285-6
- Gill GV, Lucas S, Kent LA. Prevalence and characteristics of brittle diabetes in Britain. *Q J Med* 1996;89:839-843
- Gill G, Lucas S. Brittle diabetes characterised by recurrent hypoglycaemia. *Diabetes Metab* 1999;25:308-11
- Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* 2002;359:341-45
- Hotta SS. Isolated Pancreas Transplantation. Health Technology Review 11. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) Pub 95-0068. Rockville: AHCPR, 1995
- Kent LA, Gill GV, Williams G. Mortality and outcome of patients with brittle diabetes and recurrent ketoacidosis. *Lancet* 1994; 344:778-81
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Pancreas Transplant. TA 4, 2003. Bloomington: ICSI, 2003
- Jacobson AM. The psychological care of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1996;334:1249-1253
- Nathan DM. Isolated pancreas transplantation for type 1 diabetes. *JAMA* 2003;290:2861-2863
- Roberston RP. Islet Transplantation as a treatment for diabetes – a work in progress. *N Engl J Med* 2004; 350: 694-705.
- Schade DS, Burge MR. Brittle diabetes: etiology and treatment. *Adv Endocrinol Metab* 1995;6:289-319
- Stratta RJ, Weide LG, Sindhi R, Sudan D, Jerius JT, Larsen JL, Cushing K, Grune MT, Radio SJ. Solitary pancreas transplantation: Experience with 62 consecutive cases. *Diabetes Care* 1997; 20(3): 362-368

Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, Mauer M, et al. Lessons learned from more than 1,000 Páncreas Transplants at a Single Institution. *Ann Surg* 2000; 233(4): 463-501

Sutherland DE, Gruessner RG, Humar A, Kandaswamy R, Najarian JS, Dunn DL, Gruessner A. Pretransplant Immunosuppression for Páncreas Transplants Alone In Nonuremic Diabetic Recipients. *Transplantation Proceedings* 2001;33:1656-1658

Tattersall R, Gregory R, Selby C, Kerr D, Heller S. Course of brittle diabetes: 12 year follow up. *BMJ* 1991; 302:1240-3.

Tattersall RB. Brittle diabetes revisited: the Third Arnold Bloom Memorial Lecture. *Diabet Med* 1997;14:99-110

Vemstrom JM, Mc Bride MA, Rother KI, Hirshberg B, Orchard, Harlan DM. Survival After Pancreas Transplantation in Patients With Diabetes and Preserved Kidney Function. *JAMA* 2003;290:2817-2823.

ANEXO 1: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

MEDLINE

Estrategia 1 (WebSpirs)

```
#7 (((pancreas transplant*) near1 (isolated or alone or
solitary)) in ti,ab) and (("Diabetes-Mellitus-Insulin-
Dependent" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME) or ("Diabetes-
Mellitus" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME))
#6 ("Diabetes-Mellitus-Insulin-Dependent" / all SUBHEADINGS in
MIME,MJME) or ("Diabetes-Mellitus" / all SUBHEADINGS in
MIME,MJME)
#5 "Diabetes-Mellitus-Insulin-Dependent" / all SUBHEADINGS in
MIME,MJME
#4 "Diabetes-Mellitus-Insulin-Dependent" / all SUBHEADINGS
#3 "Diabetes-Mellitus" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME
#2 "Diabetes-Mellitus" / all SUBHEADINGS
#1 ((pancreas transplant*) near1 (isolated or alone or
solitary)) in ti,ab
```

Estrategia 2 (WinSpirs)

```
#1 "Diabetes-Mellitus"/ without-subheadings , complications ,
surgery , therapy
#2 "Diabetes-Mellitus-Insulin-Dependent"/ without-subheadings ,
complications , surgery , therapy
#3 #1 or #2
#4 ((pancreas transplant*) in ti) near1 (isolated or alone or
solitary)
#5 "Pancreas-Transplantation"/ without-subheadings , adverse-
effects , contraindications , economics , mortality , methods
#6 #4 or #5
#7 (#3 in mjme) and #6
#8 #3 and #6
#9 "Disease-Free-Survival"
#10 "Graft-Rejection"/ all subheadings
#11 explode "Mortality"/ all subheadings
#12 "Graft-Survival"/ all subheadings
#13 "Postoperative-Complications"/ all subheadings
#14 "Reoperation"/ all subheadings
#15 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14
#16 #8 and #15
```

IME

1-"Diabetes lábil"
2-"trasplante de páncreas"

COCHRANE

1-"Brittle diabetes"
2-"Páncreas transplant"



JUNTA DE ANDALUCIA