

# Enfoques del trasplante pancreático y de Islotes de Langerhans en el tratamiento de la Diabetes

## Pancreatic Transplantation and Langerhans Islets Approaches in the Treatment of Diabetes

Rafael De Acha Torrez<sup>1</sup>

### RESUMEN

La diabetes es una enfermedad con gran repercusión a nivel mundial, los objetivos de una terapia prolongada, en pacientes con cierta limitación en la terapia exógena convencional son mejorar la calidad de vida con niveles normoglicémicos sustentables. Los trasplantes de órgano o de islotes son alternativas promisorias para este fin. Por lo que el enfoque de las técnicas, historia y perspectivas a futuro es de gran interés dentro de múltiples campos como la cirugía, la endocrinología, la medicina interna, finalmente y más importante la vida del paciente.

### ABSTRACT

Diabetes is a disease with a huge world-wide mean, the objective of a long time therapy, in patients with some limitation with the conventional exogenous therapy are to improve life quality with a sure lasting normoglycemia. Pancreas transplant or pancreatic islets which are promissory on this go. That's why we focus on techniques, history and future perspectives are of a huge interest on many areas, as the surgery, endocrinology, internal medicine and finally and more important patients life. various cardiovascular, metabolic and ophthalmological diseases among others.

### INTRODUCCIÓN

El trastorno metabólico que constituye la diabetes, así como su repercusión multisistémica son campos que abarcaron durante mucho tiempo un gran interés. Siendo la diabetes una enfermedad que afecta a un gran número de habitantes a nivel mundial, las complicaciones, los efectos en el paciente, estilo de vida, capacidad productiva y otras áreas, las medidas terapéuticas de esta generan una gran conmoción investigativa, ya que quedan sin dilucidar muchas incógnitas de la patogenia, fisiopatología y evolución de las diferentes manifestaciones de la enfermedad. Los caminos investigativos apuntan a varias tendencias terapéuticas, la renovación de la información y de los conceptos es clave en el avance de las aplicaciones encontradas.

#### Historia:

Las posibilidades terapéuticas se plantean a lo largo de la historia desde el conocimiento de la enfermedad. Es en 1929 cuando Gayet y Guillaumie<sup>1</sup>, ese mismo año Howssay, Lewis y Foglia<sup>2</sup>, inician con las técnicas de holotrasplante o un trasplante de la mayor parte del páncreas de un perro, demostrando que el elemento injertado podía regular la glucosa sanguínea en perros diabéticos en periodos de por lo menos 12 horas. En 1936 Bottin<sup>3</sup> realiza la recomen-

dación de la anastomosis vascular directa sobre una cánula, señalando índices de supervivencia mayores, Largiader y col<sup>4</sup> señalaron por primera vez buenos augurios en el alotrasplante ortotópico pancreático en perros, con una revascularización por anastomosis termino-lateral entre la aorta receptiva y el tronco celiaco del donador, vena cava del donador y vena cava del receptor, todo el páncreas y un segmento unido del duodeno. Aunque sin supervivencia a largo plazo. Es en 1902 que Sobolew<sup>5</sup> sugiere que el trasplante pancreático podría ser un método eficaz para el tratamiento de la Diabetes Mellitus, el proceso aletarga en resultados hasta que el 17 y 31 de diciembre de 1966 que Kelly y Lillehei<sup>6</sup> realizan los primeros trasplantes pancreáticos simultáneos con trasplantes de riñón en dos pacientes diabéticas tipo I, ambos con técnicas diferentes, publicados seis meses después en la revista Surgery<sup>6</sup>. Desde este acápite aconteció mejoría en los resultados con el doble trasplante.

El proceso de trasplante de islotes de células beta pancreáticas data desde principios del siglo XX como intentos vagamente definidos de este procedimiento. Es en 1967 que se da el primer paso a manos de Paul Lacy<sup>7</sup>, quien mediante el método de digestión pancreática con colagenasa, logra el aislamiento y posterior trasplante de un número suficiente de islotes en modelos animales diabéticos para el año 1972. El

<sup>1</sup>Estudiante de medicina, Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia

#### Correspondencia a:

Rafael De Acha Torrez  
Ko2\_36@hotmail.com

**Palabras claves:** Trasplante, Páncreas, Tratamiento de Diabetes

**Keywords:** Transplant, Pancreas, Diabetes Treatment.

**Procedencia y arbitraje:** no comisionado, sometido a arbitraje externo.

**Recibido para publicación:**

1 de julio de 2011

**Aceptado para publicación:**

15 de septiembre de 2011

**Citar como:**

Rev Cient Cienc Med  
2011;14(1): 31-35

Diabetes mellitus tipo 1 con Insuficiencia Renal Crónica Terminal

Ausencia de Cardiopatía Coronaria

Ausencia de úlceras activas

Serología Virus de la Hepatitis C y B negativas

Anticuerpo anti-HLA < 20%

Edad menor de 50 años

Tabla 1 : Criterios del Receptor<sup>16</sup>.

suceso de avances en estudios del proceso quirúrgico y dificultad de aislamiento de los islotes retardaron el avance del proceso hasta que en 1988 *Camillo Ricordi*<sup>7</sup> introdujera un método semisistémico de aislamiento de los islotes, facilitando la obtención de cantidades más adecuadas de los mismos. Método que después sería desplazado por *Lakey*<sup>8</sup> y su método automatizado para purificación de islotes. Técnicas cuyos avances permitieron en 1990 lograr por primera vez que un paciente con diabetes tipo 1 pudiera suspender el tratamiento con insulina y mantener una normoglicemia tras el trasplante. Sin embargo la emoción del momento se vio frenada por la pronta aparición de hiperglucemia en los escasos casos de trasplante exitoso. Situación que en el año 2000 impulsa al desarrollo del *Protocolo de Edmonton*<sup>9</sup> en el que con un régimen de, un número muy elevado de islotes trasplantados junto con una inmunosupresión libre de esteroides consiguió mejorar significativamente el procedimiento y los resultados del mismo.

#### Consideraciones de ambos procesos:

El proceso de selección de los pacientes para el trasplante pancreático ha ido modificando ciertos parámetros, considerando en la actualidad el único tratamiento para restaurar la normoglicemia a largo plazo, está indicado en un número reducido de pacientes, además de presentar una morbilidad importante. Por otra parte el trasplante de elementos celulares en diabéticos, sean células insulino productoras o islotes ofrece ventajas que lo ponderan como la opción más atractiva<sup>10</sup>.

Las ventajas notorias del trasplante de islotes incluyen un bajo riesgo procedimental, realización casi en régimen ambulatorio y la simplicidad de múltiples intervenciones. Las miras a futuro con la omisión de los riesgos adjuntos a la terapia inmunosupresora alienan un futuro promisorio en esta posibilidad.

Pacientes “adecuados” al trasplante pancreático

actualmente muestran un correcto desarrollo del objetivo de llegar a situaciones de insulino-independencia y prevención de complicaciones evolutivas de la diabetes. Tomando como pacientes “modelo” o candidatos a trasplante están pacientes Diabéticos tipo 1 con insuficiencia renal crónica terminal (trasplante conjunto renal pancreático). Se observó en la década de los 80 un crecimiento expansivo de las intervenciones realizadas, cada vez con resultados más favorables, en parte debido al advenimiento de la inmunosupresión con *ciclosporina*<sup>11</sup>.

#### CONSIDERACIONES DEL TRASPLANTE PANCREÁTICO

Los inmutables riesgos del procedimiento quirúrgico como pérdida del injerto, disminución de la calidad de vida por la inmunosupresión, afecciones dependientes de la técnica empleada como la cistitis o las infecciones de vías urinarias recurrentes como ocurre con las pancreatocistostomía y la pancreaticoduodenocistostomía<sup>12</sup>, las trombosis venosas y rechazos de injerto son significativas complicaciones al procedimiento.

Múltiples estudios demuestran que la supervivencia es mejor cuando se realiza el trasplante simultáneo renal-pancreático. “Más de 23000 trasplantes pancreáticos han sido realizados alrededor del mundo. La mayoría fueron realizados en combinación con el trasplante de riñón. El rango de supervivencia pancreático en un año fue de 85% para los casos de trasplante simultáneo páncreas-riñón, y 76% para el trasplante pancreático solitario”<sup>13</sup>.

La postura de la *American Diabetes Association* acerca de los pacientes para este procedimiento contempla: Que de predilección será en pacientes diabéticos con nefropatía terminal que han recibido o van a recibir un trasplante renal. Cumpliendo: 1) Todos los criterios para el trasplante renal. 2) Padecer problemas clínicos significativos con la terapia insulínica exógena. 3) No presentar excesivo riesgo quirúrgico frente al doble trasplante<sup>14</sup>.

Y en consideraciones especiales, sin alteración renal el trasplante debe ser considerado en:

- 1) Pacientes con antecedentes de complicaciones metabólicas frecuentes, que requieran atención médica clínica.
- 2) Problemas de aceptación de la terapia insulínica exógena, suficiente como para incapacitar esta.
- 3) Fracaso de otros enfoques terapéuticos.
- 4) Consideraciones especiales como son la enfermedad de Kilmestein y Wilson<sup>12</sup>.

El proceso incluye los consensos del Donante y del Receptor. Tabla 1 y 2.

## MANEJO DE LA SECRECIÓN EXOCRINA PANCREÁTICA

El punto discerniente de muchas de las técnicas de trasplante, así como uno de los mayores impedimentos de la operación fue el manejo de la secreción exocrina y las complicaciones que esta acarrea. Una serie de medidas quirúrgicas fueron ideadas para la solución de este impedimento como el drenaje exocrino entérico<sup>15</sup>, drenaje gástrico<sup>16</sup>, drenaje con inserción de ducto<sup>17</sup>, drenaje ducto abierto<sup>18</sup> y el drenaje a uréter<sup>19</sup>. Empleados para reducir las complicaciones a largo y a corto plazo con la secreción exocrina. Debido a las posteriores observaciones de lesiones de la mucosa vesical se ingenió la técnica modificada de Sollinger<sup>20</sup>, en la que se generaba una anastomosis latero-lateral entre un segmento duodenal y la vejiga generando una opción más adecuada y menos conflictiva en complicaciones con la técnica.

## MANEJO DEL DRENAJE VENOSO PANCREÁTICO

El manejo del drenaje venoso en el trasplante pancreático es generalmente a través del drenaje sistémico venoso<sup>21</sup>. Las instituciones de trasplante optaron también por el drenaje portal venoso<sup>22</sup>. Viéndose que este es más “fisiológico”, además “esta derivación evitaba las posibles complicaciones sistémicas de una hiperinsulinemia”<sup>23</sup>. Pese a que el segundo método fue tomado como ideal, este continúa en controversia como demuestra *Philosophie et al* en cuyo estudio indica que “el rango de supervivencia pancreático a 3 años era de 74% para los pacientes sometidos a trasplante pancreático renal simultáneo con drenaje portal venoso, y de 76% para los pacientes que empleaban el drenaje venoso sistémico”<sup>23</sup>. Demostrando adicionalmente un mayor rango de rechazo en los pacientes con empleo de la vía portal. Sin embargo la no randomización del estudio puso a prueba los resultados.

Los datos del estudio posterior del instituto de investigación de trasplante pancreático determinaron que los rangos de supervivencia pancreática funcional eran similares con ambas técnicas, que la forma de realización de cualquiera de las técnicas era el factor más determinante del éxito de las mismas<sup>24</sup>.

## CONSIDERACIONES DEL TRASPLANTE DE ISLOTES

Hasta el momento de la consideración de *Edmonton en Alberta Canadá en el año 2000*, el trasplante de *Islotes de Langerhans*, presentaban una sobrevida con funcionalidad insular en periodos superiores a un mes en aproximadamente un 68% de los casos, en pacientes sobretodo con trasplantes simultáneos renales. *Shapiro* publica resultados excelentes en una serie de

Indicaciones	Contraindicaciones
Criterios generales de donación	Historial de DM tipo 1, 2 y gestacional.
Sin alteraciones de la HbA1c (sin hiperglucemia severa u obesidad)	Antecedentes quirúrgicos o traumáticos de páncreas
Peso de 30 a 100Kg (ideal de 30-80)	Pancreatitis aguda activa o crónica. Aterosclerosis severa, infiltración grasa o edema pancreático.
Estabilidad hemodinámica	Abuso crónico de alcohol
Edad de 6 – 50 años	Hipotensión e hipoxemia severa

*Tabla 2 : Criterios para el donante*<sup>36</sup>.

trasplantes de islotes solitarios en pacientes que presentaban diabetes tipo I sin alteración en la función renal<sup>25</sup>. En los siete casos consecutivos obtenidos con un control normoglicémico insulino-independiente, se empleó un protocolo consensuado inmunosupresor sin la participación de los corticoides, descartados por su papel diabetogénico. En base al protocolo de Edmonton se puntualizan que los receptores serán paciente diabéticos tipo 1 con hipoglucemias graves o inestabilidad metabólica importante<sup>25</sup>.

Un aislamiento de los islotes exento del empleo de productos con xenoproteínas y con un tiempo isquémico frío mínimo<sup>26</sup>.

La masa Beta trasplantada óptima es mayor a 4000 IEQ/kg en cada trasplante<sup>26</sup>.

Las pautas inmunosupresoras excluyen el empleo de corticoides, indican bajas dosis de inhibidores de calcineurinas, empleo de anticuerpo frente al receptor de la IL-2 (*interleucina-2*) y el empleo del *Sirolimus*<sup>8,9,26</sup>.

Actualmente el protocolo ha recibido ciertas modificaciones por parte del grupo de *Lille*<sup>27</sup>. Indicándose la introducción intraportal inmediata post aislamiento. En dependencia de las condiciones constitucionales del receptor y la cuantía de islotes donados se consideraran el número de procesos hasta alcanzar la masa de islotes deseada para lograr la insulino-independencia satisfactoria. El protocolo de trasplante solo de islotes a pacientes diabéticos tipo 1 sin insuficiencia renal se encuentra en actualmente en estudio por el *Immune Tolerance Network*.

Ciertos tópicos notables del trasplante han sido que en algunos casos de funcionalidad parcial se han podido normalizar aspectos del metabolismo lipídico y proteico<sup>28,29</sup>. En enero del 2001 *Fiorina* presentaron evidencias de que la inserción insular podría tener efectos protectores sobre las complicaciones vasculares de la diabetes<sup>30,31</sup>. Puntualizándose el posible papel de importancia del trasplante en la prevención y reducción de complicaciones tardías de la diabetes.

## DESVENTAJAS Y FUTURAS PERSPECTIVAS DE AMBOS PROCESOS

Ambos procesos presentan una serie de aspectos a considerar al momento de tomar en cuenta su papel terapéutico. Pese a la notoria evolución de los procesos quirúrgicos del trasplante, las complicaciones siguen presentes. Los riesgos de la intervención, la mortalidad y la morbilidad del proceso, además de las complicaciones vistas según la técnica pueden desmerecer el empleo de la misma. Los criterios de selección de los donantes óptimos. Los recursos técnicos e intelectuales a nivel de países en vías de desarrollo. Y la falta de material científico investigativo que certifique consensos en diversos cuadros intercursantes para una amplia delimitación de la aplicación pueden entorpecer el proceso de decisión de realización de la intervención. Sin olvidar el riesgo de rechazo que es la complicación de mayor importancia.

En cuanto al trasplante de islotes tenemos en cuenta que el punto menos favorable es el de la insuficiente cantidad de islotes disponibles para trasplantar. Siendo este parte de la triada de posibles limitaciones del proceso, dentro los cuales además se mencionan dificultad de técnicas del proceso de aislamiento y pérdida de función o destrucción post trasplante.

Las limitaciones técnicas e intelectuales en este punto son más evidentes que en el trasplante de páncreas. La relación costo-beneficio debe ser considerado, ya que estamos ante un procedimiento de elevado costo.

Las perspectivas a futuro en la terapéutica relacionada con el trasplante de islotes dependen de los resultados de estudios sobre la obtención de islotes, o de células productoras de insulina o de los aún más controversiales empleos de células embrionarias. Estudios promisorios como el del *Joslin Diabetes Center del 2002*<sup>32</sup>. Muestran que aún existe un futuro en el estudio de la terapia celular. Sin dejar de lado el más amplio campo de investigación actual en este acápite que es el de las técnicas de encapsulación o técnicas de inmunoaislamiento cuyos orígenes ya remontan a los años 70<sup>33</sup>.

La terapéutica que constituye el trasplante pancreático es una realidad creciente, en Latinoamérica ya se cuenta con grandes y reconocidas unidades de trasplante con importantes resultados, el *Centro de Trasplantes de La Clínica Las Condes en Chile* remite datos de trasplantes renales pancreáticos simultáneos desde 1994 y trasplantes de islotes desde el año 2003 con datos de sobrevida de páncreas y de riñón de 83% y 74% a un plazo de 10 años respectivamente<sup>34</sup>. En el 2006 y 2009 el servicio riñón-pancreas del *Instituto de Nefrología de Buenos Aires* ha realizado 93 trasplantes

pancreáticos renales simultáneos, de los cuales 91 lograron la insulino independencia<sup>35</sup>. Viéndose así una tendencia a mejoría de la calidad y supervivencia en los pacientes.

## CONCLUSIONES

Son estas medidas profundas en busca de la superación de un problema latente a nivel de la salud mundial. La posibilidad de mejorar la calidad de vida en estos pacientes es de mérito. Pero además las posibilidades de reducir las futuras complicaciones de un mal tan amplio son resaltables. Los estudios en el campo del trasplante son verdaderas fuentes futuras de soluciones a problemas ya existentes. El refinamiento de las técnicas quirúrgicas, de la tecnología de terapia celular e inmunosupresión son nuevos universos de posibilidades para un mejor futuro. Viendo a pasos agigantados el campo de trasplantes se adentra cada vez más en el tratamiento de enfermedades clínicas que hasta hace poco parecían perpetuarse en la terapéutica convencional.

## REFERENCIAS

1. Gayet R, Guillaumie M. **La regulation de la secrecion interne pancreatique par un processus humorie, demontree par des transpantation de pancreas.** *C Rend Soc Biol* 1927; 97: 1613.
2. Houssay BA, Lewis JT, Foglia VG. **Action compenatrice on preventiva de la grette pancreatique sur la glycemia diabetique on normale.** *C Rend Soc Biol* 1929; 100:140.
3. Bottin J. **Transplantation du pancreas sur la circulation carotidjuggulaire chez le chien survie de l' animal. Causes de la mort.** *C Rend Soc Biol* 1936;121:872.
4. Largaier F, Lyons GW, Hidalgo F et al. **Orthotopic alotransplantation of the pancreas.** *Am J Surg* 1967; 113:70.
5. Sobolew LW. **Zur Normalen und Pathologischen Morphologie der Inneren Secretion der baucheldruse Virchow.** *Arch Path Anat* 1902; 168:91.
6. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. **Allo-transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy.** *Surgery* 1967;61: 827-37.
7. Ricordi C, Lacy PE, Finke EH, Olack BJ, Scharp DW. **Automated method for isolation of human pancreatic islets.** *Diabetes* 1988;37:413-420.
8. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. **Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen.**
9. University of Alberta, Edmonton, AB, Canada (A.M.J.S., E.A.R., J.P., G.S.K., J.R.T.L.);2000
10. Eduard MM, Montserrat NG, Noelia TB. **Trasplante de islotes de páncreas y terapia celular en diabetes.**
11. Stock PG y Bluestone JA. **Beta-Cell Replacement for Type I Diabetes.** *Ar. Of Medicine* 55:133-156, 2004
12. Dr. LuiS Ruso . FACS. **Conferencia dictada en la Academia Nacional de Medicina VII Reunión conjunta de las Academias Nacionales de Medicina del Plata.** *Montevideo.* Octubre de 1996.
13. Chang-Sheng M, Zhong-Hua KC. **Progress in pancreas transplantation and combined pancreas-kidney transplanta-**

tion. Wuhan, China 2007.

14. American Diabetes Association. **Pancreas transplantation for patients with diabetes mellitus.** *Diabetes Care* 1996; 19(suppl. 1): S39.

15. Lillehei RC, Simmons RL, Najarian JS, Weil R, Uchida H, Ruiz JO, et al. **Pancreatico-duodenal allotransplantation: experimental and clinical experience.** *Ann Surg* 1970;172:405-436.

16. Calne RY. **Paratopic segmental pancreas grafting: a technique with portal venous drainage.** *Lancet* 1984;1:595-597. 6142308

17. Dubernard JM, Traeger J, Neyra P, Touraine JL, Tranchant D, Blanc-Brunat N. **A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: trials in dogs and in man.** *Surgery* 1978;84:633-639.

18. Sutherland DE, Goetz FC, Najarian JS. **Intraperitoneal transplantation of immediately vascularized segmental pancreatic grafts without duct ligation. A clinical trial.** *Transplantation* 1979;28:485-491.

19. Gliedman ML, Gold M, Whittaker J, Rifkin H, Soberman R, Freed S, et al. **Clinical segmental pancreatic transplantation with ureter-pancreatic duct anastomosis for exocrine drainage.** *Surgery* 1973;74:171-180.

20. Sollinger HW, Cook K, Kamps D, Glass NR, Belzer FO. **Clinical and experimental experience with pancreaticocystostomy for exocrine pancreatic drainage in pancreas transplantation.** *Transplant Proc* 1984;16:749-75.

21. Boggi U, Vistoli F, Signori S, Del Chiaro M, Campatelli A, Di Candio G, et al. **Surveillance and rescue of pancreas grafts.** *Transplant Proc* 2005;37:2644-2647

22. Philosophe B. **Portal versus systemic delivery of insulin: immunologic benefits for pancreas transplantation.** *Curr Opin Organ Transplant* 2002;7:180-184.

23. Philosophe B, Farney AC, Schweitzer EJ, Colonna JO, Jarrell BE, Krishnamurthi V, et al. **Superiority of portal venous drainage over systemic venous drainage in pancreas transplantation: a retrospective study.** *Ann Surg* 2001;234:689-696

24. Petruzzo P, Konan PG, Feitosa LC, Da Silva M, Touiti D, Lefrancois N, et al. **A randomized trial in simultaneous pancreas-kidney transplantation: portal versus systemic venous drainage of the pancreas allograft.** *Transplant Proc* 2000;32:2776-2777

25. Shapiro AMJ, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP et al. **International Trial of the Edmonton**

**protocol for islet transplantation.** *N Engl J Med* 2006;355:1318-1330.

26. EA Ryan, BW Paty, PA Senior, D Bigam, E Alfadhli, NM Kneteman, JRT Lakey, AMJ Shapiro. **Five year follow-up after clinical islet transplantation.** *Diabetes*. 54: 2060-2069, 2005.

27. Gmyr V, Kerr-Conte J, Belaich S, Vandewalle B, Leteurtre E, Vantyghem MC et al. **Adult human cytochrome 19-positive cells reexpress insulin promoter factor 1 in vitro: further evidence for pluripotent pancreatic stem cells in humans.** *Diabetes* 2000; 49: 1671-1680.

28. Battezzati A, Benedini S, Caldara R, Caroli G, Secchi A, Pozza G, Luzi L. (2001): **Prediction of the long-term metabolic success of the pancreatic graft function.**

29. Abe H, Yamada N, Ishibashi S, Makuuchi M. (2000): **Chronic inhibitory effect of insulin on plasma lipid concentrations in rats with transplanted pancreas.**

30. Fiorina P, La Rocca E, Venturini M, et al. **effects of Kidney-pancreas transplantation on atherosclerotic risk factors and endothelial function in patients with uremia and type I diabetes.** *Diabetes* 2001.

31. Fiorina P, La Rocca E, Astorri E, et al. **Reversal left ventricular diastolic dysfunction after kidney-pancreas transplantation in type I diabetic uremic patients.** *Diabetes Care* 2000; 23: 1804-1810.

32. Joalin diabetes Center. **Researchers identify Key molecule in Type 1 Diabetes Progression.** *Harvard Medical School* [Webweekly version] 2004 June. Disponible en: URL [http://webweekly.hms.harvard.edu/archive/pressreleases/jos/0604type1\\_molecule.html](http://webweekly.hms.harvard.edu/archive/pressreleases/jos/0604type1_molecule.html)

33. Soon-Shiong P, Heintz RE, Merideth N, Yao QX, Yao Z, Zheng T, et al. **Insulin Independence in type I diabetic patient after encapsulated islet transplantation.** *Lancet* 1994; 343 (8903): 950-1

34. Dr. Jorge Morales B., E.U. Cristina Herzogo., Dr. Erwin Buckel G. **El centro de trasplante de Clínica Las Condes: Después de 15 años ¿Cuál ha sido el aporte a la medicina chilena?.** *Rev. Med. Clin. Condes* 2010; 21(2) 300-305.

35. LiliN Ewnwio, Gabriel Illanes, Carlos Quarín, Rafael Maurette, Nicolás Sánchez, Domingo Casadei. **Trasplante Renopancreas Experiencia en el Instituto de Nefrología de Buenos Aires.** *Rev. Nefrología*. Vol. 29 Num. 3 2009.

36. H. universitario "la fe" Valencia. **Protocolo de trasplante Riñón-Pancreas.** *Version: Valencia*, 25 de Enero del 2006.