

PARTE III

**TRASPLANTE DE
ÓRGANOS**

Índice de la Parte III

Trasplante de órganos: generalidades	540
DR. JORGE RAÚL DEFELITTO	
Trasplante y procuración de órganos [NUEVO]	549
DRES. DARÍO RAMALLO, JOSÉ JURI, CARLOS COBOS Y LUCAS MCCORMACK	
Trasplante hepático actual [NUEVO]	571
DRES. MATEO POUPARD, EMILIO GASTÓN QUIÑONEZ Y FRANCISCO JUAN MATTERA	
Trasplante renal [NUEVO]	626
DRES. MARIANO GASTÓN MASSA, JORGE CLEMENTE RAIMONDI, ROBERTO FORTUNATO TANUS Y FRANCISCO OSELLA	
Trasplante intestinal [NUEVO]	670
DRES. DARÍO NILO TERÁN, PABLO ALBERTO FARINELLI, DIEGO ANDRÉS RAMISCH Y GABRIEL EDUARDO GONDOLESI	
Cirugía del trasplante de duodeno-páncreas [NUEVO]	705
DRES. SUNG HO HYON Y PABLO HUESPE	
Trasplante pulmonar [NUEVO]	718
DRES. DOMINGO JAVIER CHIMONDEGUY Y JUAN BRAGA MENÉNDEZ	

Trasplante de órganos: generalidades

DR. JORGE RAÚL DEFELITTO

Presentamos una introducción general a los trasplantes, en forma sintética, que será ampliada y desarrollada en forma específica para cada trasplante de órgano.

Se llama trasplante a las transferencias de órganos, tejidos o células vivas de un individuo a otro con el objetivo de mantener la integridad funcional del tejido trasplantado en el receptor.

El trasplante se utiliza como tratamiento de aquellas enfermedades que anulan la función de un órgano o la reducen de tal manera que la insuficiencia resultante sea incompatible con la vida mientras el resto del organismo mantiene su función indemne. También cuando la calidad de vida sea inaceptable.

«El paciente debe estar lo suficientemente enfermo para que requiera un trasplante y lo suficientemente compensado para poder soportarlo».

Hay distintos tipos de injerto:

- *Aloinjerto u homoinjerto.* Cuando donante y receptor son genéticamente diferentes pero de la misma especie. Más frecuente en humanos.
- *Xenoinjerto o heteroinjerto o heterólogo.* Cuando donante y receptor son de especies distintas (válvulas cardíacas de cerdo en humanos).

- **Autoinjerto.** Es la transferencia de tejidos de un sitio a otro en el mismo individuo (ej.: injerto óseo para estabilizar fracturas).
- **Isoinjerto.** Es la transferencia de tejidos entre gemelos idénticos entre los que no hay rechazo.
- **Ortotópico.** Extracción del órgano del paciente y sustitución por el del donante. El órgano ocupa su posición anatómica normal.
- **Heterotópico.** El órgano del paciente permanece como apoyo del órgano del donante y se injerta el órgano nuevo en un lugar distinto del que ocupa el del paciente. No se elimina el órgano enfermo, se inactiva. Es muy frecuente en trasplantes renales.

Clasificación del trasplante

Tejidos: córnea, hueso, válvula cardíaca, piel, pelo, uñas. Los tejidos, por su menor demanda metabólica, toleran períodos prolongados de isquemia y pueden ser ablacionados varias horas después de la detención circulatoria. Pueden preservarse en bancos durante tiempos variables, que en algunos casos llegan a meses o años.

Órganos: corazón, hígado, riñón, pulmón, páncreas, intestino. Los órganos reciben irrigación por vasos exclusivos. Tales órganos, dada la especialización de sus estructuras celulares y su elevada demanda metabólica toleran escasos tiempos de isquemia. La posibilidad y pronóstico del trasplante depende de la conservación óptima de su función hasta la ablación y de la adecuada preservación en el período de isquemia fría hasta la reperfusión en el receptor. Necesitan también ser perfundidos con soluciones de preservación a bajas temperaturas durante su transporte para evitar alteraciones electrolíticas y ácido base del medio intracelular, las alteraciones de toxicidad extracelular y el efecto deletéreo de los radicales libres del oxígeno entre otras cosas.

Células: de páncreas (islotos de Langerhans), células madre de médula ósea, obtenidas de sangre periférica o de sangre de cordón umbilical. Ciertos

tipos de cáncer, trastornos genéticos o sanguíneos, alteraciones del sistema inmune mejoran notablemente con el empleo de células madre, que pueden en general ser trasplantadas con una inyección. Ej.: niños con leucemia, se destruyen los glóbulos blancos cancerígenos con quimioterapia y luego se reemplazan con células madre del cordón umbilical.

El trasplante comienza con la denuncia de un potencial donante, continúa con el proceso de procuración que mantiene en buen estado los órganos y tejidos del cadáver hasta que los mismos son ablacionados y posteriormente transportados en condiciones especiales y en un período de tiempo limitado, hasta donde se encuentra el receptor; para ser finalmente implantados.

Tipo de donante

En la actualidad los trasplantes clínicos son aloinjertos de parientes vivos o donantes cadavéricos; los primeros se utilizan preferentemente en los órganos pares. Los cadavéricos se utilizan para los trasplantes de órganos únicos y vitales.

Donante vivo

En este caso el donante sigue vivo después de la donación, generalmente emparentados. Se pueden donar: tejidos (piel), células (médula ósea), órgano completo (riñón) o parte de un órgano que tenga capacidad de regeneración (hígado).

Donante cadavérico

En este caso el donante es un individuo fallecido en muerte encefálica, en el cual los órganos a trasplantar son mantenidos con vida hasta el trasplante, manteniendo la irrigación los órganos a ser trasplantados.

Por muerte encefálica se entiende el cese irreversible y permanente de las funciones de todas las estructuras cerebrales, lo cual es incompatible con la vida.

Se patentiza por medio del electroencefalograma isoelectrico o plano, además de otras pautas técnicas que aseguran la irreversibilidad del proceso que lleva irremediablemente a la muerte total. En nuestra legislación, la Ley 21.541 y el Decreto reglamentario 3.011 autorizan a un equipo formado por un clínico, un neurólogo o neurocirujano y un cardiólogo a certificar el fallecimiento de un dador mediante: 1) electroencefalograma practicado en las condiciones que exige el artículo 21 de la citada ley; 2) la ausencia de respiración espontánea; 3) pupilas midriáticas o en posición intermedia pese a estímulos fóticos intensos; 4) ausencia de reflejos oculoencefálicos durante las rotaciones cefálicas pasivas; 5) pruebas calóricas vestibulares negativas; y 6) prueba atropénica negativa. Una vez obtenido el dador y cumplidos los requisitos de ley es común realizar ablaciones múltiples (riñones, hígado, páncreas, huesos, corazón, pulmones, piel y córneas).

Selección del donante

Hay determinados criterios de selección del donante: generales y de acuerdo a cada órgano o tejido a trasplantar y se modifican constantemente.

Exclusiones: también generales y en relación a cada trasplante (enfermedad neoplásica, infecciones, antecedentes de internación psiquiátrica, embarazo, otras patologías a evaluar en cada caso).

Evaluación del potencial donante

- Evaluación de la historia clínica
- Examen físico
- Datos analíticos
- Serología
- Histocompatibilidad
- Estudios complementarios

El mayor inconveniente para el progreso de la técnica y el desarrollo de los trasplantes radica en el fenómeno de rechazo; para minimizarlo se busca el mayor parecido genético entre el donante y el receptor, lo cual ha demostrado ser útil hacerlo en base a la compatibilidad antigénica en los grupos sanguíneos principales (sistema ABO) y en un grupo de «antígenos de trasplante» o de histocompatibilidad presentes sobre la membrana de las células del donantes conocidos como HLA (por sus siglas en inglés, *Human Leukocyte Antigen*) o complejo mayor de histocompatibilidad cuya expresión genética se halla regida por un *loci* genético bien identificado en el cromosoma 6.

De todas formas, posteriormente al trasplante la persona receptora debe recibir fármacos inmunosupresores para evitar que el órgano sea reconocido como extraño y se produzca un rechazo, salvo en el caso de los isotrasplantes. Con la desventaja de que el paciente pierde toda su inmunidad.

Tipos de rechazo

Dependiendo de la velocidad con la que se produzca, se distinguen 4 tipos de rechazo:

Rechazo hiperagudo: se produce sólo horas o incluso minutos después del injerto. Es el rechazo fulminante mediado por anticuerpos, cuando el receptor se halla previamente sensibilizado por embarazo, transfusión o trasplante previo o bien porque no se ha tomado el recaudo de controlar que exista compatibilidad ABO. La expresión histopatológica del fenómeno es la destrucción del injerto en las horas o minutos que siguen a la revascularización, por trombosis o infarto de los pequeños vasos del injerto, por lo que son ineficaces todas las técnicas de inmunosupresión como tratamiento. Es por ello que la evaluación pre trasplante debe constar de:

- a. verificar compatibilidad ABO;
- b. realizar pruebas cruzadas para anticuerpos tisulares (leucocitos donantes + suero receptor). Tipificación tisular de la compatibilidad HLA.

Rechazo acelerado: se manifiesta durante los primeros días postrasplante.

Rechazo agudo: es aquel que se produce en el primer mes postrasplante. No se conoce el mecanismo exacto por el que se produce. Su mecanismo principal es la reacción del huésped contra el injerto conocida como HVGR (por sus siglas en inglés, *Host Vr. Graft Reaction*) y mediada por linfocitos (reacción celular). Como respuesta de hipersensibilidad retardada, similar a la provocada por la tuberculina, causa la destrucción del injerto al cabo de días o meses, provocando infiltración mononuclear, edema y hemorragia. Como existe una indemnidad vascular, se puede tratar este tipo de rechazo mediado por células intensificando la terapia inmunosupresora. Después del rechazo agudo el injerto suele presentar áreas de fibrosis y otras de regeneración. Generalmente, luego de un episodio de rechazo agudo, pasan muchos años en los que existe una «adaptación» probablemente debida al desarrollo de alguna «supresión» específica para el donante en la respuesta inmune del receptor.

Rechazo crónico: se produce meses o años después del trasplante y su etiología no se conoce con exactitud. Tiene muchas veces una progresión insidiosa pero inexorable pese a una inmunosupresión creciente, pues en esta modalidad el daño vascular es lo primero por extrema proliferación endotelial que progresivamente ocluye los vasos del injerto.

Inmunosupresión

Luego de realizado el implante, la lucha contra el rechazo está presidida por la inmunosupresión con drogas que hagan tolerables inmunológicamente las diferencias que quedan después de realizado el descarte de compatibilidades por medio de la tipificación tisular y las pruebas cruzadas.

A excepción de los isoinjertos (trasplante entre gemelos, no hay rechazo), la inmunosupresión no puede detenerse después del trasplante, pero a dosis intensivas sólo debe usarse las primeras semanas o durante la crisis de rechazo. Posteriormente, el injerto puede mantenerse con dosis relativamente

pequeñas de fármacos inmunosupresores que desde luego tienen efectos adversos mucho menores.

La eficacia de la inmunosupresión solo puede medirse por la respuesta específica e inespecífica de los linfocitos en la sangre periférica y por la funcionalidad del injerto; de modo que la dosis de inmunosupresores solo se regula con base en su toxicidad.

Fármacos inmunosupresores

Prednisona o metilprednisona

Se administra a dosis elevadas (2 a 20 mg/kg/d) en el momento del trasplante y en los tejidos de rechazo, para ir disminuyendo hasta una dosis de mantenimiento de 0,2 mg/kg/d que debe darse indefinidamente. Debido a los efectos adversos, sobre todo en los niños en los que detiene el crecimiento, en ciertas ocasiones se utiliza a días alternos, pero esto reduce su capacidad inmunosupresora.

Azatioprina

Es un antimetabolito que se usa desde el momento mismo del trasplante y que es tolerado indefinidamente por el receptor a dosis de 1,5 a 3 mg/kg/d. Sus efectos adversos son la depresión de medula ósea y la hepatitis.

Ciclofosfamida

Es un agente alquilante y es el sustituto para los pacientes que no toleran la azatioprina. Tiene con frecuencia episodios de toxicidad grave: cistitis hemorrágica, alopecia, infertilidad, etc.

Ciclosporina A

Su acción es sumamente específica pues inhibe de manera intensa la formación de células T citotóxicas, lo cual resulta evidente en cultivos mixtos de linfocitos y evitando el rechazo de aloinjertos con su administración profiláctica. Impediría la producción de IL-2, esencial para la proliferación de los clones de linfocitos T reactivos a antígenos, aunque no inhibe las células T

supresoras. Su uso ha hecho evolucionar los trasplantes clínicos pues en combinación con dosis bajas de prednisona suplanta con ventaja a todas las otras drogas debido a su especificidad. Su principal desventaja radica en su nefrotoxicidad y en su absorción en medio liposoluble (leche o aceite) cuando es administrada oralmente.

Otros

Se han usado con variado suceso:

- globulina antilinfocitaria (ALG)
- anticuerpos monoclonales contra células T (MoAb, OKT3)
- irradiación

En la Republica Argentina, la Ley 24.193 (Ley de Trasplante de Órganos y Tejidos) —texto actualizado por Ley 26.066— enmarca la actividad de procuración y trasplante de órganos, tejidos y células a nivel nacional. Se agregan a continuación enlaces con mayor información:

Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina (SINTRA)

CRESI - Central de Reportes

El Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) es el organismo que impulsa, normatiza, coordina y fiscaliza las actividades de donación y trasplante de órganos, tejidos y células en nuestro país. Actúa en las provincias argentinas junto a 24 organismos jurisdiccionales de ablación e implante con el fin de brindar a la población un acceso transparente y equitativo al trasplante.

El INCUCAI es una entidad descentralizada que depende de la Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos del Ministerio de Salud de la Nación. Sus acciones se orientan a dar cumplimiento efectivo a la Ley de Trasplante de Órganos, normativa que establece las líneas de su funcionamiento, para satisfacer la demanda de los pacientes que esperan un trasplante.

La misión del INCUCAI es promover, regular y coordinar las actividades relacionadas con la procuración y el trasplante de órganos, tejidos y células en el ámbito nacional, garantizando transparencia, equidad y calidad. La visión apunta a construir un sistema inserto en la estructura sanitaria que sea capaz de generar respuestas a las múltiples demandas de trasplantes, sustentado por la confianza y la actitud positiva de la comunidad hacia la donación.

Referencias bibliográficas

FROHN C, FRICKE L, PUCHTA J-C, KIRCHNER H. The effect of HLA-C matching on acute renal transplant rejection. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(2):355-360.
[doi:10.1093/ndt/16.2.355](https://doi.org/10.1093/ndt/16.2.355)

INSTITUTO NACIONAL CENTRAL ÚNICO COORDINADOR DE ABLACIÓN E IMPLANTES (INCUCAI).
<<https://www.argentina.gob.ar/salud/incuca>>

SIMMONS RL, MIGLIORI RJ, SMITH CR, REEMTSMA K, NAJARIAN JS. Trasplantes. En SCHWARTS y col. *Principios de Cirugía.* 4ª ed. México: Ed. Interamericana/McGraw-Hill; 1991. Vol. 1, cap. 10.

Trasplante y procuración de órganos

**DRES. DARÍO RAMALLO, JOSÉ JURI, CARLOS COBOS Y
LUCAS McCORMACK**

Objetivos de aprendizaje

- Introducir a los alumnos en los conocimientos de básicos relacionados con la procuración y trasplante de órganos y tejidos
- Conocer el marco institucional y legal en el que se encuadra la actividad en nuestro país
- Definir claramente en qué consiste el diagnóstico de muerte
- Informar qué tipos de trasplantes existen y cómo se constituye la lista de espera para trasplantes en nuestro país
- Entender cuáles son las limitaciones en la procuración que motivan que haya escasez de órganos para trasplante
- Actualización sobre la situación de la actividad

Introducción

El trasplante es un tratamiento que consiste en la extracción de un órgano (o parte de un órgano) o tejido de un donante para ser implantado en otra persona con un tejido u órgano enfermo, el cual no se encuentra en

condiciones de cumplir las funciones vitales o cuando la calidad de vida sea inaceptable, producto de esta condición.

En nuestro país se realizan los siguientes trasplantes de órganos: corazón, pulmón (uni o bilateral), hígado, riñón, intestino y páncreas. También se realizan trasplantes combinados de más de un órgano en el mismo receptor: reno-pancreático, hepato-renal, cardio-renal, hepato-intestinal, cardio-pulmonar, cardio-hepático, pancreato-intestinal y hepato-pancreático.

También se pueden trasplantar los siguientes tejidos: córneas, piel, huesos, válvulas cardíacas, células progenitoras hematopoyéticas y células beta de los islotes de Langerhans pancreáticas.

La ablación es un procedimiento quirúrgico, que se realiza en un quirófano y bajo condiciones de estricta esterilidad, mediante el cual se realiza la extracción de los órganos y/o tejidos del cuerpo de un fallecido (muerte encefálica) con el objetivo final de realizar un trasplante en un receptor enfermo. Puede ablacionarse sólo un órgano (un solo equipo quirúrgico) o pueden ablacionarse varios órganos simultáneamente. Dicho procedimiento se llama ablación multi-orgánica y es realizado generalmente por varios equipos especializados.

La posibilidad de realizar un operativo multiorgánico depende fundamentalmente del mantenimiento del potencial donante (estabilización de parámetros hemodinámicos-ventilatorios para asegurar la viabilidad de los órganos a ablacionar), pero también de la edad, el estado de salud previo, las comórbidas pre-existentes del donante, la causa de fallecimiento, los días previos de ARM y las interurrencias infecciosas condicionan la realización del trasplante. Una ablación multiorgánica exitosa culmina en numerosos receptores trasplantados con órganos y/o tejidos.

En el caso que se ablacionen órganos, dichos órganos son conservados a baja temperatura (4 °C), en condiciones de esterilidad, y con líquidos de preservación (solución de Wisconsin, HTK o Celsior). El tiempo de preservación desde el clampeo vascular en la ablación hasta la reperfusión en el implante en el receptor se denomina *isquemia fría*, y debe ser lo más limitada posible

para preservar la viabilidad del órgano. Los límites máximos son variables, dependiendo del órgano conservado (corazón y pulmón < 4-6 h, hígado < 12-18 h y riñón < 24-30 h).

Tipos de donantes de órganos y tejidos

Se define a un donante de órganos y tejidos a aquella persona que ha decidido donar sus órganos en vida (*donante vivo*) o después de su muerte (*donante cadavérico*) para ser implantados a un receptor que padece una insuficiencia terminal de algún órgano o tejido. Los donantes de órganos y tejidos se pueden clasificar dependiendo de una serie de variables:

Según se trate de un donante vivo o muerto

Donante cadavérico: es aquel que se convierte en donante de órganos y tejidos una vez ocurrido su fallecimiento, sea este diagnosticado por Paro Cardíaco (Donante de Tejidos a Corazón Parado¹) o Bajo Criterios Neurológicos (Donante de Órganos y Tejidos a Corazón Batiente).

Donante vivo: Persona que decide donar algún órgano o parte de un órgano.

Según el parentesco familiar entre el donante vivo y el receptor

Donante vivo relacionado: para realizar la donación debe estar relacionado parentalmente hasta 4º grado con el receptor. La ley N°27447 reconoce la donación entre cónyuge o unión convivencial. En estos casos se puede donar un riñón (órgano par), un segmento de hígado, un lóbulo pulmonar y ya existen casos descriptos de donación de partes de páncreas.

¹ Existen países donde hay programas de Donación de órganos por Paro Cardíaco o mejor denominados Donación de Órganos en Asistolia. Si bien la Ley N° 27.447, en el Capítulo VIII - Actos de disposición de órganos y tejidos a los fines de la donación, reconoce que el fallecimiento de una persona puede certificarse tras la confirmación del cese irreversible de las funciones circulatorias o encefálicas, aún en la República Argentina no se encuentra reglamentado este tipo de donación de órganos, aunque constituye un aspecto en revisión para su implementación próxima.

Otro tipo de donación no emparentada habilitada por la Ley N° 27.447 es la «donación cruzada»: donante y receptor de cada pareja deben estar relacionados.

Según la situación en el proceso de procuración y el destino del órgano o tejido ablacionado

Potencial donante: persona fallecida que no presenta ninguna contraindicación médica ni legal para la donación de órganos y tejidos.

Donante real: se denomina así al donante al que se le ablaciona (extirpa mediante métodos quirúrgicos) uno o más órganos irrigados, para ser implantados.

Donante efectivo: es el donante al que se le ablaciona uno o más órganos irrigados con o sin tejidos, que son efectivamente implantados, de no mediar ninguna contraindicación u objeción para el implante.

Donante de tejidos: es aquel donante al que se le ablacionan sólo tejidos.

Según el número de órganos ablacionados en el donante

Donante mono-orgánico: es aquel donante real al que se ablaciona un órgano irrigado, siendo ambos riñones considerados órganos únicos.

Donante multi-orgánico: se denomina así al donante real al que se ablacionan más de un órgano irrigado (riñones, hígado, pulmones, corazón, páncreas, intestino) con o sin tejidos.

Según la calidad del donante cadavérico

Donante ideal: es un potencial donante de hasta 50 años, sin enfermedades previas, con función normal de cada uno de sus órganos, con menos de 24 horas de internación y de asistencia respiratoria mecánica (ARM).

Donante con criterios expandidos (donante marginal o sub-óptimo): es un potencial donante que reúne determinadas características sub-óptimas, como, por ejemplo: edad, enfermedades previas relevantes (hipertensión arterial, diabetes, sobrepeso, entre otras), problemas durante el mantenimiento (paro cardíaco recuperado o informes anatómo-patológicos de una biopsia que

considera al órgano sub-óptimo). Es convertido en donante real por necesidad o urgencia trasplantológica.

Potencial donante cadavérico de órganos y tejidos

Un potencial donante en situación de muerte bajo criterios neurológicos (muerte encefálica) se detecta siempre generalmente en las unidades de cuidados intensivos (UTI). Las causas más frecuentes de muerte cerebral en Argentina son los accidentes cerebrovasculares, seguidos por los traumatismos craneoencefálicos y la encefalopatía anóxica.

En esas situaciones, el médico intensivista realizará el mantenimiento del potencial donante, con el objetivo de perfundir adecuadamente los órganos y tejidos para que sean viables y puedan ser implantados en pacientes receptores que los necesiten. En caso de paro cardíaco es posible la donación aislada de tejidos (ej.: hueso, piel, córneas), para los que también hay lista de espera. El fallecimiento en paro cardíaco, ya sea en la sala común, en la guardia, en el domicilio de un paciente o en la morgue, permite la ablación de tejidos, en el caso de las córneas hasta 12 horas después del paro cardíaco.

Detección de un potencial donante de órganos y tejidos

Los avances en el área de la medicina intensiva han mejorado el pronóstico de los enfermos críticos, aumentando la disponibilidad de este recurso limitado. Una de las áreas que más ha evolucionado en los últimos años ha sido el tratamiento global del enfermo neurocrítico, considerado en la actualidad parámetro de calidad en las unidades de cuidados críticos. En nuestro país, desde setiembre de 2003 está en vigencia el Programa Federal de Procuración de Órganos y Tejidos, articulado con el Subprograma de Garantía de Calidad en el proceso de procuración de órganos. Se basa en la detección y seguimiento de pacientes neurocríticos con Glasgow 7 o menos (PSG < 7). Este subprograma consiste no solo en la detección y el registro de todo enfermo neurocrítico grave en hospitales seleccionados a tal fin, sino

también su seguimiento posterior, garantizando calidad en el tratamiento. En caso de evolución ominosa, procura evitar la parada cardíaca y así mantener una adecuada función de los órganos, lo que determina la calidad del desarrollo de los procesos que derivan en la realización de los trasplantes. La implementación de este subprograma ha permitido aumentar la detección de situaciones de muerte encefálica, aumentando la generación de donantes reales.

Desde el momento en que se sospecha la instauración de muerte encefálica, los cuidados del enfermo se transforman en medidas de mantenimiento, para lograr los parámetros fisiológicos necesarios para realizar el diagnóstico de muerte encefálica, manteniendo las variables hemodinámicas y ventilatorias que permitan la viabilidad de los órganos a ablacionar.

Denuncia de un potencial donante

La previa Ley de Trasplante de Órganos y Tejidos de la República Argentina marcaba la obligatoriedad de denunciar todo potencial donante de órganos y tejidos (Ley Nº 24.193, artículo 26). La ley actual de Trasplante de Órganos, Tejidos y Células Nº 27.447 exige un compromiso mayor del profesional de salud con la procuración de órganos y tejidos, como se expone en el Capítulo VIII — Actos de disposición de órganos y tejidos a los fines de la donación: «obligación de los médicos de que certifiquen el fallecimiento al iniciar el proceso de donación, conforme las normas dictadas por el INCUCAI». Dependiendo de cada centro donde se encuentre el potencial donante, el comienzo del proceso de donación puede ser realizar la denuncia al coordinador hospitalario de trasplante de esa institución, o colaborar con el mantenimiento del potencial donante hasta que llegue la guardia médica operativa de la jurisdicción a cargo.

La falta de denuncia de potenciales donantes por los médicos de las unidades de terapia intensiva o de cualquier unidad cerrada o *shock room* es la principal causa que determina la escasez de órganos para trasplante. El

responsable de iniciar el proceso de donación de órganos y tejidos es cualquier médico que haya corroborado en el diagnóstico de Glasgow < 7 o, en el caso de tejidos, el fallecimiento por parada cardiocirculatoria.

Debido a la falta de denuncia de potenciales donantes, el Programa Federal de Procuración incorporó la figura del Coordinador Hospitalario de Trasplante distribuyendo más de 130 profesionales en los 90 hospitales de mayor complejidad del país. La función del coordinador hospitalario no sólo se limita a la detección del potencial donante, y a la donación efectiva de órganos para trasplante, es también el encargado de realizar la difusión en la comunidad hospitalaria de la temática donación-trasplante, responsable del cumplimiento de los subprogramas de garantía de calidad, y una figura de fortalecimiento institucional.

El concepto de muerte encefálica

La muerte es el evento que marca el fin de la vida: los criterios médico-legales para su diagnóstico y certificación han ido modificándose a lo largo de la historia.

La muerte puede producirse por innumerables causas, pero cuando es por lesiones catastróficas que destruyen la estructura encefálica se la conoce como muerte encefálica y significa el fallecimiento de la persona.

Certificar la muerte utilizando los criterios neurológicos es posible sólo cuando los pacientes neurológicos críticos fallecen con soporte artificial de funciones. El desarrollo tecnológico permite el sostén artificial y transitorio de funciones vitales.

La pérdida total y definitiva de las funciones comandadas por el cerebro y el tronco cerebral, se manifiestan por la desaparición de los reflejos neurológicos centrales y el paro respiratorio.

Se debe certificar la muerte a través de estudios adicionales; por ejemplo, un electroencefalograma que demuestre la desaparición de la actividad

eléctrica del cerebro, o estudios que indiquen la ausencia de irrigación sanguínea al cerebro y tronco.

Diagnóstico de muerte bajo criterios neurológicos

«Cese irreversible en las funciones de todas las estructuras neurológicas intracraneales, tanto de los hemisferios cerebrales como del tronco encéfalo». Esta situación clínica aparece cuando por una patología intracraneal de cualquier origen, hace que la presión intracraneal (PIC) se eleve por encima de la tensión arterial sistólica (TAS), dando lugar a la parada circulatoria cerebral.

Ley Nº 27.447

Ley de Trasplante de Órganos y Tejidos – Certificación del fallecimiento

Art. 36.- Certificación del fallecimiento. El fallecimiento de una persona puede certificarse tras la confirmación del cese irreversible de las funciones circulatorias o encefálicas. Ambos se deben reconocer mediante un examen clínico adecuado tras un período apropiado de observación.

Art. 37.- Los criterios diagnósticos clínicos, los períodos de observación y las pruebas diagnósticas que se requiera de acuerdo a las circunstancias médicas, para la determinación del cese de las funciones encefálicas, se deben ajustar al protocolo establecido por el Ministerio de Salud de la Nación con el asesoramiento del INCUCAI.

En el supuesto del párrafo anterior la certificación del fallecimiento debe ser suscripta por dos (2) médicos, entre los que tiene que figurar por lo menos un (1) neurólogo o neurocirujano. Ninguno de ellos debe ser el médico o integrante del equipo que realice ablaciones o implantes de órganos del fallecido. La hora del fallecimiento del paciente es aquella en que se completó el diagnóstico de muerte.

Protocolo Nacional para la determinación del cese irreversible de las Funciones Encefálicas

Resolución 716/2019 (Fecha de publicación 29/04/2019; vigencia a partir del 08/05/2019)

1. Requisitos de inclusión:
 - a. Se requiere que la lesión que produce el coma sea conocida, esté debidamente documentada, por evidencia clínica o por neuroimagen, y que a juicio del médico tenga magnitud suficiente para producir el daño encefálico total e irreversible. En los casos en que la causa de muerte no quede clara se procederá de acuerdo al punto de «situaciones especiales»
 - b. Tiempo de evolución adecuado:
 - Lesiones estructurales primarias: duración del tiempo de espera mínimo no requiere ser especificada.
 - Daño secundario difuso: Neonatos de 37 semanas y hasta los 2 años de edad: 24 horas. A partir de los 2 años de edad: 12 horas.
 - c. Ausencia de efectos de drogas bloqueantes neuromusculares y/o del efecto de drogas depresoras del SNC en niveles tóxicos. Pacientes intoxicados con depresores del SNC se procede al punto de «situaciones especiales»
 - d. Temperatura corporal central:
 - A partir de los 2 años: Mayor o igual a 32 °.
 - Niños hasta 24 meses: Mayor o igual a 35 °.
 - Sin embargo, con el fin de mantener la estabilidad clínica durante la exploración, se recomienda una temperatura corporal mayor o igual a 35 ° en todos los casos.
 - e. Descartar severos trastornos metabólicos o endócrinos. En el caso de que estos hubieran sido los causantes del coma para certificar la muerte se procederá a realizar un método complementario que evalúe el flujo sanguíneo cerebral.
 - f. Estabilidad hemodinámica: TAS mayor o igual a 90mmHg, o TAM mayor o igual a 60 mmHg en adultos (valores equivalentes en pediatría).
2. Examen neurológico

- a. Coma profundo con ausencia de toda respuesta de origen encefálico ante cualquier tipo de estímulo. La presencia de reflejos de origen espinal no invalida el diagnóstico de Muerte Encefálica.
- b. Abolición de los reflejos de tronco encefálico:
- Pupilas en posición intermedia o midriáticas (\geq a 4mm), arreactivas a luz.
 - Ausencia de sensibilidad y respuesta motora facial:
 - Reflejo córneo abolido
 - Reflejo mandibular abolido
 - Ausencia de mueca de dolor ante estímulos nociceptivos
 - Ausencia de movimientos oculares espontáneos y reflejos:
 - ROC sin respuesta y ROV sin respuesta
 - Reflejos bulbares abolidos:
 - Reflejo tusígeno abolido
 - Reflejo nauseoso abolido
 - Reflejo deglutorio abolido
- c. Apnea definitiva: Ausencia de movimientos respiratorios durante el test de apnea. El objetivo del test de apnea es demostrar la ausencia irreversible de respiración espontánea cuando la PCO_2 ha alcanzado los 60 mmHg.
- d. Hipotonía flácida con ausencia de movimientos espontáneos o inducidos de origen encefálico.
- e. En neonatos constatar ausencia de reflejos de succión y búsqueda.
- f. La presencia de actividad motora de origen espinal espontánea o inducida, no invalida el diagnóstico de muerte encefálica.
3. Período de observación: demostrar persistencia de hallazgos compatibles con el diagnóstico de muerte (ausencia de reflejos de tronco encefálico y apnea) por un período de tiempo adecuado.
- a. Neonatos desde 37 semanas y hasta cumplir los 2 meses deberá de ser al menos 24 horas.
- b. A partir de 2 meses y hasta cumplir 2 años: al menos 12 horas.

- c. De los 2 años y hasta cumplir 6 años: al menos 6 horas
- d. A partir de los 6 años se requerirá un período de observación de al menos 1 hora.

Al finalizar el período de observación deberá realizarse una nueva evaluación clínica, no requiriéndose repetir los métodos instrumentales auxiliares al finalizar el período de observación

4. Métodos instrumentales: la elección del método debe adecuarse a la situación clínica en que se encuentre el potencial donante, y las posibilidades técnicas del lugar. No es necesario repetir el o los estudios al finalizar el período de observación.

- Métodos electrofisiológicos:
 - Electroencefalograma (EEG)
 - Potenciales Evocados: Potenciales evocados somatosensitivos, potenciales evocados auditivos de tronco cerebral
- Métodos que estudian el flujo sanguíneo encefálico
 - Arteriografía de los cuatros vasos cerebrales
 - Angiografía cerebral radioisotópica
 - Angiografía cerebral por angiotomografía multicorte y estudio de perfusión cerebral
 - Doppler transcraneal: de elección si el operador tiene entrenamiento, ya que es un método que se puede utilizar en la misma cama del paciente, se puede repetir, y controlar la evolución del paciente. Se indica en situaciones especiales como influencia de drogas depresoras del SNC, coma metabólico, etc.

5. Situaciones especiales: se especifican formas de proceder en casos particulares como en comas metabólicos, intoxicación por drogas depresoras del SNC, coma de causa no aclara, entre otras situaciones, que incluir en este repaso lo haría demasiado extenso.

6. Anexos: en este punto del protocolo se incluyen los procedimientos de cómo llevar a cabo el examen neurológico, test de apnea, y otro test

complementario, el test de atropina (sólo para cuando no se puede realizar el test de apnea).

- Test de Apnea: constituye una importante prueba para evaluar la función del tronco encefálico, por lo tanto, cuando no está contraindicada, esta prueba debe ser realizada obligatoriamente para realizar el diagnóstico de muerte encefálica. El objetivo del test es asegurar la presencia de apnea irreversible, debiendo constatar la ausencia de movimientos respiratorios en pacientes no intoxicados, ni bajo el efecto de drogas bloqueantes neuromusculares, cuando el nivel de PaCO₂ alcance o supere el umbral de estimulación del centro respiratorio bulbar. Esto se consigue con seguridad cuando la PaCO₂ alcance o supere los 60 mmHg y haya superado los 20 mmHg de diferencia en relación al valor basal.

Trasplante y procuración de órganos y tejidos

La procuración de órganos y tejidos involucra a aquellos procedimientos médico-legales mediante los cuales un paciente es considerado como potencial donante, y a los mecanismos necesarios para el diagnóstico y certificación de la muerte cerebral, con el objetivo final de obtener la ablación de órganos y tejidos. Lamentablemente la procuración de «órganos perfundidos» sólo es posible en una minoría de los casos de muerte (5 de cada 1000 fallecimientos), debido a la complejidad de los pasos que deben ponerse en marcha de forma coordinada para cumplir los requerimientos médicos, éticos y legales. La donación es un acto solidario, altruista, generoso y voluntario.

¿Cómo es la actividad de procuración y trasplante en la Argentina?

Desde al año 2009, según datos públicos del Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina (SINTRA), el número de inscriptos en lista de espera para trasplante de órganos y tejidos

ha ido aumentando: actualmente 8804 personas se encuentran en lista de espera (TABLA 1).

		NÚMERO DE INSCRIPTOS	%
ÓRGANOS	Renal	5154	73,14
	Hepático	1304	18,5
	Pulmonar	254	3,6
	Reno-pancreático	162	2,3
	Cardiaco	119	1,68
	Hepatorrenal	28	0,4
	Intestino	10	0,14
	Cardiopulmonar	6	0,08
	Pancreático	5	0,07
	Hepato-intestinal	3	0,04
	Cardiorrenal	1	0,01
	TOTAL	7046	100
TEJIDOS	Corneas	1728	98,3
	Escleras	30	1,7
	TOTAL	1758	100

TABLA 1. PACIENTES INSCRIPTOS EN LISTA DE ESPERA PARA ÓRGANOS Y TEJIDOS EN EL INCUCAI
(MARZO 2020)

A su vez, el número de trasplantes también lo ha hecho, los últimos tres años han sido a lo largo de la historia, los años con mayor número de trasplante de órganos sólidos en la Argentina. En el 2019 se rompió el récord histórico de donantes y trasplantes de órganos, con un total de 883 procesos de donación (26 % mayor al año 2018), permitieron que 1.894 pacientes en lista

de espera accedan al trasplante. De esta forma el país alcanzó una tasa de 19,6 donantes por millón de habitantes, la más alta de la historia del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) (FIGURA 1).



FIGURA 1. DONANTES POR MILLÓN DE POBLACIÓN EN ARGENTINA (2015-2019)

Los 883 donantes fueron generados por la intervención de los profesionales y técnicos de 260 establecimientos hospitalarios de todo el país. Un aspecto importante a destacar es que el 76 % de los procesos con donación de órganos se concretó en establecimientos sanitarios de dependencia pública. El 53 % de los procesos de donación fueron multiorgánicos, y también se concretaron 934 procesos de donación de córneas.

De los 1.894 trasplantes de órganos realizados 1.215 fueron renales, 428 hepáticos, 114 cardíacos, 69 renopancreáticos, 35 pulmonares, 18 hepatorenales, 5 cardiorenales, 5 pancreáticos, 3 intestinales, 1 hepatointestinales y 1 cardiopulmonar.

A nivel mundial como también en Europa, y así mismo en Latinoamérica el órgano más trasplantado es el riñón seguido por el hígado (FIGURA 2, 3 y 4).

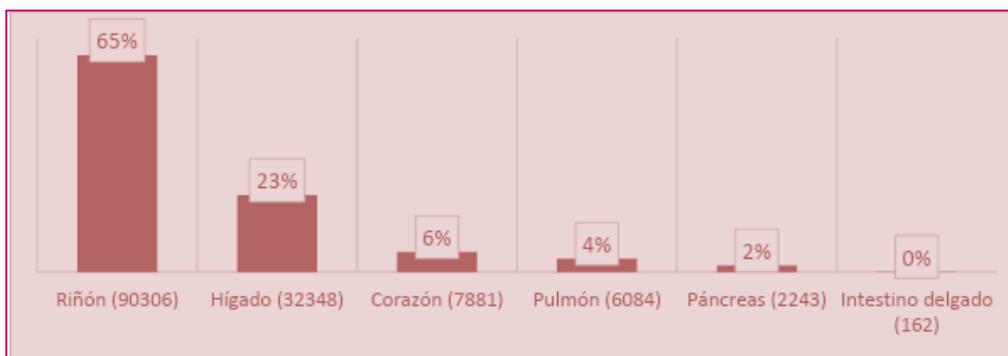


FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN Y TOTAL DE ÓRGANOS TRASPLANTADOS EN EL MUNDO (2017)

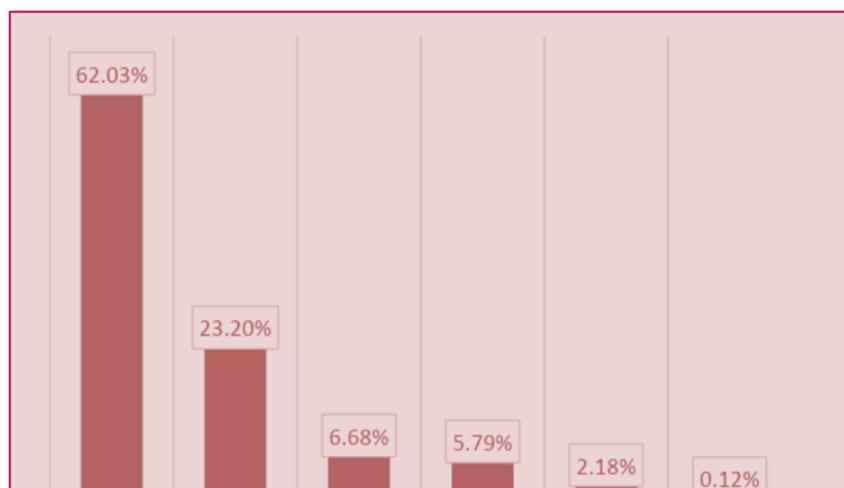


FIGURA 3. DISTRIBUCIÓN Y TOTAL DE ÓRGANOS TRASPLANTADOS EN EUROPA (2018)

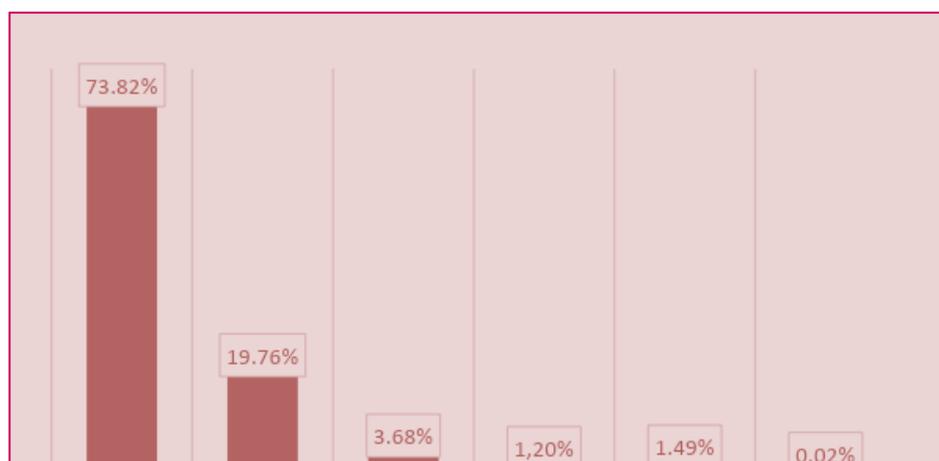


FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN Y TOTAL DE ÓRGANOS TRASPLANTADOS EN LATINOAMÉRICA (2018)

El número de donantes cadavéricos de órganos por millón de población (PMP) es el indicador más utilizado para comparar la actividad entre los distintos países. A nivel mundial, como así también en Latinoamérica existe una marcada asimetría en el desarrollo de la donación y trasplante entre los

países (FIGURA 5, 6 y 7). En un escenario de creciente demanda de órganos es fundamental el entrenamiento con el fin de aumentar la disponibilidad de este recurso finito.

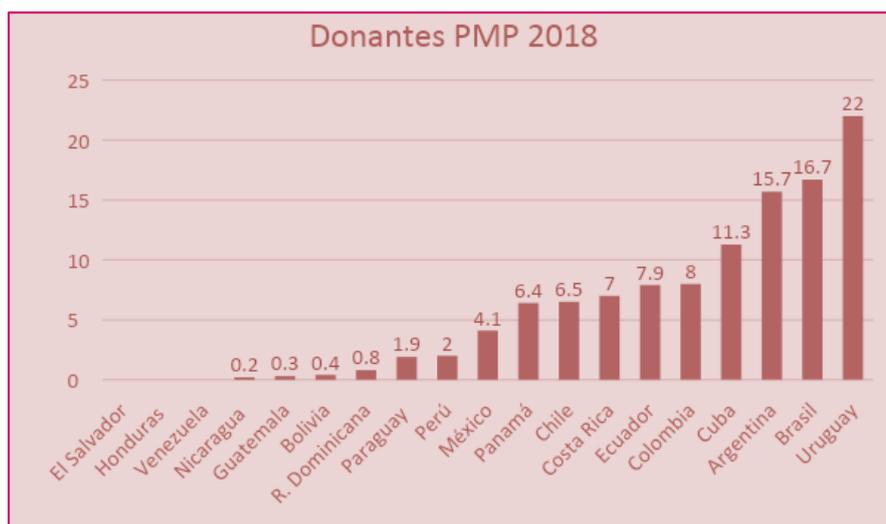


FIGURA 5. DONANTES CADAVÉRICOS DE ÓRGANOS POR MILLÓN DE POBLACIÓN EN LATINOAMÉRICA (2018)

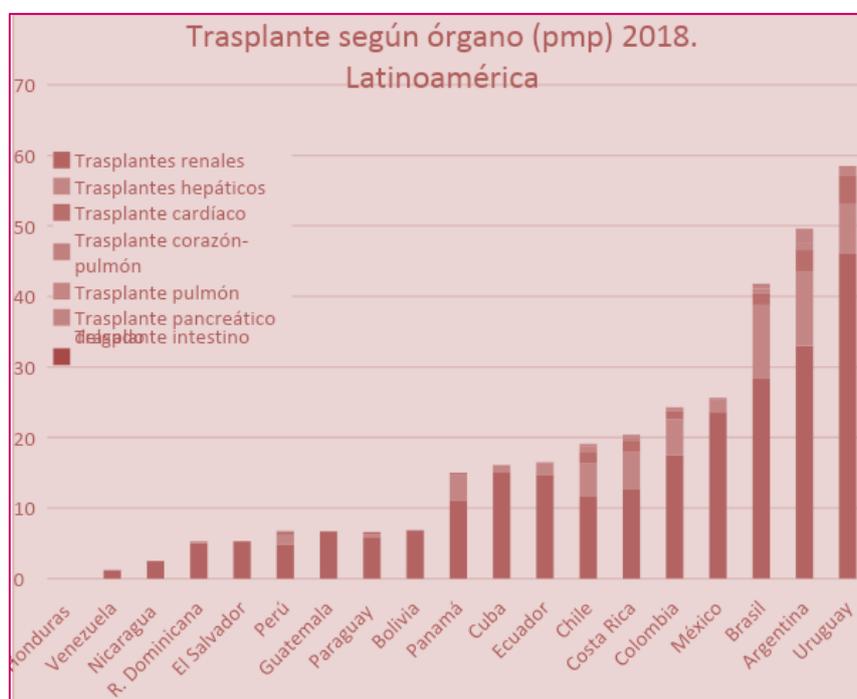


FIGURA 6. TRASPLANTE DE ÓRGANOS POR MILLÓN DE POBLACIÓN EN LATINOAMÉRICA (2018)



FIGURA 7. TRASPLANTES POR MILLÓN DE POBLACIÓN EN ARGENTINA, LATINOAMÉRICA Y EN EUROPA (2018)

Nuestro país es un referente regional de la donación de órganos y tejidos, esto se logró principalmente por la intervención de profesionales y trabajadores de la salud de todo el país, el trabajo de los organismos provinciales de procuración, el compromiso de la sociedad en el acto de donar y un nuevo contexto legal con la implementación de la Ley Nº 27.447, Ley de Trasplante de Órganos, Tejidos y Células. Sin embargo, la escasez de órganos para trasplante implica que este procedimiento no pueda ser accesible para la totalidad de los pacientes enfermos en lista de espera. Durante el 2019 murieron 803 pacientes esperando ser trasplantados en nuestro país.

Con la tasa de 19,6 donantes por millón de habitantes (DMH), la Argentina se acerca por primera vez al promedio anual de donantes de los países de la Unión Europea (22,2 DMH). En el mundo también ha habido un aumento del número total de trasplantes, pero aún sigue siendo insuficiente. En el año 2017 se registraron alrededor del mundo 139.024 trasplantes de órganos, lo cual representa 380 trasplantes por día, sin embargo, estos solo alcanzaron a cubrir el 10 % de la demanda mundial (FIGURA 2). En Latinoamérica hasta el momento no se realiza procuración de órganos con donantes cadavéricos en asistolia, sin embargo, otras regiones están utilizando este recurso, el cual en el año 2017 representó el 21,3 % de los donantes cadavéricos a nivel mundial.

Marco institucional de la actividad de procuración y trasplante en la Argentina

El INCUCAI es el organismo que impulsa, normatiza, coordina y fiscaliza las actividades de donación y trasplante de órganos, tejidos y células en nuestro país; dependiente de la Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos del Ministerio de Salud de la Nación. Actúa en las provincias argentinas junto a 24 organismos jurisdiccionales de ablación e implante. La misión del INCUCAI es satisfacer la demanda de todos los pacientes que esperan un trasplante, garantizando a la población un acceso transparente y equitativo al trasplante. El INCUCAI y los organismos provinciales actúan bajo el Programa Federal de Procuración de Órganos y Tejidos. Sus principales objetivos generales son: incrementar la procuración de órganos para implante con la finalidad de disminuir los tiempos de espera y reducir las listas de espera para trasplante; incrementar la obtención de tejidos para implante para eliminar la espera para el trasplante; y optimizar la utilización de órganos donados.

Lista de espera de órganos y tejidos

La lista de espera para trasplante es un registro nacional único centralizado en el INCUCAI de pacientes agrupados por órganos o tejidos y por situación clínica (emergencia o electivo). Los pacientes son incluidos en esa lista por los médicos que lideran cada uno de los centros de trasplantes de órganos y tejidos que han sido habilitados para tal fin por el INCUCAI en las distintas regiones de nuestro país.

Al avanzar el proceso de procuración (una vez realizado el diagnóstico de muerte encefálica, realizando las evaluaciones médicas necesarias para determinar la viabilidad de órganos y tejidos), se realiza la distribución de órganos y tejidos entre los pacientes incluidos en cada una de las listas de espera nacional. En forma simultánea, el SINTRA ordena un listado identificando a los posibles receptores para cada órgano teniendo en cuenta los siguientes criterios: compatibilidad biológica entre donante y receptor (grupo sanguíneo, HLA), antropometría del donante y receptor (peso, altura y

perímetros corporales), situación clínica del receptor, lugar donde fue procurado el órgano, edad del receptor y antigüedad en la lista de espera. Este sistema tiene como fin promover la equidad y transparencia en el sistema de distribución de órganos en Argentina. Cada listado de distribución es único para cada operativo de procuración. La decisión final de aceptar o no un órgano para un determinado receptor recaen en el centro de trasplante responsable de haber incluido a cada paciente en la lista de espera nacional del INCUCAI.

¿Qué leyes rigen el proceso de donación y trasplante de órganos y tejidos en Argentina?

El 27 de Julio de 2018 se promulgó la Ley N° 27.447, Ley de Trasplante de Órganos, Tejidos y Células, derogando la previa Ley N° 24.193, mediante el Decreto N° 694, con vigencia desde el 4 de agosto de 2018. Con reglamentación del 4 de enero del 2019, con el Decreto N° 16/2019, incluyendo un protocolo que tiene como objetivo establecer pautas de actuación en el ámbito nacional para que los profesionales a cargo puedan llevar adelante las etapas de proceso de donación y trasplante dentro de las disposiciones del marco legal (Reglamentación INCUCAI 54/2018).

Principales aspectos legales de la Ley N° 27.447

- Disposiciones generales (Capítulo I): ámbitos de aplicación de la ley, y las actividades que quedan excluidas, además se especifican los principios de aplicación.
- Derechos de las personas vinculados al trasplante (capítulo II): algunos a destacar, como la cobertura integral del tratamiento y del seguimiento posterior del trasplante; el traslado prioritario por vía aérea o terrestre.
- De los profesionales y servicios de trasplante (Capítulos III y IV): obligación de registrar a todos los pacientes en diálisis en lista de espera. Contar con un régimen de capacitación permanente para el personal con entrenamiento en todas las etapas del proceso donación-trasplante.

- Servicios de procuración (Capítulo V): los establecimientos de alta complejidad deberán contar con servicios destinados a la donación de órganos y tejidos que garanticen la detección, evaluación y tratamiento del donante. Mínimo un profesional que además debe: informar a las familias, garantizar el desarrollo del proceso, generar acciones de promoción, difusión y capacitación.

- Actos de disposición de órganos, tejidos y células provenientes de personas (Capítulo VII)

- Receptor: pariente consanguíneo o por adopción hasta el 4º, cónyuge o unión convivencial.

- Donación cruzada. Donante y receptor de cada pareja deben estar relacionados. Registro de donación renal cruzada conforme normas del INCUCAI.

- Actos de disposición de órganos y tejidos a los fines de la donación (Capítulo VIII):

- Toda persona capaz, mayor de 18 años puede en forma expresa: manifestar su voluntad afirmativa o negativa, restringir su voluntad afirmativa a determinados órganos o tejidos, condicionar la finalidad.

- Manifestación y revocación por escrito.

- Si no se restringe la voluntad, comprende todos los órganos y tejidos

- Canales habilitados:

- INCUCAI

- RENAPER

- Registros Civiles

- OPAL y establecimientos asistenciales autorizados

- Correo Oficial

- Requisitos para la obtención de órganos y/o tejidos de donante fallecido: «La ablación de órganos y/o tejidos puede realizarse sobre toda persona capaz mayor de 18 años, que no haya dejado constancia expresa de su oposición a que después de su muerte se realice la extracción de sus órganos o tejidos».

- Menores de edad: autorización por ambos padres o por aquel que se encuentre presente, o el representante legal.

- Imposibilidad de realizar la ablación ante la oposición de alguno de los padres.
- Intervención del Ministerio Pupilar ante la ausencia de personas autorizadas.
- Muerte violenta: En caso de muerte violenta, antes de proceder a la ablación de los órganos y tejidos, se debe requerir la autorización del juez que entiende en la causa, el cual debe disponer la previa intervención del médico forense, policial o quien cumpla tal función, quien le debe informar si la misma no afecta el examen autopsiano. Dentro de las cuatro (4) horas de diagnosticado el fallecimiento, el juez debe informar al INCUCAI o al organismo provincial correspondiente, la autorización conferida, a través de resolución judicial fundada, con especificación de los órganos o tejidos facultados a ablacionar.
- Certificación del fallecimiento: el fallecimiento de una persona puede certificarse tras la confirmación del cese irreversible de las funciones circulatorias o encefálicas. Ambos se deben reconocer mediante un examen clínico adecuado tras un período apropiado de observación.
 - Los criterios diagnósticos clínicos, los períodos de observación y las pruebas diagnósticas que se requiera de acuerdo a las circunstancias médicas, para la determinación del cese de las funciones encefálicas, se deben ajustar al protocolo establecido por el Ministerio de Salud de la Nación con el asesoramiento del INCUCAI. La certificación del fallecimiento deberá ser suscripta por dos médicos, entre los que figurará por lo menos un neurólogo o neurocirujano. Ninguno de ellos será el médico o integrará el equipo que realice ablaciones o implantes de órganos del fallecido.
 - La hora del fallecimiento del paciente es aquella en que se completó el diagnóstico de muerte.
 - Obligación de los médicos de que certifiquen el fallecimiento al iniciar el proceso de donación, conforme las normas dictadas por el INCUCAI.

Referencias bibliográficas

- DOMÍNGUEZ GIL B, MATESANZ R, editors. Newsletter Transplant. International figures on donation and trasplantation 2017. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe; 2018. <<http://www.ont.es/publicaciones/Documents/NewsleTTER%202018%20final%20CE.pdf>>
- GLOBAL OBSERVATORY ON DONATION AND TRANSPLANTATION (GODT). <<http://www.transplant-observatory.org/>>
- INSTITUTO NACIONAL CENTRAL ÚNICO COORDINADOR DE ABLACIÓN E IMPLANTE (INCUCAI). Memorias INCUCAI 2018 – Informe de actividad de donación y trasplante; 2019. <<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/memoria-2018-incucaai>>
- INSTITUTO NACIONAL CENTRAL ÚNICO COORDINADOR DE ABLACIÓN E IMPLANTE (INCUCAI). Central de Reportes y Estadística del SINTRA (CRESI). <<https://cresi.incucai.gov.ar/IniciarCresiFromSintra.do>>
- MINISTERIO DE SALUD. *Guía para la calidad y la seguridad de órganos para el trasplante*. 6ta edición. Red Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante; 2016. <<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-para-la-calidad-y-la-seguridad-de-organos-para-el-trasplante>>
- MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL. Resolución 716/2019. Protocolo Nacional para la Determinación del Cese Irreversible de las Funciones Encefálicas (Certificación del Fallecimiento); 2019. <<https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/206448/20190429>>
- ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES (ONT). <<http://www.ont.es/Paginas/Home.aspx>>
- RED CONSEJO IBEROAMERICANA DE DONACIÓN Y TRASPLANTE (RCIDT). Newsletter Iberoamérica, 2015;IX(1) <http://www.ont.es/publicaciones/Documents/NEWSLETTER_IBEROAMERICA_2015.pdf>
- REPÚBLICA ARGENTINA. Ley De Trasplante De Órganos, Tejidos Y Células. Nº 27.447; 2018. <<https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/ley-27447.pdf>>
- REPÚBLICA ARGENTINA. Decreto 16/2019. Reglamentación de la Ley de Trasplante de Órganos, Tejidos y Células, Nº 27.447; 2019. <<https://blog.erreius.com/wp-content/uploads/2019/01/Reglamentaci%C3%B3n-de-la-ley-de-Trasplante-de-%C3%93rganos-Tejidos-y-C%C3%A9lulas.pdf>>

Trasplante hepático actual

**DRES. MATEO POUPARD, EMILIO GASTÓN QUIÑONEZ Y
FRANCISCO JUAN MATTERA**

Introducción

El trasplante hepático es una terapéutica quirúrgica compleja, de difusión extensa a nivel mundial, que ofrece una posibilidad de sobrevivida a pacientes que previamente no la tenían.

La supervivencia actual en las series oscila entre 80-90 % a 1 año y 70-80 % a 5 años de postrasplante. La mortalidad de 10-15 % de este procedimiento se contrapone fuertemente con el 100 % de mortalidad que padecen los enfermos con hepatopatías en fases terminales.

Los comienzos del trasplante hepático se relatan en el volumen 15 de *Clio Chirúrgica*, editado por STARZL, GROTH y MAKOWKA y en *Experience in Hepatic Transplantation*, de STARZL y PUTNAM. En 1955, C. STUART WELCH, de Albania, Nueva York, informó sobre sus esfuerzos para trasplantar un hígado auxiliar en perros mestizos sin inmunosupresión. En 1958, FRANCIS MOORE describió la técnica habitual del trasplante ortotópico de hígado en perros (también THOMAS STARZL había desarrollado un modelo similar y efectuado más de doscientos trasplantes en perros).

No fue hasta marzo de 1963, en Denver, Colorado (Estados Unidos), que se realizó por primera vez en humanos, en un niño con atresia de las vías biliares que se encontraba ventilado e inconsciente, quien falleció durante el acto quirúrgico debido a una hemorragia profusa. Ese mismo año dos pacientes

adultos fueron trasplantados de hígado, sobreviviendo al acto quirúrgico, pero murieron a los veintidós y setenta y cinco días después del trasplante, respectivamente.

A lo largo de los diez años siguientes, se realizaron cerca de doscientos trasplantes hepáticos en todo el mundo, la mitad de éstos, por STARZL, el resto en Inglaterra (R. CALNE), Alemania (R. PILMAYER) y Francia (H. BISMUTH). Menos de una tercera parte de los pacientes sobrevivía a largo plazo (sobrevivida anual, 17 %).

Gracias al descubrimiento de la ciclosporina por JEAN BOREL en Cambridge (Inglaterra), el trasplante hepático pasó de ser un procedimiento experimental a un procedimiento aceptado para tratar pacientes con cirrosis. En junio de 1983, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) celebraron, en Maryland (Estados Unidos), una conferencia para alcanzar un consenso general sobre el desarrollo del trasplante hepático. Cuatro grupos procedentes de otros tantos países relataron su experiencia: 296 casos de EUA, 138 de Inglaterra, 71 de Alemania y 26 de los Países Bajos. La conclusión del panel de expertos fue que el trasplante hepático constituía una terapia válida para tratar las enfermedades terminales del hígado, el procedimiento se difundió rápidamente y proliferaron los centros en todo el mundo. A cifras actualizadas al 2018, sólo en España de 27.382 pacientes trasplantados hepáticos logrados de un *pool* de donantes con muerte encefálica, asistolia, donantes vivos y dominó.

La mayor dificultad para su utilización universal es la escasez de donantes. Existe una brecha amplia entre el número de pacientes en lista de espera y la disponibilidad de injertos para ellos.

En la actualidad, los datos del Registro Mundial de Trasplantes ratifican el liderazgo mundial de España en este campo, que alcanzó en el año 2017 una tasa de 47,0 donantes por millón de población (pmp), en contraposición con Uruguay (con 18,9 donantes pmp), Brasil (16,3 donantes pmp) y Argentina (13,4 donantes pmp), siendo estos países los que lideran la tasa de donación de órganos en Latinoamérica.

Los datos del Registro Mundial también reflejan el incremento de la participación española en la donación de órganos en el mundo: aportando sólo en el año 2019, el 20 % de todas las donaciones de órganos en la Unión Europea y el 6 % de las registradas en el mundo, pese a que España apenas representa el 9,1 % de la población europea y el 0,6 % de la mundial.

En la Argentina, a partir de enero del 2019 se implementa la Ley Nº 27.447 que se conoce como «Ley Justina», en homenaje a Justina Lo Cane, una niña de 12 años que falleció en noviembre de 2017 a la espera de un corazón. Esta ley facilitó la aplicación de la disposición del «donante presunto» que considera que toda persona mayor de 18 años es donante de órganos o tejidos, salvo que haya dejado constancia expresa de lo contrario en vida.

Durante 2018 la procuración de órganos experimentó un crecimiento interanual del 18 % y se registró en nuestro país una tasa de donantes de órganos de 15,75 % por millón de habitantes (pmh). Con la implementación de la Ley 27.447 en agosto del 2018, el índice de oposición a la donación, que a nivel nacional se mantenía en valores históricos del 42 %, descendió a una media anual del 32 %.

Estadísticamente, el gradiente de pacientes en lista de espera se encuentra en aumento progresivo; esto se debe, principalmente, al aumento de indicaciones para trasplante hepático, ya no sólo limitado a enfermedades terminales (si bien estas conforman casi la totalidad) sino también en pacientes con gran deterioro de su calidad de vida (por ejemplo, en poliquistosis hepáticas y hepatorrenales), también sus excelentes resultados logrados con el perfeccionamiento tanto de las técnicas quirúrgicas, manejo anestesiológico, resultados postoperatorios y sobrevida han contribuido al aumento del trasplante hepático como indicación, beneficiando a un mayor número de pacientes. Sin embargo, la cantidad de donantes no experimentó este aumento, y generalmente tiende a permanecer estable. La brecha entre la oferta y la demanda de órganos constituye un problema, que impide que este recurso pueda ser utilizado más ampliamente. Las medidas que buscan aliviar este déficit son la bipartición hepática, los donantes vivos relacionados y el

empleo de donantes con criterios extendidos, lo que obliga a extremar la selección de los candidatos al trasplante.

El desarrollo de las técnicas de bipartición hepática (un hígado para dos receptores) fue otra técnica que logró disminuir esta brecha. a pesar de que los resultados iniciales no fueron los deseados. Actualmente, esta técnica, luego del refinamiento logrado, ha encontrado su lugar y permite a un mayor gradiente de pacientes acceder a un órgano; generalmente los receptores de un *split* (bipartición hepática) son un pediátrico que recibe el hígado izquierdo y un adulto que recibirá el hígado derecho.

Con el objeto de resolver la escasez de órganos y conociendo la aplicación de donantes vivos «emparentados» en otros trasplantes (riñón), se generó la idea de implementar el mismo concepto en el trasplante hepático.

Si bien el hígado es un órgano único, su gran capacidad funcional (se puede vivir con el 30 % del peso del hígado normal) y su conocida capacidad de regeneración ha permitido que se pueda utilizar solo una porción de hígado para ser implantado en un receptor que lo necesita. El trasplante con donante vivo rápidamente fue adoptado por los programas de trasplante hepático pediátrico en todo el mundo (debido a la escasez de donantes pediátricos que fue suplida al principio con la técnica de reducción hepática), pero que al incrementar el número de adultos a beneficiarse con esta técnica dejó a los receptores pediátricos sin esta posibilidad; así, si bien las primeras comunicaciones de casos aislados surgieron de Brasil y Australia, la primera serie que demostró iguales resultados en receptores pediátricos con esta técnica se llevó a cabo en la Universidad de Chicago. En países con nula o baja donación cadavérica (Japón), se implementó rápidamente esta técnica, y fue en estos países donde se comenzó a realizar trasplante con donante vivo en receptores adultos con buenos resultados y hoy la mayor cantidad de trasplantes hepáticos se realizan con esta técnica en casi todos los países asiáticos. Actualmente, en Argentina su mayor implementación sigue vinculada al ámbito pediátrico, excepcionalmente para adultos y como recurso para

pacientes que no pueden acceder al *pool* de órganos de nuestro país (extranjeros).

Selección de pacientes para trasplante hepático

Los objetivos generales del trasplante hepático son prolongar y mejorar la calidad de vida. Seleccionar a los pacientes apropiados a fin de alcanzar estos objetivos es fundamental: el paciente debe estar lo suficientemente grave como para necesitar un trasplante pero no tanto como para no tolerar el exigente procedimiento.

Hasta la década pasada, el virus de la hepatitis C (VHC) era la principal indicación para el trasplante de hígado (TH) en los Estados Unidos y en la Argentina, pero en la actualidad la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) ha aumentado de manera exponencial, por lo que actualmente es la indicación más común de TH. Esto se debe a la disminución en el número de pacientes con VHC que requieren un TH debido a los modernos y efectivos tratamientos antivirales de los que disponemos, mientras que no existe en la actualidad un tratamiento igualmente eficaz para el tratamiento del hígado graso.

En los pacientes pediátricos la indicación de trasplante hepático más frecuente es la atresia de vías biliares.

En nuestro país, la falla hepática fulminante por hepatitis aguda por virus A (VHA) fue una indicación de trasplante muy frecuente en niños. Gracias a la incorporación de la vacuna del VHA al Calendario Nacional de Vacunación de Argentina se redujo drásticamente el número de casos y disminuyeron casi a cero los trasplantes por falla hepática fulminante debido a esta enfermedad. Argentina fue el primer país de las Américas en utilizar una sola dosis contra la hepatitis A en niños de un año, una decisión innovadora reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) dados los resultados que aún hoy, quince años después de incluirse en el calendario, se mantienen.

Etiologías

■ *Enfermedad hepática crónica hepatocelular*

Hepatitis B +/- delta superinfección

Hepatitis C

Hepatitis tóxica

Hepatitis autoinmune

Hepatitis criptogénica

■ *Colestasis*

Atresia de vías biliares

Cirrosis biliar primaria

Cirrosis biliar secundaria

Colangitis esclerosante

Enfermedad de Byler

Síndrome de Alagille

Colestasis familiar

■ *Enfermedad metabólica*

Con compromiso hepático

Déficit de alfa1 antitripsina

Enfermedad de Wilson

Hemocromatosis Tirosinemia

Glucogenosis tipo I – IV

Otras

Sin compromiso hepático

Oxalosis tipo I

Deficiencia del ciclo de la urea

Deficiencia de proteína C

Hipercolesterolemia familiar

Amiloidosis familiar

Otras

■ *Fallo hepático fulminante-subfulminante*

Viral (A-B-Criptog.)

Tóxica

Metabólica

Autoinmune

■ *Vasculares*

Síndrome de Budd-Chiari

Fístulas A/V portales

Enfermedad veno oclusiva

■ *Tumores*

Hepatoblastoma

Hepatocarcinoma

Hemangioendotelioma

Neuroendocrinos

Metastásicos (ca de colon y neuroendocrino)?

■ *Miscelánea*

Fibrosis hepática congénita

Hidatidosis

Adenomatosis hepáticas

Poliquistosis hepática

Otras

■ *Retrasplante*

Disfunción primaria del injerto

Trombosis arterial post trasplante con imposibilidad de recanalización quirúrgica/hemodinámica

Rechazo crónico

Recidiva de enfermedad de base del receptor

Indicaciones en pediatría

Los pacientes en los cuales se considera la realización de un trasplante hepático pediátrico son los que presentan alguna de las etiologías mencionadas y en los cuales se observa que:

1. La enfermedad aguda progresa al fallo hepático
2. La enfermedad crónica evoluciona con factores de agravamiento de síntomas, mala calidad de vida, etc.
3. La enfermedad metabólica tiene potencial daño neurológico.
4. Se presentan alteraciones sistémicas secundarias a la enfermedad hepática.
5. Hepatomalignidad.

Estas indicaciones se contraponen con contraindicaciones en el candidato a trasplante hepático (receptor) de tipo absoluto, como:

1. Malformaciones múltiples.
2. Alteraciones sistémicas irreversibles.
3. Malignidad fuera del hígado no controlable.
4. Infecciones sistémicas incontrolables con potencial agravamiento.
5. Incapacidad para mantener un tratamiento adecuado por alteración psicosocial severa.

Etiologías más frecuentes en niños

Atresia de vías biliares extra hepáticas (AVBEH)

La atresia de vías biliares es una colangiopatía idiopática y destructiva, de carácter obstructiva que afecta a pacientes en edad neonatal, secundaria a un

proceso inflamatorio severo que compromete los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos; esto conlleva a una fibrosis y obliteración del tracto biliar y posterior desarrollo de una cirrosis biliar secundaria.

Constituye la causa más frecuente de las enfermedades colestásicas (90 %) y el mayor indicador de trasplante (50-60 %) en pediatría. La operación de Kasai porto-entero-anastomosis, cuando es realizada a tiempo (antes de los 60 días de vida), tiene un éxito de 30-40 %. Los restantes pacientes evolucionan al trasplante en dos períodos, antes de los 3 años por fallo hepático o después de los 5 años por alteraciones provocadas por la hipertensión portal. Los pacientes con AVBEH con fracaso en la cirugía de Kasai tienen numerosas dificultades vinculadas principalmente a la malnutrición, déficit vitamínico, hipertensión portal severa y deterioro de la síntesis hepática rápidamente progresiva. Los receptores pequeños tienen alta mortalidad en lista de espera debido a la progresión de su enfermedad y a la escasa oferta de donantes adecuados (pediátricos). Las alternativas para paliar esta situación incluyen el trasplante con donante vivo relacionado y la técnica de reducción o la bipartición como opciones reales en algunos centros especializados.

Enfermedades metabólicas

Es la segunda indicación en edad pediátrica. Los pacientes con deficiencias congénitas de enzimas que tienen su actividad o son sintetizadas en el hígado pueden ser curados mediante el trasplante hepático. Los hepatocitos del hígado trasplantado no expresan fenotípicamente el defecto genético y funcionan en forma normal.

Hay dos categorías de enfermedades metabólicas, las que no ocasionan ningún tipo de daño hepático. En casos seleccionados, es necesario indicar el trasplante combinado (hígado/riñón o hígado/corazón) para tratar el defecto metabólico primario en el hígado y el órgano blanco dañado. La otra categoría es donde la lesión hepática domina el cuadro.

El déficit de alfa-1-antitripsina es el diagnóstico más frecuente en este grupo. Los pacientes con fenotipo 22 que evolucionan a la cirrosis progresiva

(5 %) requieren de trasplante en edades tempranas. La enfermedad de Wilson, que se caracteriza por la imposibilidad del hígado de excretar el cobre por la bilis, con la consiguiente acumulación en el hígado y desarrollo de cirrosis, tiene una forma de presentación fulminante, que es invariablemente mortal sin trasplante.

El reemplazo hepático para corregir un defecto metabólico debe ser considerado antes de que la enfermedad genere complicaciones que contraindiquen el procedimiento (ej.: tumor, injuria neurológica, etc.).

Fallo hepático fulminante

La hepatitis viral aguda por virus A era la primera indicación de trasplante en nuestro medio en la población pediátrica, hasta la implementación de la vacunación obligatoria.

Otras causas frecuentes de fallo hepático fulminante son la hepatitis no A no B, hepatitis B, enfermedades metabólicas (enfermedad de Wilson y hemocromatosis neonatal), hepatitis tóxicas (drogas, *Amanita phalloides*) ocasionalmente hepatitis autoinmunes y un porcentaje queda sin conocer la causa (indeterminada).

Ante un paciente con fallo agudo hepático se recomienda la derivación a un centro de trasplante precozmente a fin de instituir la terapéutica específica en el caso que la haya (ej., corticoides en autoinmunes, n-acetilcisteína en intoxicación con paracetamol). Hay diferentes indicadores para el trasplante, de ellos los más utilizados son la disminución del tiempo de protrombina y factor V (menor de 30 %) y el grado de encefalopatía (Clichy-Paul Brousse). El tipo de enfermedad, el comienzo y magnitud de la ictericia, el estado ácido-base son otros criterios utilizados (criterios de King's College). Los pacientes deben ser evaluados permanentemente e incluidos en lista de espera de trasplante cuando las posibilidades de sobrevivida sin trasplante sean menores que con éste y antes que desarrollen complicaciones, principalmente sepsis sistémica, falla multiorgánica y daño cerebral por edema que hagan inútil la realización del trasplante. El uso precoz del monitoreo de presión

intracraneana permite un mejor manejo del edema cerebral y así evitar el enclavamiento o daño neurológico severo.

Enfermedad maligna

Si bien no son frecuentes en la infancia, los pacientes trasplantados con enfermedad maligna tienen un pronóstico pobre. KONERU informó sobre una supervivencia del 58 % a 2 años del trasplante.

El hepatoblastoma, más frecuente en edad pediátrica, requiere la exéresis quirúrgica completa de la masa tumoral. Cuando solo puede ser resecado con una hepatectomía total, tiene indicación de trasplante. El sistema PRETEXT (extensión de la enfermedad antes de quimioterapia) clasifica cuatro estadios según la afectación del hígado. La indicación de trasplante son hepatoblastomas únicos o multifocales que afectan a los cuatro sectores hepáticos, y tumores localizados en el centro del hígado afectando al hilio o las venas hepáticas principales. La presencia de metástasis pulmonares o la afectación inicial de los grandes vasos hepáticos al diagnóstico no es una contraindicación absoluta porque muchas responden a tratamientos neoadyuvantes en forma total o parcial, favoreciendo en este último caso a ser resecaadas tras la quimioterapia.

El hepatocarcinoma es de aparición rara en la población pediátrica, no así en la adulta. Está habitualmente ligado a diversas enfermedades metabólicas (glucogenosis, tirosinemia, etc.).

Indicaciones en adultos

El trasplante hepático es un tratamiento eficiente, eficaz y que se presenta como una estrategia final frente a un paciente que no cuenta con otras posibilidades terapéuticas una vez agotadas todas las instancias distintas al trasplante. Es por ello que al decidir el ingreso a lista de espera debemos tener en cuenta:

1. No existe posibilidad de tratamiento distinto al trasplante hepático: aquí subyacen distintas situaciones vinculadas a cada receptor en particular.

Por ejemplo, un paciente cirrótico, VHC, Child-Pugh A, con un hepatocarcinoma pasible de resección quirúrgica. Contamos con la posibilidad de resecar el HCC, con enfermedad estable y continuar seguimientos ambulatorios, incluso tratar la hepatitis C con un índice de curación muy elevado y así evitar el trasplante en el paciente, medicación inmunosupresora de por vida y el uso de un injerto (recurso finito y escaso) de manera innecesaria, que en segunda instancia favorecerá a otro paciente que no cuente con esta posibilidad de tratamiento.

2. Investigar la existencia de contraindicaciones: Aquí caben todas las esferas del potencial receptor, el cual debe ser evaluado por un equipo multidisciplinario para encontrar los llamados puntos de alerta que podrían impedir a corto plazo la sobrevida del injerto y del paciente (especialmente el estado del aparato cardiovascular, respiratorio y renal), la adherencia al tratamiento y el estado psicosocial (¿está en condiciones psíquicas para soportar el procedimiento y todo el tratamiento posterior? ¿posee un ámbito familiar o social favorable para llevarlo adelante?). Esto es de vital importancia, nuevamente remarcamos la escasez de injertos y la elevada mortalidad o pérdida de oportunidad quirúrgica a la espera de un órgano, a la hora de inscribir un paciente a lista de espera tenemos que pensar en todas aquellas eventualidades que puedan interferir en el correcto funcionamiento del injerto y consecuentemente en la vida del receptor.
3. Identificar factores que puedan ser importantes en el peri y postoperatorio: los pacientes trasplantados hepáticos llegan por diversas patologías de base, y los cuidados perioperatorios y postoperatorios pueden variar o tener mayor relevancia en ciertos aspectos. Por ejemplo, en un paciente con una enfermedad trombofílica, que ingresa a lista de espera por enfermedad de Budd-Chiari, el equipo tratante debe estar en alerta constante por el riesgo de trombosis postrasplante inmediato y mediato, y tomar los recaudos necesarios para evitar que eso suceda y de suceder diagnosticar precozmente (ecografía doppler del eje

esplenoportal), para evitar un nuevo trasplante mediante una cirugía con trombectomía y reanastomosis, o revascularización por hemodinamia.

Como aclaraciones adicionales a la indicación de trasplante hepático debemos tener en cuenta dos aspectos que rigen en el momento de inscribirlo en lista de espera:

1. La supervivencia del paciente luego de la realización del trasplante es superior a la observada con cualquier tratamiento distinto a éste.
2. La calidad de vida del paciente con hepatopatía crónica es inaceptable.

Se mencionan como contraindicaciones del trasplante hepático en la población adulta:

Contraindicaciones absolutas

(son aquellas que impiden el procedimiento por un riesgo inaceptable o por una cuestión técnica que impide su realización)

- Enfermedad extrahepática severa o invalidante (cardiocirculatoria, respiratoria, neurológica) no relacionada con la hepatopatía crónica, e imposible de controlar o corregir con el trasplante hepático
- Infección extrahepática activa, incontrolable
- Hipertensión pulmonar severa; PAP > 45-50 mmHg
- Malignidad extrahepática (constituyen excepciones casos seleccionados de metástasis de tumores neuroendocrinos, hemangioendotelomas)
- Infección por HIV que no cumpla con criterios inmunológicos de inclusión (linfocitos CD4+ > 100 cél/µl o linfocitos CD4+ > 200 cél/µl si tiene alguna de las siguientes: TBC, candidiasis esofágica o neumonía por *Pneumocystis jirovecii*).
- Falla multiorgánica o compromiso neurológico irreversible en falla hepática fulminante
- Contexto social desfavorable (incapacidad de llevar a cabo el tratamiento postoperatorio)
- Abuso activo de drogas ilícitas, alcoholismo activo

Contraindicaciones relativas

- Edad avanzada, no hay una edad fija pero en mayores de 70 años se deben tomar todos los recaudos de valoraciones exhaustivas para determinar la viabilidad de un procedimiento mayor, de elevada complejidad, en cada paciente en particular. Las comorbilidades sumarán en contra del procedimiento no siendo estas definitivas para contraindicarlo
- Obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²)
- Trombosis portal extensa con compromiso de vena mesentérica

Etiologías más frecuentes en adultos

Cirrosis hepática

La cirrosis posnecrótica es la causa más común de indicación de trasplante hepático en adulto y su causa puede ser viral, causada por infección por virus de la hepatitis B (ya tiene tratamiento desde hace años con efectivos antivirales) o C (que era la indicación más frecuente hasta la aparición de los nuevos antivirales en la última década); la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) la principal indicación actualmente, autoinmune o criptogénica, cuyas características particulares exceden este capítulo.

La decisión de incluir en la lista de espera a un paciente con cirrosis hepática debe estar basada en la severidad de la enfermedad valorada por el puntaje Child-Pugh y/o MELD y en la presencia de complicaciones. Como regla general no está indicado el trasplante en los pacientes en estadio A de la **clasificación de Child-Pugh** que no hayan tenido ninguna complicación importante, ya que la esperanza de vida al año es mayor sin trasplante que con él. Se debe considerar el trasplante en todo paciente con cirrosis a partir del estadio B de Child. La supervivencia en los pacientes con estadio C disminuye significativamente. La aparición de complicaciones (ascitis, ictericia, hemorragia por várices, encefalopatía o síndrome hepatorenal) empeora el

pronóstico y son factores de agravamiento. La presencia de uno solo de estos indica la necesidad de incluir el paciente en lista de espera.

Cirrosis biliar primaria

Es una afección crónica, colestásica, poco frecuente, autoinmune, que se caracteriza por una destrucción progresiva, mediada por inmunidad, de los conductos biliares intrahepáticos de mediano y pequeño calibre. Afecta por lo general al sexo femenino (M/V: 9/1) en un rango etareo entre los 30 y 60 años de edad. Se han descrito modelos matemáticos que predicen con gran fiabilidad la esperanza de vida sin trasplante en estos pacientes. En general se debe indicar el trasplante hepático si existe una hiperbilirrubinemia persistente con niveles de bilirrubina mayores de 6 mg/dl. También son indicaciones de trasplante las manifestaciones graves de colestasis crónica (prurito intratable, enfermedad ósea grave), la astenia invalidante o las manifestaciones de hipertensión portal (hemorragia digestiva por várices, ascitis). La enfermedad puede recurrir tras el trasplante (5-10 % de los casos).

Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad hepática colestásica heterogénea, idiopática, caracterizada por inflamación y fibrosis biliar persistentes y progresivas. Su etiología y su patogenia no se conocen bien, aunque en general se acepta que factores de riesgo genéticos y ambientales contribuyen a su aparición, así como a su progresión y resultados. La colangitis esclerosante primaria está muy asociada con la enfermedad intestinal inflamatoria. En esta entidad la fibrosis obliterante y progresiva de los canalículos biliares lleva a una cirrosis colestática y a insuficiencia hepática. Entre el 5 y 20 % de los pacientes desarrollan colangiocarcinoma, por lo cual estos pacientes deben ser evaluados en forma temprana para trasplante hepático. Son indicación de trasplante los episodios reiterados de colangitis, el aumento brusco de la bilirrubinemia, la desnutrición importante y el prurito intratable.

Insuficiencia hepática aguda grave

La falla hepática fulminante complicada con encefalopatía presenta una mortalidad elevada que está alrededor del 75-80 % aún con el mejor tratamiento (si bien es variable dependiendo de la etiología).

A pesar de asociarse a una mortalidad temprana algo más elevada que en el resto de las indicaciones, el trasplante en estos casos ha demostrado resultados espectaculares y un pronóstico a largo plazo excelente, ya que la recurrencia de la enfermedad original es muy baja, incluso cuando la etiología es viral.

La dificultad estriba en diferenciar a los enfermos que pueden sobrevivir sin trasplante hepático de aquellos que no pueden hacerlo y ya se mencionó que para ello se han establecido criterios.

Distribución de órganos

Para que funcione un programa de trasplante es fundamental una buena procuración de órganos de donantes cadavéricos, y que éstos sean distribuidos a los pacientes de manera clara, transparente y equitativa, única forma de que el proceso de donación (desinteresado y altruista) no se afecte.

En la Argentina, hasta el año 2005 existían tres categorías de acuerdo al estado del candidato a trasplante: *emergencia*, *urgencia* y *electivo*; en cada una de ellas la prioridad era según el tiempo en lista de espera. Existiendo varios centros de trasplante y más pacientes que donantes se buscó una forma que fuera lo más justa posible y para ello se decidió adoptar el sistema MELD (por sus siglas en inglés, *Model for End-stage Liver Disease*, Modelo para enfermedad terminal del hígado) que se utilizaba en Estados Unidos. Es un modelo matemático (ver **TABLA 1**) para predecir mortalidad en pacientes con hepatopatía crónica terminal y que ha sido validado. A mayor puntaje, mayor gravedad de la enfermedad y mayor posibilidad de fallecer por ésta en los próximos tres meses.

FÓRMULA MELD
$3,8 * \log (\text{bilirrubina mg/dl})$ $+ 11, 2 * \log (\text{RIN})$ $+ 9, 6 * \log (\text{creatinina mg/dl}) = \text{MELD}$

TABLA 1. FÓRMULA MELD

Fórmula PELD
$10 * ((0.480 * \ln (\text{Bilirubina})) + (1.857 * \ln (\text{RIN})) - (0.687 * \ln (\text{Albumina})) + \text{Listing Age} + \text{Factor Growth})$
<ul style="list-style-type: none"> • Edad en años en el momento de su inclusión en programa de trasplante: • Bilirrubina en mg/dL: • Albúmina (gr/dL): • INR: • Déficit de crecimiento > 2 Desv. Estandar:

TABLA 2. FÓRMULA PELD

Los pacientes están inscritos en una única lista nacional en la que figuran distribuidos en dos categorías: emergencia (falla hepática aguda) y MELD, en ésta la distribución es regional pero al superar los 20 puntos hay prioridad nacional.

En pediatría para los menores de 12 años se utiliza el PELD, que no considera la creatinina pero incorpora la albúmina, la edad al momento de inscripción y el déficit de crecimiento (TABLA 2)

Desde este punto de vista la distribución de órganos se realiza priorizando la gravedad («*the sickest first*») y, en caso de empate, la antigüedad en la lista. Sólo se consideran excepciones autorizadas por un comité de expertos y determinadas patologías (excepciones regladas) a las que se les asigna puntos extras (HCC, hipertensión pulmonar, amiloidosis). Desde el punto de vista teórico es incuestionable, pero obliga a trasplantar pacientes siempre con

máxima gravedad, lo que conlleva más posibilidad de complicaciones posoperatorias.

El modelo ha funcionado en lo general satisfactoriamente pero está sujeto a revisión.

Procedimiento quirúrgico

El procedimiento quirúrgico para TH consta de tres tiempos quirúrgicos: el primero es una intervención quirúrgica en el donante destinada a obtener el injerto (que puede ser total o parcial) llamada *ablación*. Es diferente según sea el donante cadavérico o vivo. El segundo tiempo quirúrgico recibe el nombre de *cirugía de banco*, donde se acondiciona y se prepara el injerto para ser usado en el receptor, que se realiza simultáneamente con el tercer tiempo quirúrgico que se realiza en el receptor, y a su vez tiene tres etapas: la remoción del hígado enfermo (*hepatectomía*), la *fase anhepática* con el implante del nuevo órgano, y la *fase de reperfusión* luego de que el injerto es revascularizado.

Desarrollaremos el procedimiento para donante cadavérico y describiremos las variantes para donante vivo.

Ablación multiorgánica

Es importante identificar y realizar un mantenimiento óptimo del donante para obtener órganos de buena calidad y de funcionamiento adecuado luego de ser ablacionados.

Se pueden obtener de un donante los siguientes órganos: corazón, dos pulmones, hígado entero o dividido (*split in situ*), páncreas, dos riñones e intestino delgado, últimamente hasta el útero y numerosos tejidos (piel, hueso, córneas, vasos sanguíneos, válvulas cardíacas, aponeurosis). Para lograrlo se necesita una coordinación adecuada entre los diferentes equipos quirúrgicos participantes en la ablación y un donante estable. La presencia de

un anestesiólogo o intensivista para mantener al cadáver durante el procedimiento es fundamental.

La cirugía comienza con una incisión mediana abdominal y la visualización e inspección macroscópica de los órganos (color, tamaño, consistencia); el descubrimiento de un hígado cirrótico no advertido o con infiltración grasa masiva contraindican la ablación, así como la presencia de tumores pueden hacer abortar el procedimiento. Si los órganos son aptos se continuará con la ablación.

Sólo se realiza la disección como para colocar las cánulas para perfundir sin realizar una disección de los pedículos (*técnica de ablación rápida*) en casos en que el donante esté inestable (hemodinámicamente). Para la remoción del páncreas e intestino delgado es recomendable la disección previa de los pedículos vasculares para la identificación precisa de estas estructuras previa al clampeo y perfusión de los órganos.

La preservación de los órganos se hace enfriándolos (4 °C) y perfundiéndolos con soluciones de preservación (Eurocollins, solución de Beltzer o Wisconsin, HTK o Celsior).

Técnica de ablación clásica

Se comienza por una incisión xifopubiana que puede ser ampliada con incisiones transversas; si se va a ablacionar páncreas o realizar una bipartición hepática es recomendable no abrir el tórax para no desestabilizar al donante (FIGURA 1).

Se inicia por la inspección en búsqueda de lesiones/tumores que puedan contraindicar el uso del órgano. Una vez corroborada la viabilidad del órgano se procede a la sección del ligamento falciforme y la sección de la *pars* flácida del epiplón menor donde se reconoce o no la presencia de una arteria hepática accesoria rama de la coronaria estomática (FIGURA 2).

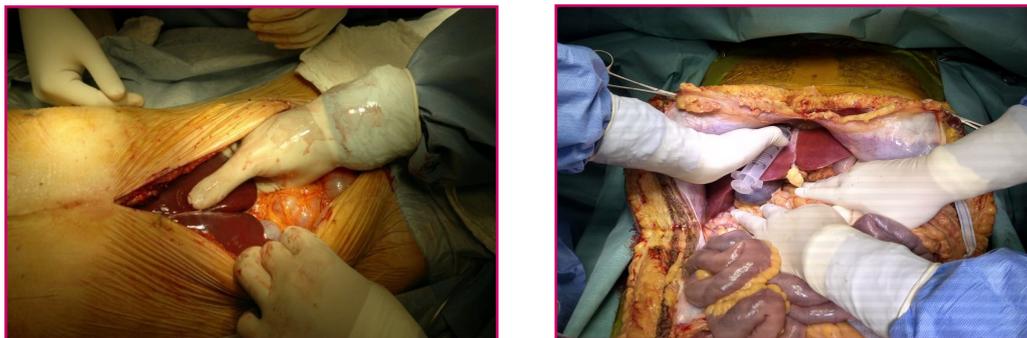


FIGURA 1. INCISIÓN E INSPECCIÓN EN EL DONANTE



FIGURA 2. IDENTIFICACIÓN DE ARTERIA HEPÁTICA IZQUIERDA

Se aborda el pedículo hepático de derecha a izquierda, se procede a la identificación y sección del colédoco por encima del borde duodenal, se seccionan los vasos del peine duodenal y la arteria pilórica, previa ligadura o coagulación de los mismos, se disecciona la arteria hepática común identificando el nacimiento de la arteria gastroduodenal, que se liga y secciona cerca de su origen para no lesionar a la arteria pancreatoduodenal derecha superior ni una rama hepática derecha proveniente de la arteria mesentérica superior; por detrás aparece la vena porta que es necesario liberar hasta la desembocadura de la vena esplénica (FIGURA 3).

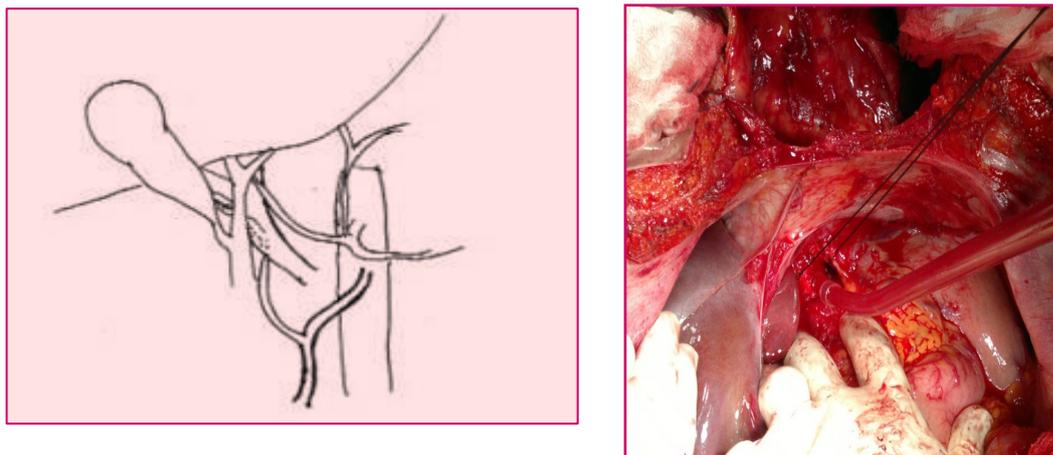


FIGURA 3. DISECCIÓN EN EL PEDÍCULO DONANTE (ARTERIA HEPÁTICA DERECHA DE LA MESENTÉRICA SUPERIOR)

Si se va a ablacionar el páncreas, se secciona el duodeno (con sutura mecánica), se abre el ligamento gastrocólico y se visualiza la glándula. En este momento se continúa con su disección (FIGURA 4).

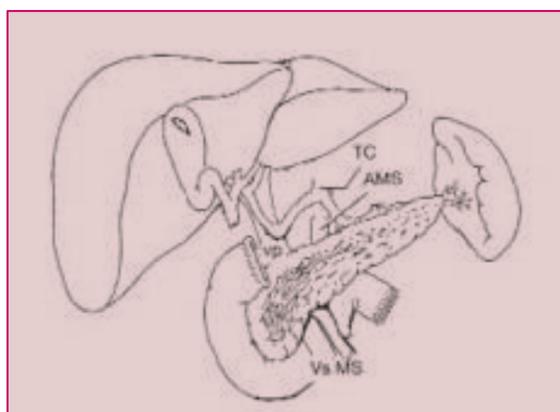


FIGURA 4. DISECCIÓN EN ABLACIÓN COMBINADA CON PÁNCREAS

A nivel del hiato diafragmático se debe movilizar la aorta supracelíaca reparándola para el clampeo, a fin de facilitar el acceso a ella se puede seccionar el pilar diafragmático izquierdo (FIGURA 5).

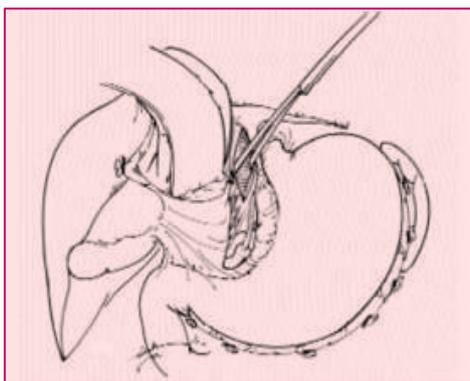


FIGURA 5. REPARO DE AORTA SUPRACELÍACA

En el compartimento inframesocolónico se repara la aorta para ser canulada por debajo del nacimiento de la arteria mesentérica inferior que puede ligarse (FIGURA 6). Mientras tanto se completa la movilización del duodeno-páncreas. Se reconoce el nacimiento de la arteria mesentérica superior y la existencia o no de una rama derecha hepática proveniente de ella.

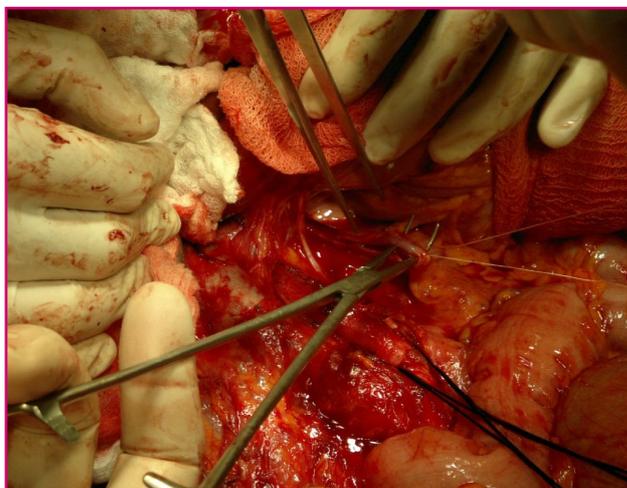


FIGURA 6. REPARO ENTRE LIGADURAS DE AORTA (SEDA) REPARO DE VENA MESENTÉRICA INFERIOR (LINO)

Se disecciona la vena cava inferior infrahepática identificando el nacimiento de las venas renales. Completada esta disección (que se realiza simultáneamente con el equipo de procuración cardiopulmonar), se procede a realizar la heparinización sistémica y luego la canulación por la aorta infrarrenal y por la

porta seccionándola en el origen o ingresando por la vena mesentérica inferior; se perfunde (con solución de preservación UW o HTK) el hígado por doble acceso (arterial y portal) y el resto de los órganos (páncreas, riñones e intestino) por vía arterial (FIGURA 7).

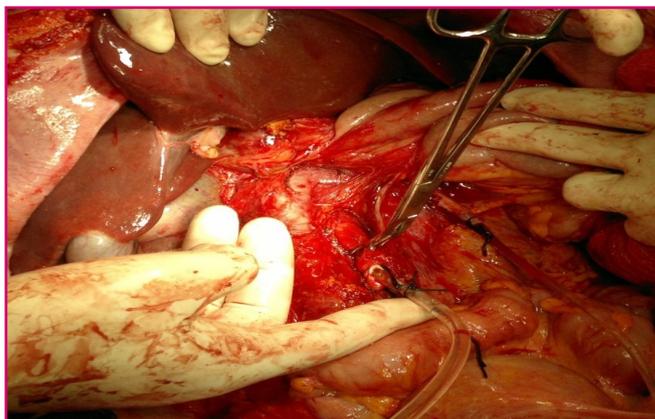


FIGURA 7. CANULACIÓN PORTAL POR VENA MESENTÉRICA INFERIOR CANULACIÓN DE AORTA ABDOMINAL

Antes o inmediatamente iniciado el enfriamiento se debe vaciar el contenido de la vesícula para evitar el efecto deletéreo de los ácidos biliares sobre el epitelio biliar, y evitar la formación de cristales que ocluyan la vía biliar principal. Se secciona la vena cava inferior a nivel de su entrada en la aurícula derecha para permitir la salida de sangre y líquido de perfusión. Se clampea la aorta a nivel supracelíaco (esta maniobra es previa a la perfusión con las sustancias ricas en potasio). Una vez que el hígado está enfriado y bien perfundido (FIGURA 8) se recorta el diafragma y la vena cava superior a la entrada de la aurícula derecha. La vena cava inferior se secciona por encima de la entrada de las venas renales y la aorta, con un collarete (*cuff*) alrededor del tronco celíaco.



FIGURA 8. ENFRIADO DURANTE PERFUSIÓN DE SUSTANCIAS DE PRESERVACIÓN

Técnica de ablación rápida

Una vez finalizada la incisión mentopubiana y determinada la aptitud de los órganos a ablacionar, con un mínimo de disección (FIGURA 9) se canulan la aorta inframesentérica y la vena porta con un catéter que se introduce por la vena mesentérica inferior y se progresa; igualmente se repara la aorta a nivel del hiato y se perfunden los órganos con solución de UW o con HTK a 4 °C (FIGURA 7), con lo cual se enfrían y luego se realiza la ablación en un campo exangüe. También se comienza por el borde derecho del pedículo hepático seccionando la vía biliar que se lava, el peine duodenal, la arteria gastroduodenal, se avanza por el borde superior del duodeno, se secciona la arteria pilórica incluyendo la grasa del epiplón menor, se progresa hasta el borde derecho del esófago para incluir a la arteria coronaria estomática y eventualmente una rama hepática izquierda.

Se secciona el páncreas que permite reconocer la vena porta y la mesentérica superior que se secciona lo más distal posible. A continuación, se identifica la arteria mesentérica superior sobre la tercera porción del duodeno, se secciona y se disecciona por su cara izquierda hasta llegar a la aorta que se secciona por encima del nacimiento de las arterias renales (incluyendo tronco celíaco, arteria mesentérica superior y una eventual rama hepática derecha que nace de ésta).

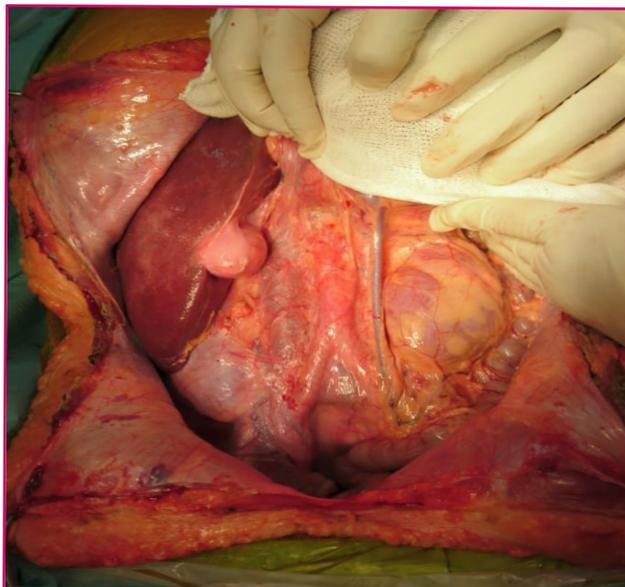


FIGURA 9. DISECCIÓN ABLACIÓN RÁPIDA, PREVIO A CANULACIÓN

Para completar la remoción del hígado queda seccionar la vena cava inferior por encima de las renales y la superior con el diafragma que la rodea. De este modo se ahorra tiempo de disección a corazón batiente, lo cual es de suma utilidad en donantes inestables, pero requiere entrenamiento adicional para saber identificar estructuras vasculares en terreno exangüe. El grupo que implantará el hígado ablaciona sistemáticamente los vasos ilíacos del donante en la eventualidad de que se los requiera para la reconstrucción portal y/o arterial durante la cirugía de banco o en el implante. Finalizada la ablación de los órganos, comienzan los demás equipos a ablacionar los diversos tejidos.

Cirugía de banco

Es el procedimiento que se efectúa en el hígado donante una vez que llega al centro donde se encuentra el receptor y tiene por objeto la preparación del órgano previa a su implante. La cirugía de banco (*back-table*) se realiza generalmente en forma simultánea con la etapa de la hepatectomía en el receptor. Consiste en preparar el órgano donante de manera tal que queden eliminados todos los tejidos celuloganglionares y musculares que acompañan

al hígado luego de la ablación en bloque, dejando los vasos libres y acondicionados para poder ser anastomosados (FIGURA 10).

En este paso se reconocen las variaciones anatómicas y se procede a la reconstrucción en caso de encontrarse arterias múltiples. Es en este momento cuando se efectúa, de ser necesaria, la reducción hepática, o la bipartición (*split ex situ*); ésta última puede realizarse durante la ablación a corazón batiente (*split in situ*), que permitiría disminuir el tiempo de isquemia, la disminución de las complicaciones que se observaría al realizar la bipartición según algunos autores no ha podido ser demostrada en series prospectivas.

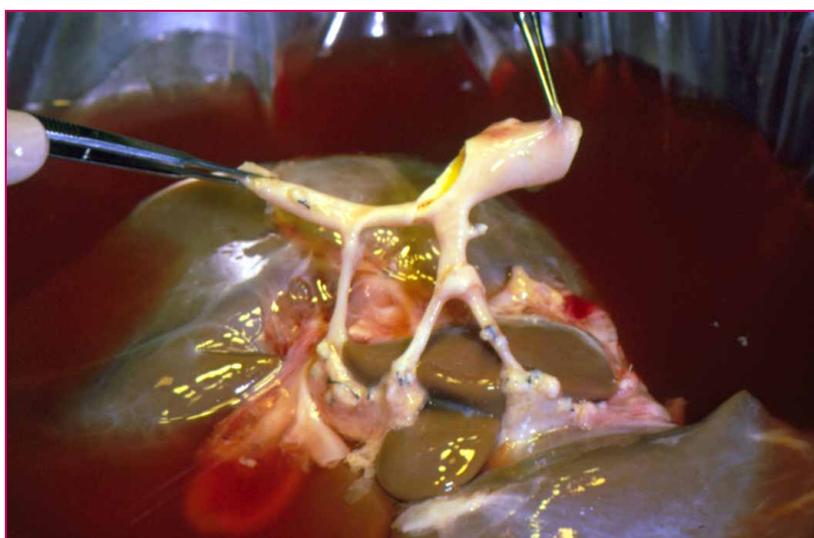


FIGURA 10. HÍGADO POST *BACK-TABLE*, PREVIO AL IMPLANTE EN EL RECEPTOR

Cirugía en el receptor

Hepatectomía

Es la primera fase del trasplante y es la parte más variable, pudiendo ser sencilla en receptores con poca hipertensión portal y sin cirugías previas hasta imposible de ser cumplimentada (receptores con múltiples cirugías y peritonitis plástica). La descripción de esta etapa lo es con fines didácticos ya que el cirujano experimentado determinará por dónde comenzar y cómo seguir. La disponibilidad de tecnología (coagulador de argón, bisturí

ultrasónico, clips, etc.) y el manejo anestesiológico adecuado facilitan su realización.

Se recomienda una amplia incisión bisubcostal con o sin prolongación mediana hasta el xifoides (que puede ser resecado) (FIGURA 11), lo que permite un cómodo acceso a la cavidad subfrénica derecha y a la vena cava suprahepática verticalmente. Para la correcta exposición se usa un separador autoestático (FIGURA 11). Si la vena umbilical es de tamaño considerable se aconseja su remoción total para dejarla como injerto venoso de ser necesario.



FIGURA 11. INCISIÓN Y COLOCACIÓN SEPARADOR AUTOESTÁTICO

La disección posterior varía dependiendo de la presencia o no de adherencias; en casos fáciles (escasas adherencias e hipertensión portal escasa o moderada) se aconseja continuar con la movilización de los dos lóbulos seccionando el ligamento triangular izquierdo, la *pars* flácida del epiplón menor y luego el ligamento triangular derecho rotando el hígado hacia adelante, maniobra que permite llegar a la vena cava inferior retrohepática. Una vez que se llega a este punto, el paso a seguir varía dependiendo de que se reseque la cava con el hígado o se la deje en su lugar (*piggyback*); en el primer caso, se disecciona la vena cava por el borde posterior, se liga y secciona la vena suprarrenal derecha y entre el diafragma y la vena cava se pasa hacia el pilar derecho del diafragma (FIGURA 12).

Si se opta por la técnica de *piggyback*, es necesario seccionar el ligamento dorsal del hígado que une el caudado al segmento VII por detrás de la vena cava, y disecar la vena cava inferior por su cara anterior, separándola del hígado, para lo cual es necesario aislar y seccionar las suprahepáticas accesorias una por una, previas ligaduras por transfixión o sutura, teniendo especial precaución de hacerlo por el plano adventicial y no por la cápsula de Glisson. Se avanza así hasta las suprahepáticas principales; esta maniobra no siempre es posible efectuarla en su totalidad sin recurrir a la disección del pedículo hepático, y en casos de significativa hipertrofia del lóbulo de Spiegel puede ser necesario seccionar la porta para completarla.

Comenzamos la disección del pedículo hepático, remarcando que cuando la hipertensión portal es muy importante y el sangrado difícil de interrumpir es recomendable abordarlo de entrada para realizar la ligadura precoz de las ramas de la arteria hepática, con lo que se logra disminuir el sangrado (por hipertensión portal), se secciona el peritoneo cercano al borde inferior del hígado y se seccionan nervios y linfáticos hasta identificar los tres elementos importantes: la vía biliar principal, las ramas de la arteria hepática y el tronco de la vena porta, que se seccionan lo más cercano posible al parénquima hepático, proporcionándoles la mayor longitud; esta disección es sumamente variable dependiendo de dos factores fundamentales, cirugías previas sobre el pedículo hepático o trombosis portal con cavernomatosis, que dificultan enormemente la disección.

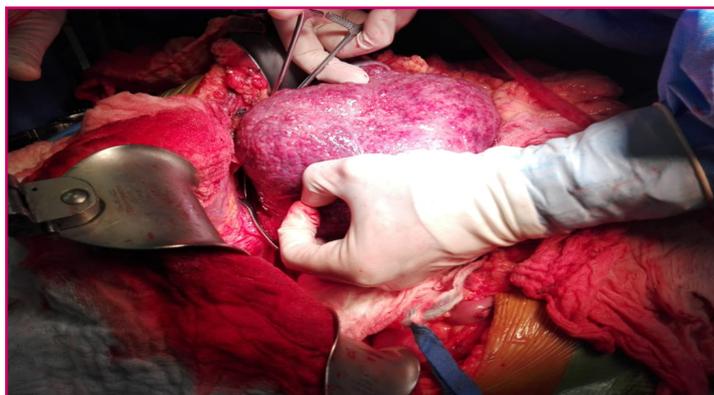


FIGURA 12. DISECCIÓN VENAS SUPRAHEPÁTICA Y CAVA

En casos de hepatectomías con cirugías previas y/o hipertensión portal importante se puede recurrir a la confección de un *shunt* mesentérico-cava o colocar al paciente en bomba de inicio, previo a iniciar la movilización de hígado o la disección del pedículo.

Fase anhepática

Concluida la movilización del hígado y la disección de los elementos del pedículo realizamos una prueba de clampeo (vena cava y porta), con la finalidad de evaluar la repercusión hemodinámica en el receptor (FIGURA 13). Si es bien tolerada (TA y gasto cardíaco no deben caer de 30 %) se procede con la hepatectomía total; caso contrario se procederá a una de las dos técnicas que se describirán a continuación.

Técnica de piggyback (conservación de la vena cava): esta técnica se utiliza en aquellos pacientes que debido a que no han desarrollado suficiente circulación venosa colateral al territorio cava superior no logran compensar la falta del flujo a la circulación sistémica producida por el clampeo del territorio venoso infradiafragmático, por lo que al dejar la vena cava retrohepática en su lugar se evita esta interrupción del retorno venoso, disminuyendo las posibilidades de hipotensión durante la fase anhepática.

Por ello, pacientes con hipertensión portal leve, metabulopatías con hígado no cirrótico o pacientes con falla hepática fulminante suelen ser candidatos para este procedimiento. Otro grupo de pacientes que se benefician con esta técnica son aquéllos que presentan algún grado de insuficiencia renal que se agravaría con el clampeo de la vena cava infrahepática, con la consecuente congestión venosa en el lecho renal.

En pacientes sin hipertensión portal (como sucede en pacientes con metabulopatías o falla hepática fulminante) la confección de un *shunt* porto-cava-termino-lateral transitorio antes de la hepatectomía suele ser de utilidad ya que, además de aumentar el flujo sanguíneo sistémico circulante, disminuye las complicaciones relacionadas con una hipertensión portal aguda, como puede ser el estallido esplénico y la congestión esplácnica (FIGURA 14).

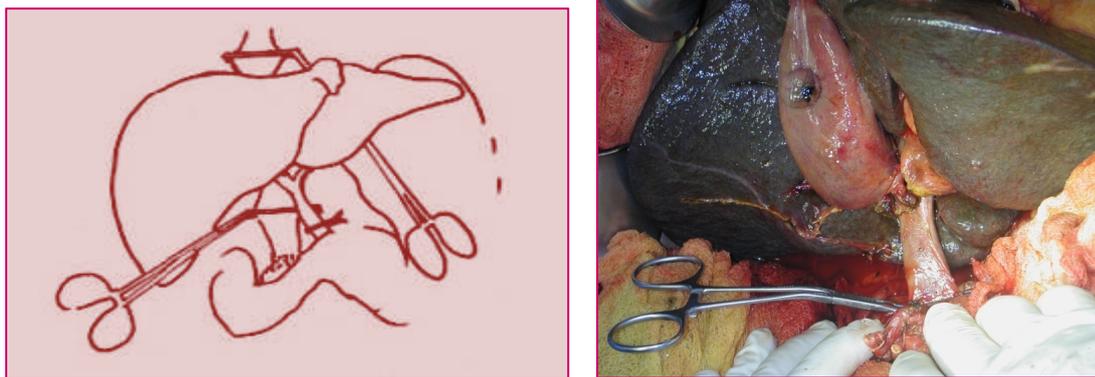


FIGURA 13. CLAMPEO TOTAL HEPÁTICO

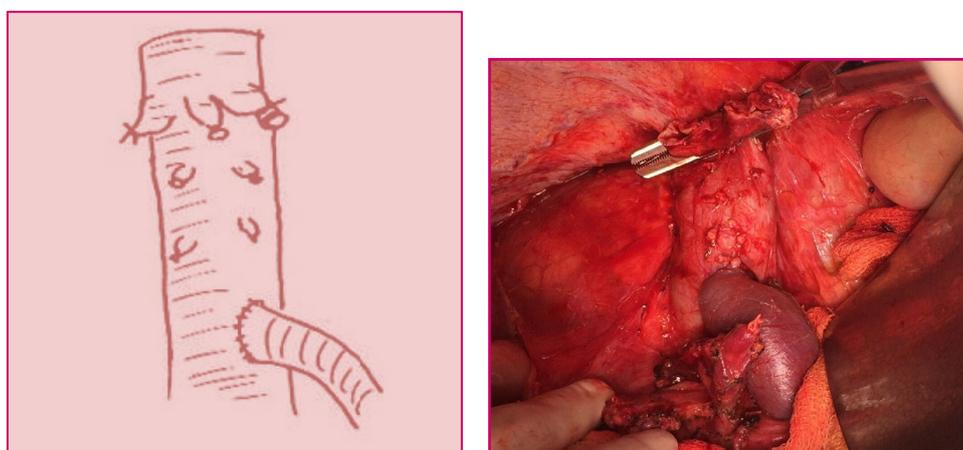


FIGURA 14. SHUNT PORTO-CAVA EN FASE ANHEPÁTICA

By pass veno-venoso: en los enfermos de más de 15 kg de peso y que no toleren la prueba de clampeo, un *by pass* veno-venoso con la ayuda de una bomba centrífuga no heparinizada tipo bio-medicus puede ser de utilidad. Esto se logra canulando la vena safena (ya sea por disección o por punción), que derivará toda la sangre de la cava inferior y la vena porta, derivando de esta manera la sangre del territorio portal hacia la bomba centrífuga y de allí hacia la vena axilar (territorio vena cava superior) o vena yugular interna (FIGURA 15). Así, el paciente estará más estable termodinámicamente y los riñones no sufrirán de hipertensión venosa consecuente al clampeo. El empleo de esta técnica en la actualidad es excepcional.

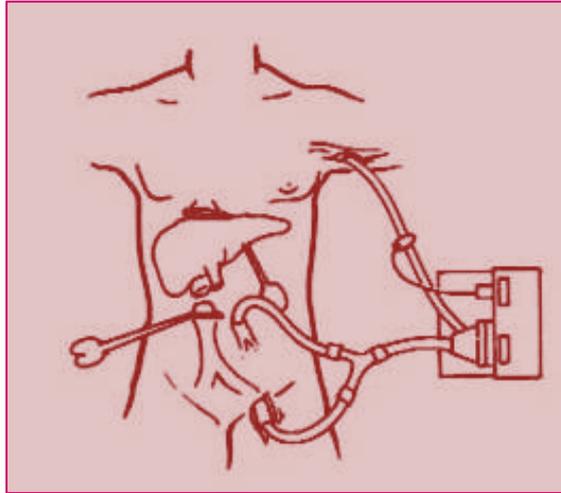


FIGURA 15. BOMBA VENO-VENOSA

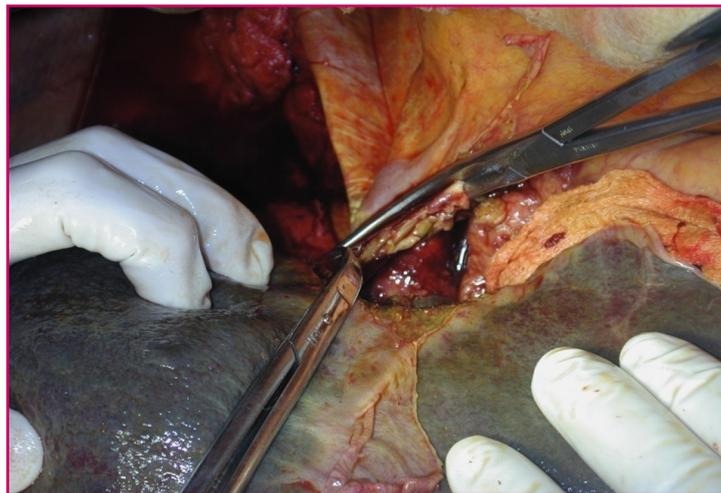


FIGURA 16. SECCIÓN DE LA VENA CAVA SUPERIOR

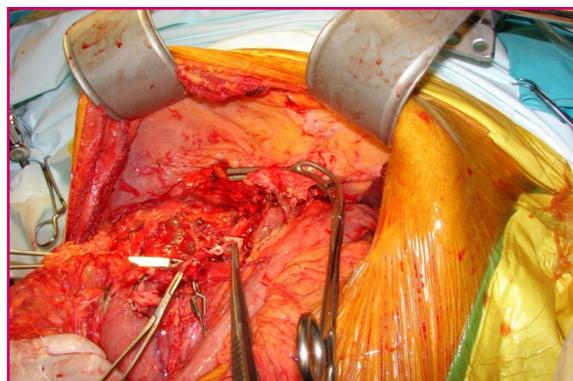
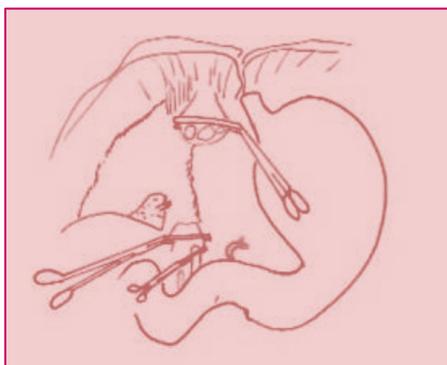


FIGURA 17. FASE ANHEPÁTICA

Se procede a completar la hepatectomía total. Para ello clampeamos la vena cava inferior infrahepática por encima de las renales y la vena cava inferior suprahepática tomando en el clampeo parte del diafragma; luego seccionamos la vena cava suprahepática incluyendo los ostium de las venas suprahepáticas (FIGURA 16), y por debajo, la cava infrahepática completando la hepatectomía total y entrando en la fase anhepática (FIGURA 17). En caso de que se realice la técnica de *piggyback* (FIGURA 18), se hará un clampeo de las venas suprahepáticas en su ingreso a la vena cava inferior (tratando de incluir las tres); caso contrario procedemos primero a la sección y sutura de la suprahepática derecha y el clampeo de la izquierda y media, seccionándolas a nivel del parénquima hepático (FIGURA 19).



FIGURA 18. HEPATECTOMÍA CON TÉCNICA PIGGYBACK

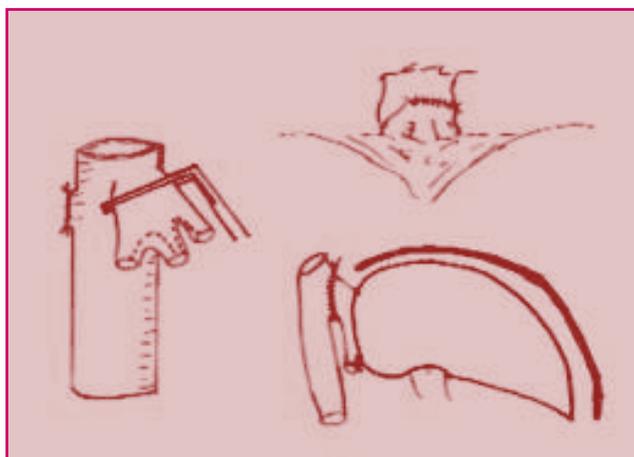


FIGURA 19. IMPLANTE CON PIGGYBACK

Esta técnica, cuando el injerto es notoriamente más pequeño dado que de no ser así puede ser insuficiente el *out flow* del hígado, ocasionar congestión y un síndrome de Budd-Chiari; si esto ocurriera, se puede resolver anastomosando la vena cava infrahepática del donante a la vena cava del receptor en forma término-lateral. En la fase anhepática, que debe ser lo más breve posible, tenemos la posibilidad de efectuar un control de la hemostasia del lecho hepático, de la vena cava retrohepática (en caso de *piggyback*), del diafragma correspondiente al ligamento triangular derecho y del pilar diafragmático antes de colocar el hígado, ya que una vez colocado va a ser mucho más dificultoso. Además, en la fase anhepática se inicia la inmunosupresión.

Implante

Por último, comenzamos el implante propiamente dicho. Una vez finalizada la cirugía de banco y preparado adecuadamente el órgano a implantar, se comienza por realizar la sutura de la vena cava inferior suprahepática (FIGURA 20), que se ha ampliado a expensas de seccionar los puentes que separan las tres venas suprahepáticas, mediante un surget de polipropileno 4 o 5-0, controlando una buena aposición del endotelio. Luego se efectúa la anastomosis de la vena cava inferior infra hepática durante la cual comenzamos el lavado del injerto con solución de lactato a 4 °C para asegurar la eliminación de las sustancias de preservación que son muy ricas en potasio y que pueden provocar un paro cardíaco en el momento del desclampeo.



FIGURA 20. SUTURA DE LA VENA CAVA INFERIOR SUPRAHEPÁTICA

En los casos en que haya sido preservada la vena cava del receptor, como sucede con la técnica de *piggyback*, se procederá a la anastomosis del ostium superior de la vena cava donante con las venas suprahepáticas del receptor, las cuales se amplían seccionando sus espolones para lograr una sola boca; solidarizar las tres es la situación ideal con lo cual se logra una boca de mayor tamaño y se asegura una buena salida venosa. Como ya mencionamos esto no siempre es posible.

Finalizada esta anastomosis se lava el injerto y luego se cierra el ostium inferior con una sutura continua. Se pueden anastomosar las venas cavas donante y receptora en forma látero-lateral; no la recomendamos porque debe realizarse un clampeo casi total de la vena cava receptora. En casos de hígados hiperreducidos (segmentos II y III) se realizará la anastomosis de la vena suprahepática izquierda directamente sobre la vena cava.

A continuación se efectúa la anastomosis de la vena porta (FIGURA 21). Se realiza en forma término-terminal con aposición adecuada del endotelio y con una sutura continua de polipropileno 5-0 o 6-0, según el caso. Una vez finalizada esta se procede al desclampeo finalizando el tiempo total de isquemia del órgano (FIGURA 22). En este momento finaliza la fase anhepática quedando el hígado revascularizado sólo por sangre portal.



FIGURA 21. ANASTOMOSIS DE VENA PORTA

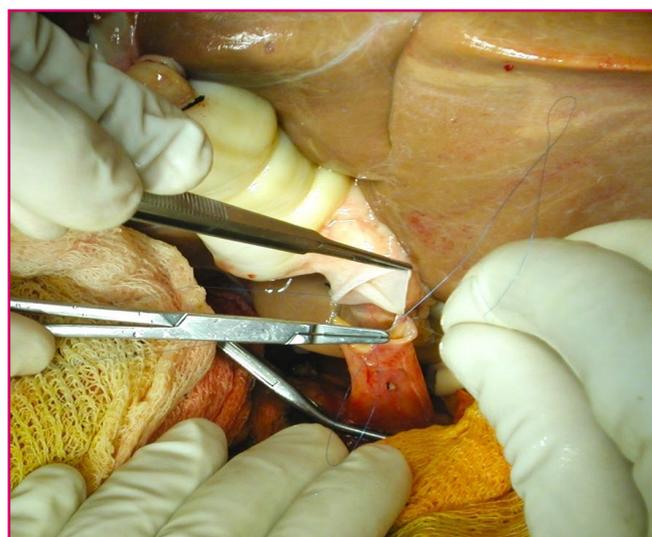


FIGURA 22. SUTURA Y REVASCULARIZACIÓN DE VENA PORTA

El próximo paso es la anastomosis arterial que generalmente se efectúa con el tronco celíaco del donante y la confluencia de la arteria hepática con la gastroduodenal del receptor (FIGURA 23). Las variantes de este tipo de anastomosis son múltiples dada justamente la frecuencia de variaciones anatómicas, tanto del donante como del receptor, debiendo adecuar la técnica a cada caso en particular. La realizamos siempre con polipropileno 7 u 8 ceros, suturas continuas preferentemente. De no disponer de arteria hepática en el

receptor, ya sea porque se hallara trombosada (embolizaciones previas) o resultara disecada la íntima, se puede recurrir a anastomosar la arteria donante con la arteria esplénica del receptor, ya sea en forma látero-terminal o término-terminal; otra posibilidad es interponer un injerto vascular (arteria ilíaca del donante o vena safena) y anastomosarlo con la aorta directamente.

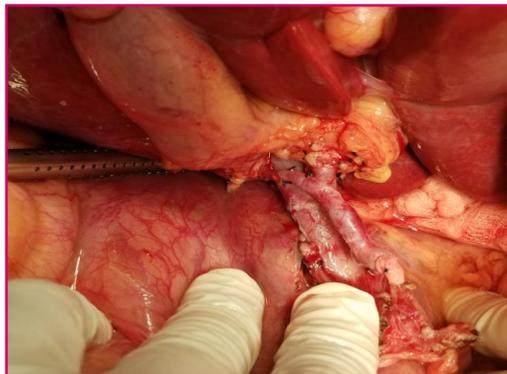
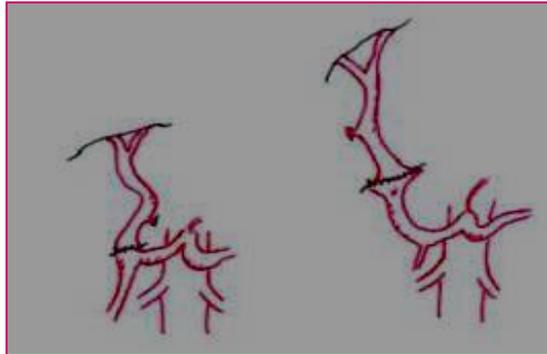


FIGURA 23. RECONSTRUCCIÓN ARTERIAL

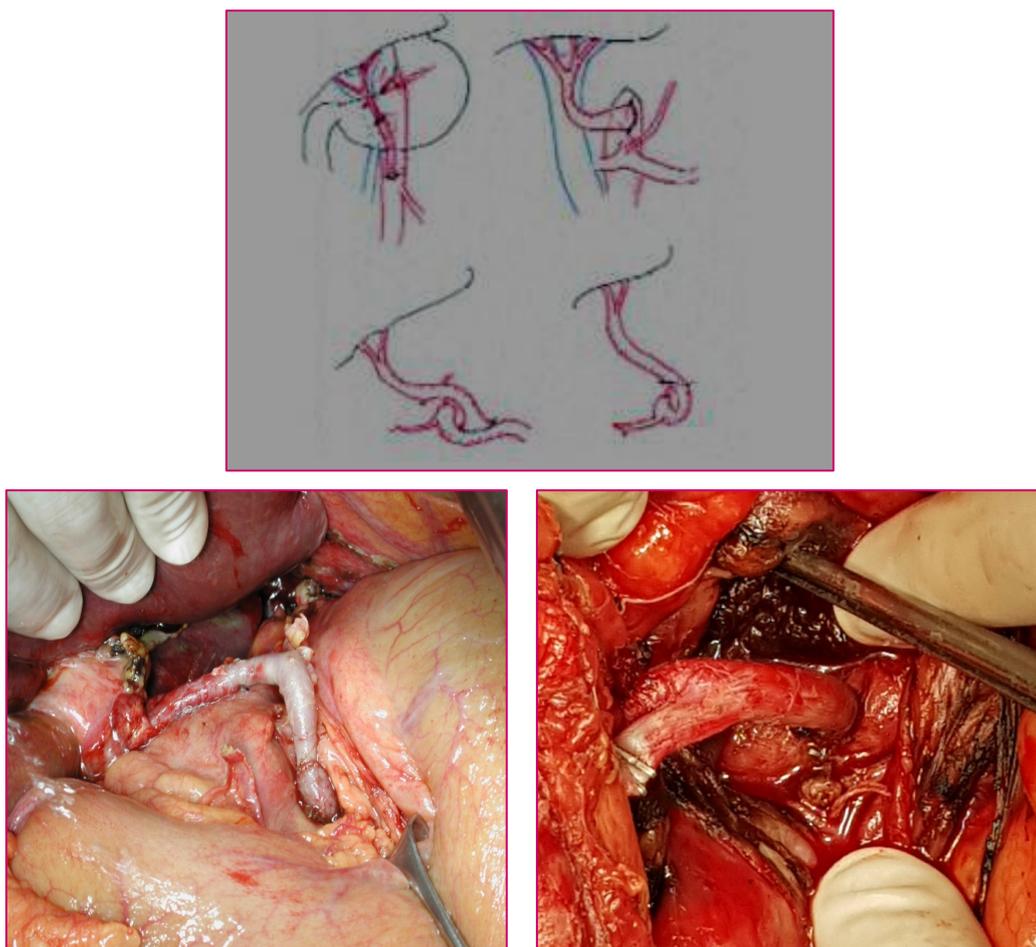


FIGURA 24. RECONSTRUCCIÓN ARTERIAL VARIANTES (ESPLÉNICA Y AORTA)

La reconstrucción del tracto biliar es la anastomosis colédoco-coledociana término-terminal, con o sin (esta es nuestra preferencia) colocación de tubo de Kehr (FIGURA 24). En los receptores en los que esta reconstrucción no es posible debido a la ausencia de la vía biliar (atresia de la vía biliar, colangitis esclerosante, lesión quirúrgica, etc.) o a disparidad de tamaño, se prefiere una hepaticoyeyunoanastomosis término-lateral en Y de Roux.

En casos de pacientes sometidos a la operación de Kasai, el asa utilizada para la porto-enteroanastomosis debe ser preservada y utilizada en el momento de la reconstrucción biliar, si la longitud no es adecuada (40 cm) se rehace la anastomosis entero-entérica de su pie. Siempre que fuera posible se controla la anastomosis biliar con la realización de una colangiografía.

Es importante realizar un cuidadoso control de la hemostasia ya que es muy frecuente que, luego de la revascularización del injerto, comience una etapa de fibrinólisis con sangrado difuso por las superficies cruentas. Una vez que la hemostasia es debidamente controlada, se colocan drenajes siliconados alrededor del injerto. Cerramos la pared, en ocasiones recurriendo a mallas protésicas, y finaliza de esta manera el implante.



FIGURA 25. ANASTOMOSIS DE VÍA BILIAR. COLÉDOCO-COLÉDOCO ANASTOMOSIS

Cuando no se logra una hemostasia satisfactoria debido a la demora en reiniciar el hígado su función (que ocurre con cierta frecuencia al emplear hígados de donantes con criterios extendidos) se aconseja realizar un *packing* del lecho cruento con o sin *vacuum* dependiendo de cada caso en particular.

Reducción hepática

Cuando existe diferencia de tamaño entre el hígado donante y la cavidad del receptor, se debe efectuar una reducción hepática durante la cirugía de banco (generalmente para colocar hígados de donantes adultos en receptores pediátricos). Es un procedimiento en el cual se efectúa una hepatectomía en el hígado donante. La clasificación anatómica de Couinaud y la descripción detallada de la anatomía quirúrgica hepática de Bismuth brindan el fundamento para la realización de la reducción. El objetivo de ésta es sortear la disparidad anatómica entre donante y receptor; para ello se debe calcular el peso de ambos y establecer una relación que podrá variar de 2:1 a 10:1

como máximo, siendo la más utilizada 4:1. De todos modos la decisión última sobre qué tipo de reducción se va a efectuar se toma en el campo quirúrgico del receptor comparando el tamaño del hígado a reducir con el órgano a remover y la cavidad en la cual se lo va a implantar.

Las reducciones más comúnmente utilizadas son la hepatectomía derecha incluyendo el lóbulo de Spiegel (se implanta el hígado izquierdo, segmentos II, III y IV); y la trisegmentectomía derecha (hiperreducción), en la cual se implanta el segmento lateral izquierdo (segmento II y III) que constituye la unidad funcional más pequeña (tiene un pedículo portal propio, y una vena suprahepática como efluente) que puede ser implantada. Excepcionalmente, puede a su vez éste reducirse e implantarse un monosegmento (FIGURA 26).

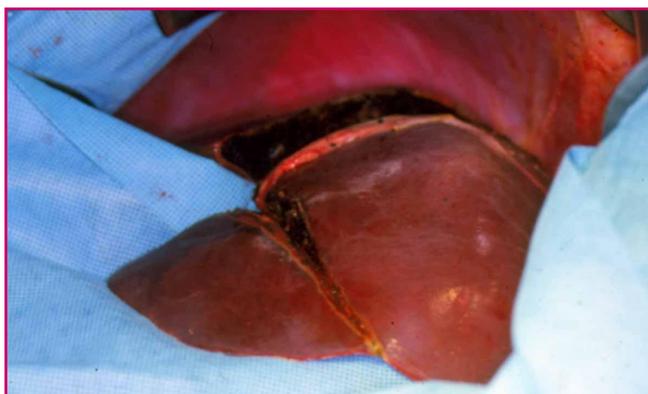


FIGURA 26. HÍGADO REDUCIDO

Bipartición hepática (split)

Un hígado puede ser dividido en dos partes funcionales y permitir que con un órgano puedan trasplantarse un niño y un adulto simultáneamente, o dos adultos (FIGURA 27).

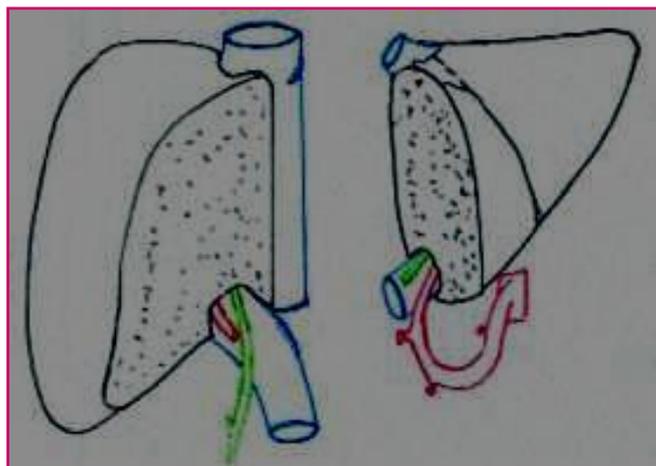


FIGURA 27. BIPARTICIÓN HEPÁTICA

La escasez de órganos ha estimulado el desarrollo de la técnica de la bipartición hepática o *split* del injerto a trasplantar. Esta técnica permite un máximo de aprovechamiento del *pool* de donantes cadavéricos, pero se requiere de una gran experiencia en anatomía hepática, resecciones hepáticas e implantes de hígados reducidos.

La forma más habitual de realizar esta bipartición es lograr un hígado izquierdo que corresponde al segmento lateral izquierdo y un hígado derecho que comprende los segmentos I, IV, V, VI, VII y VIII. Otros han dividido el hígado en dos mitades derecha (segmentos V, VI, VII y VIII) e izquierda (segmentos I, II, III y IV) y lo implantan en dos receptores adultos, pero pese a existir varios trabajos al respecto los resultados obtenidos con estos injertos son inferiores en términos de supervivencia de injerto y paciente, y esta técnica ha permanecido como excepcional mientras que la bipartición antes mencionada es aceptada universalmente.

Sólo un hígado de un donante considerado como ideal debe ser tenido en cuenta para ser bipartido.

Una vez terminada la cirugía de banco, el hígado derecho suele ser implantado en un receptor adulto utilizando la técnica estándar de trasplante ortotópico de hígado. El hígado izquierdo es implantado como un injerto

parcial anastomosando la vena suprahepática izquierda del donante a la vena cava del receptor pediátrico (FIGURA 28).

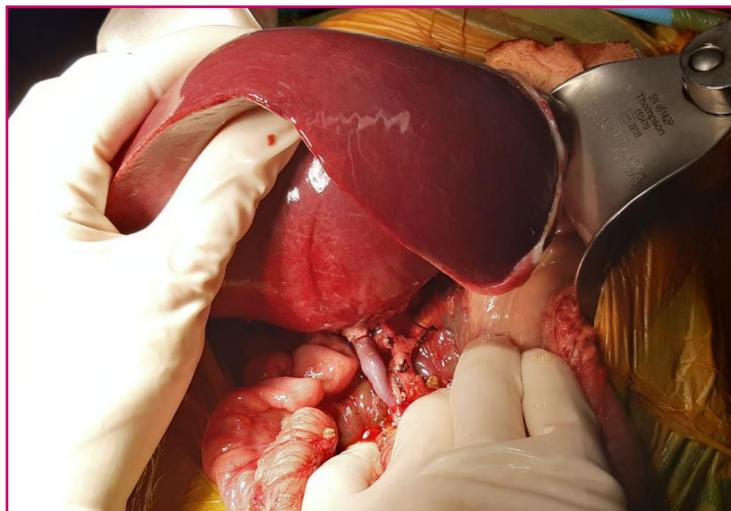


FIGURA 28. BIPARTICIÓN HEPÁTICA (IMPLANTE)

Trasplante con donante vivo pediátrico

Si bien el trasplante de órganos con donantes vivos para órganos pares (riñones) es una práctica frecuente, para órganos únicos no lo era hasta que la propuesta teórica de SMITH (en 1969) de poder trasplantar a un paciente en insuficiencia hepática terminal con una porción de hígado de un donante vivo, finalmente, frente a la escasez de donantes cadavéricos, se materializó. Se sustenta en la gran reserva funcional del hígado y su capacidad de regeneración.

El avance logrado en la cirugía hepatobiliar (mortalidad casi 0 % en sectoriectomía lateral izquierda), hizo posible pensar en esta posibilidad.

En 1988, RAIA, en Brasil, realizó el primer procedimiento de este tipo en el mundo pero corresponde a STRONG (Australia) el primer caso exitoso. Sin embargo, corresponde el mérito a C. BROELSCH y su grupo de la Universidad de Chicago (Estados Unidos), quien en 1989 comenzó el planteo ético, filosófico y técnico en el seno de la universidad y trasplantó a una serie de veinte pacientes donde obtuvo resultados similares a los obtenidos con donantes

cadavéricos, que le permitieron ajustar y refinar la técnica para luego completar otra serie de pacientes donde los resultados fueron excelentes.

En junio de 1992, se realizó el primer procedimiento en Argentina. En el Hospital Italiano de Buenos Aires, motivado por la escasez de donantes en general y casi ausencia de donantes en edad pediátrica, la implementación del DVR permitió que la mortalidad en lista de espera pediátrica disminuyera del 15,5 al 1,4 %.

Consideramos que el donante debe estar emparentado con el receptor y en la legislación de nuestro país este hecho está exigido, lo cual no ocurre en todos los países.

Otras ventajas atribuidas al empleo de esta técnica son que el trasplante se torna un procedimiento electivo pudiendo realizarlo antes del deterioro del receptor por la progresión de la enfermedad, desaparece la angustia de la lista de espera, el órgano que se implanta es ideal pues no sólo se elige al receptor sino que en caso de tener éste hígado graso se lo puede tratar previo a la cirugía. La falla primaria del injerto es casi nula y permite aumentar el *pool* de donantes cadavéricos.

Las desventajas atañen al hecho de tener que someter a una persona sana a un procedimiento quirúrgico mayor como lo es una hepatectomía con el riesgo de complicaciones y muerte que conlleva. Por este motivo debe ser llevado a cabo en centros con amplia experiencia en resecciones hepáticas y trasplante, incluyendo reducciones cadavéricas.

La mejor manera de evitar resultados adversos es la adecuada evaluación del donante y un excelente entrenamiento de los equipos quirúrgicos y anestesiológicos.

El trasplante se realiza en forma programada con el paciente en mejor estado de nutrición, inmunológico, infectológico, etc.

Trasplante con donante vivo adulto

En 1998, aproximadamente un tercio del total de trasplantes renales utilizaron donantes vivos. Los mayores impedimentos que existían para una aplicación más amplia de trasplantes hepáticos con donantes vivos (LTDVR) en receptores adultos tenían que ver con dos aspectos. En primer lugar, la preocupación de los cirujanos por proporcionar al receptor una adecuada masa hepática. En segundo lugar, su preocupación por la seguridad del donante tras resecciones hepáticas de mayor envergadura.

En 1994, el **GRUPO DE KYOTO** llevó a cabo en un niño el primer trasplante hepático con lóbulo derecho. Se inició así, y sobre todo en países asiáticos con baja o nula oferta de hígados de donantes cadavéricos, la realización de trasplantes con hígados de donantes vivos en adultos a gran escala empleando en un inicio fundamentalmente el lóbulo izquierdo

Se han desarrollado dos métodos para determinar si el injerto tendrá una masa hepática funcional adecuada. Uno de ellos consiste en calcular la relación de peso entre el injerto y el receptor (GRWR), en tanto que el segundo consiste en calcular el volumen hepático como porcentaje del volumen habitual del hígado (SLV). Los injertos de menos de 0,8 a 1,0 % de GRWR o «injertos pequeños para el tamaño», generalmente funcionan mal y se caracterizan por una colestasis pronunciada y una coagulopatía prolongada.

Selección de donantes

Existen dos cuestiones clave en la selección de donantes. La primera es que la donación de hígados por parte de donantes vivos debe ser voluntaria, sin mediar coerción ni incentivos económicos. La segunda, las condiciones de salud del potencial donante deben ser tales que no puedan aumentar los riesgos de su operación. El hígado del donante tendrá que proporcionar una masa funcional adecuada al potencial receptor y la masa hepática restante deberá ser suficiente como para minimizar el riesgo de disfunciones hepáticas postoperatorias en el donante. A pesar de que el número de muertes de donantes es bajo, la experiencia actual parece indicar que el riesgo de muerte por lobectomía hepática derecha en donantes saludables es de

aproximadamente 0,3 %. La falla hepática fue la causa de muerte más común. Los casos registrados se debieron a enfermedad hepática subclínica en el donante no pesquizada, complicaciones quirúrgicas que siguieron con infecciones o TEP.

Resultados en receptores

Actualmente, la mayor parte de los trasplantes con lóbulo derecho de donantes vivos se efectúan en receptores incluidos dentro de la categoría 2b o 3 de UNOS (Red Nacional de Procuración de Órganos). Los receptores gravemente enfermos pueden no tolerar una masa hepática de menor volumen que la que proporciona el injerto de un órgano entero proveniente de donante cadavérico. Cuando la masa hepática no es suficiente deviene el llamado síndrome de «*small for size*», que se caracteriza por una marcada colestasis seguida de insuficiencia hepática y que la mayoría de las veces sólo puede ser tratada con un retrasplante. Existen formas de prevenirlo y tratarlo cuando es reconocido precozmente.

Complicaciones postoperatorias

Gracias al refinamiento de la técnica quirúrgica, la mejor preparación de los candidatos a trasplante, el uso de soluciones de preservación más efectivas, los avances en el manejo intraoperatorio (anestésico) y postoperatorio, a la disponibilidad de más, potentes y mejores inmunosupresores se ha hecho del trasplante hepático un procedimiento muy reglado y seguro.

Por otro lado, el empleo cada vez más de donantes subóptimos o con criterios extendidos dada la gran disparidad entre oferta (de donantes) y demanda (de receptores) hace que las complicaciones sigan siendo una causa importante de pérdida de órganos (injertos) y de morbimortalidad. Más del 60 % de las fallas del injerto ocurren dentro del primer mes, ya sea por no función primaria, rechazo agudo, trombosis vasculares, mientras que sólo el 5 % luego del segundo año y están relacionadas con rechazo crónico no controlado, recidiva de la enfermedad u obstrucciones vasculares alejadas.

Podemos clasificar esquemáticamente a las complicaciones en el posoperatorio en *quirúrgicas* y *médicas* e *inmediatas* o *tardías*. Las complicaciones quirúrgicas específicas comprenden la disfunción primaria del injerto, las complicaciones vasculares y las biliares.

Disfunción del injerto

La disfunción del injerto, si bien es multifactorial, la incluimos dentro de las quirúrgicas. Comprende desde el retardo en recobrar la función del injerto que es variable y puede ser sólo transitoria y manifestarse por alteraciones del hepatograma y de los factores de coagulación, hasta la no función inicial del órgano implantado que requiere del inmediato retrasplante. Entre ambas hay un amplio espectro de disfunción («*poor function*»), que puede ir al recupero del órgano o la pérdida. La falla primaria puede deberse a factores relacionados con el donante (fundamentalmente la esteatosis y la isquemia), con la ablación (mala perfusión, tiempo de isquemia prolongado, etc.), con el implante (excesiva isquemia caliente), con la injuria de isquemia/reperfusión o inmunológicos (rechazo hiperagudo).

En su forma extrema comienza en el quirófano con sangrado intraoperatorio por imposibilidad de síntesis de factores de coagulación por el hígado, necesidad de ARM (depresión neurológica o coma), hipoglucemia, acidosis, elevación de enzimas hepáticas (> 5000 U), caída del RIN, insuficiencia renal, falla multiorgánica y deceso de no mediar un retrasplante. El diagnóstico se confirma por un paciente con este cuadro y vasos (vena porta y arteria hepática) permeables. Su frecuencia de presentación varía entre el 3 y 8 % en las series y ha disminuido desde el uso de mejores sustancias de preservación y mantenimiento del donante.

La mala función inicial se presenta con mayor frecuencia y en general relacionada con el empleo de órganos provenientes de donantes con criterios extendidos, tienen una presentación más solapada y suelen recuperarse con un buen soporte en los primeros días postrasplante.

Complicaciones vasculares

Son importantes como causa de pérdida del injerto y su frecuencia varía de acuerdo a las series de 3 a 15 %. No sólo son debidas a fallas técnicas sino también colaboran el rechazo y el daño de preservación, causantes ambos de lesiones en la microcirculación. Si bien la causa más común es la obstrucción parcial o total del vaso (trombosis), también pueden ocurrir rupturas anastomóticas, formación de pseudoaneurismas y fístulas arteriovenosas.

Trombosis arterial: en general es más frecuente en la población pediátrica (10 al 15 %) que adulta (5 %). La confección de anastomosis con microcirugía o magnificación es recomendable para disminuir el factor técnico como causa. El mejor diagnóstico es el precoz, para ello es recomendable el control con ultrasonido doppler durante los primeros días postrasplante, la disminución o turbulencia del flujo arterial nos alertará de una posible obstrucción o hipoflujo, frente a la no visualización de flujo arterial la angiografía es el método de confirmación por excelencia. Es la única manera de confirmar qué está sucediendo y el paso previo y obligado antes de decidir si estamos frente a hipoflujo por edema del injerto (rechazo severo o daño de preservación), robo por la arteria esplénica, en cuyo caso se puede recurrir a embolización de este vaso para dirigir todo el flujo por la arteria hepática, dilatación en caso de obstrucciones parciales (alejadas) y, en caso de obstrucción total, desobstrucción quirúrgica con o sin uso de fibrinolíticos y revascularización. El retrasplante es la alternativa frente al fracaso con estos recursos.

Actualmente, con estas medidas es excepcional estar frente a un cuadro de necrosis hepática fulminante (gangrena hepática) por trombosis de la arteria hepática, como se describía en la década del 80.

En general, la obstrucción arterial que ocasiona hipoflujo severo conlleva isquemia y necrosis de la vía biliar con la formación de abscesos intrahepáticos, colangitis y bilomas, que es lo que ocurre cuando la revascularización fracasa, se realiza tardíamente o la trombosis ocurre alejada del trasplante. Por ello, frente a todo paciente con estas manifestaciones en el seguimiento alejado de un trasplante, se debe efectuar además del estudio de

la vía biliar (colangiorresonancia) un estudio de la vascularización (angiografía). Las manifestaciones bioquímicas en general son mínimas y tardías. También la obstrucción arterial tardía puede ser silente y descubierta sin manifestaciones ni de laboratorio ni clínicas debido al desarrollo de circulación colateral.

Trombosis portal: es infrecuente en adultos, 1 a 2 % de los pacientes trasplantados y entre los factores de riesgo se incluyen la presencia de trombosis portal previa, *shunt* porto-sistémico previo quirúrgico o espontáneo, utilización de injerto venoso como puente a la mesentérica. En el postrasplante inmediato la manifestación clínica es de insuficiencia hepática fulminante (elevación de enzimas, caída del RIN y deterioro del sensorio), su tratamiento requiere desobstrucción inmediata y/o retrasplante.

En niños es más frecuente sobre todo en menores de 10 kilos y para prevenirla se recomienda resecar toda la porta (habitualmente fibrosa y de pequeño calibre) y anastomosar la porta del donante en la confluencia esplénomésentérica, así como remover todos los ganglios linfáticos que la rodean. También se puede recurrir a una venoplastia o a la interposición de un injerto venoso. Otro método es colocar un *stent* expandible por la vena mesentérica inferior para mantener dilatada la vena porta y evitar el desvío del flujo portal por otras colaterales que conviene ligarlas e interrumpirlas en el caso de poder ubicarlas; ante la imposibilidad, esta medida resulta muy efectiva en evitar la trombosis.

Las obstrucciones del tracto de salida venoso (suprahepáticas o vena cava) son raras en adultos y en estos casos suelen verse cuando se utiliza la técnica de *piggyback* sin incluir las tres suprahepáticas, o con un injerto pequeño que pueda rotarse causando obstrucción. En niños se observan luego de implantar hígados hiperreducidos ya sea de donante vivo o cadavérico. Lo mejor es la prevención construyendo un ostium amplio. En caso de obstrucción inmediata puede manifestarse como un síndrome de Budd-Chiari agudo y requerir revisión inmediata o ser causa de pérdida del injerto. Cuando su presentación es tardía en general ocasiona ascitis persistente o hidrotórax. Se puede tratar

en forma endovascular con dilatación con balón y colocación de *stent* metálico autoexpandible o con una derivación mesocava o esplenorenal.

Complicaciones biliares

Continúan siendo el talón de Aquiles del trasplante: su frecuencia varía según las series entre el 13 y el 34 %, y su forma de presentación es variable. Son mucho más frecuentes en hígados reducidos ya sea cadavéricos o mayor aún de donante vivo. Debemos dividir a las complicaciones entre anastomóticas y no anastomóticas.

La reconstrucción de la vía biliar preferida actualmente es la anastomosis colédoco-colédoco. Como complicaciones pueden ocurrir fístulas o estenosis. Las primeras generalmente en el posoperatorio inmediato y las segundas en general más tardías, pero pueden ocurrir estenosis más tempranas con esta técnica. El empleo del tubo de Kehr es controvertido, debido a la gran cantidad de complicaciones relacionadas con su uso (fistulas biliares, migración, rupturas). Su uso evitaría estenosis y permite monitorear la vía biliar, que puede hacerse por medio de colangiorresonancia de alta definición, que permite estudiar la vía biliar de forma incruenta. En la actualidad su uso es excepcional.

Como se mencionó anteriormente, siempre frente a una complicación biliar debe descartarse una complicación arterial.

Las bilirragias se observan más como complicación de la línea de transección hepática (hígados reducidos, *split*, DVR) que de fugas anastomóticas. En este caso, la realización de una endoscopia y colocación de *stent* es el tratamiento de elección; si ocasionan colecciones, el drenaje percutáneo es el procedimiento empleado para su drenaje.

Frente a una estenosis anastomótica se recomienda también el abordaje inicial endoscópico, la dilatación y la colocación de un *stent*. En casos de no poder acceder a la vía endoscópica se deberá realizar el drenaje percutáneo de la vía biliar.

Ante el fracaso o una estenosis de una anastomosis colédoco-colédoco con litos por encima de ella, la realización de una hepaticoyeyunoanastomosis es la mejor opción.

Si se ha realizado una derivación biliodigestiva, la única opción posible de tratamiento es la vía percutánea con drenaje, colocación de catéter interno-externo, dilatación o colocación de *stents*. Ante el fallo terapéutico el tratamiento de elección es la confección de una hepaticoyeyunoanastomosis.

Las estenosis no anastomóticas también denominadas lesiones biliares isquémicas (15 % de las estenosis biliares) se caracterizan por múltiples estenosis y dilataciones intrahepáticas en la colangiografía o colangiorresonancia. Se describieron originalmente como debidas a trombosis de la arteria hepática pero también ocurren en pacientes sin trombosis y su origen es multifactorial (injurias relacionadas con la isquemia, mediada por inmunidad y por toxicidad debida a sales biliares). En general, la presentación clínica es similar e incluye fiebre (colangitis) y colestasis. Se ha relacionado su frecuencia de presentación con donantes añosos, esteatóticos y fundamentalmente con donante a corazón parado con isquemia caliente prolongada. En estos casos generalmente el retrasplante es la indicación. Hay que remarcar que la tercera causa de retrasplante hepático la constituyen las complicaciones relacionadas con la vía biliar.

Cuidados en el posoperatorio

El cuidado inicial y las medidas en el paciente trasplantado hepático dependen de su estado previo (severidad de la insuficiencia hepática y comorbilidades) y de cómo resultó el procedimiento quirúrgico.

En concordancia con el estado hemodinámico de los pacientes, estos pueden pasar a la unidad de cuidados intensivos intubados o bien (luego de realizar una correcta recuperación en el quirófano) ser extubados previo al

traslado a esta unidad, con monitoreo hemodinámico (catéter de Swan-Ganz, presión arterial media).

Los pacientes trasplantados por patologías crónicas (cirrosis) se encuentran inicialmente hiperdinámicos y persisten en el tiempo en esta situación normalizándose con el transcurso de los meses. Se debe mantener una adecuada función cardiovascular y reposición de pérdidas con infusión de coloides (plasma albúmina).

Si se mantiene al paciente en ARM, debe mantenerse con una PO_2 cercana a 100 mmHg y normocápnico para impedir aumentos en la resistencia vascular esplácnica. La presencia de fístulas arteriovenosas pulmonares (especialmente en la población pediátrica) e hipertensión pulmonar son factores que deben tenerse en cuenta especialmente y que contribuyen como causa de morbilidad y mortalidad.

El monitoreo del medio interno y gases debe repetirse cada dos horas en el posoperatorio inmediato, con especial cuidado en los trastornos de glucemia, potasio, calcio y estado ácido base.

La presencia de acidosis láctica y su modificación en el transcurso de las horas del posoperatorio, así como la medición del cociente de cuerpos cetónicos son un reflejo de la función mitocondrial hepatocitaria y buenos predictores de la funcionalidad del órgano injertado.

Los trastornos de la coagulación son corrientes y mejoran a medida que el hígado recobra su función de síntesis, mientras tanto deben ser corregidos con infusión de plasma fresco, plaquetas, glóbulos rojos.

Entre las complicaciones son muy frecuentes la hipertensión (multifactorial) y el sangrado.

La función renal debe ser monitoreada y es frecuente que se necesite forzar diuresis con furosemida y de presentarse insuficiencia renal ultrafiltración y/o diálisis.

Complicaciones infecciosas

Las complicaciones infecciosas constituyen una de las principales causas de morbimortalidad y se describen con una incidencia del 45 al 80 %. En el posoperatorio temprano son más frecuentes las infecciones bacterianas habitualmente por gérmenes gramnegativos, enterococos o estafilococos y relacionados con complicaciones técnicas. El 75 % de las infecciones bacterianas se produce en el primer mes postrasplante. Cada vez más graves son estas dado a la cantidad de agentes microbianos multiresistentes (*Klebsiella* BLEE, KPC o la nueva variante Nueva Delhi, *Acinetobacter*, estafilococo o enterococo vancomicina-resistentes) que habitan en las instituciones sanitarias; en la actualidad implican el uso de antibióticos de amplio espectro y en combinaciones durante tiempo prolongado para hacerles frente, por lo cual las infecciones intrahospitalarias son una de las causas más importantes de estadía hospitalaria prolongada.

Los sitios más comunes de infección son colecciones intraabdominales, herida quirúrgica, pulmón, catéteres centrales y, en pacientes con complicaciones de la arteria hepática, abscesos hepáticos y colangitis. Se deben retirar lo más rápidamente posible los catéteres utilizados durante la cirugía y suspender la profilaxis antibiótica dentro de las 48 horas, para evitar el desarrollo de cepas resistentes.

Las infecciones fúngicas severas tienen una mortalidad elevada y son habitualmente de difícil diagnóstico. El hongo causante más frecuente es *Candida albicans*, aunque aspergilosis y criptococosis también han sido descritas, en todos los casos asociadas a factores de riesgo como el uso de antibióticos, alteraciones de la función hepática y renal, reintervenciones quirúrgicas y estadía prolongada en la Unidad de Cuidados Intensivos. El uso de decontaminantes intestinales con cobertura para *Candida* y el diagnóstico y tratamiento precoz son esenciales en el pronóstico de esta complicación.

Las infecciones virales más frecuentes son las producidas por virus del grupo herpes, citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) y herpes simplex. Las infecciones con CMV están relacionadas con el estado serológico

previo del receptor y la situación del donante. Receptores seronegativos con donantes seropositivos están en mayor riesgo de infección. Las posibilidades de infección en un receptor seropositivo son por reactivación o reinfección y en estos casos el compromiso suele ser menor. Se han intentado distintos regímenes de profilaxis con inmunoglobulina hiperinmune con aciclovir o ganciclovir con resultados diversos. Se debe sospechar infección por CMV ante la presencia de fiebre, leucopenia y trombocitopenia, aumento de transaminasas, compromiso pulmonar o gastrointestinal. La búsqueda de antígeno temprano o la confirmación con técnicas de polimerasa de reacción en cadena (PCR) son herramientas útiles en el diagnóstico precoz. El tratamiento con ganciclovir solo o asociado con gammaglobulina específica son efectivos en más del 80 % de los casos.

Las infecciones por herpes simple y varicela zoster son tratadas con aciclovir endovenoso. Especial cuidado debe tenerse en la vigilancia de aparición de complicaciones por EBV. Los pacientes se pueden presentar con diversos cuadros clínicos, desde un síndrome similar a la mononucleosis de pacientes inmunocompetentes, hepatitis que se confunden con rechazo a diferentes formas de síndromes linfoproliferativos.

La aparición de enfermedad linfoproliferativa se relaciona con dos factores, uno es el desarrollo de enfermedad por EBV, ya sea primo infección o reactivación. La patente serológica de la infección aguda es IgM positiva, incremento paulatino de la IgG y ausencia de EBna (antígeno nuclear de Epstein-Barr); aumentan los títulos de IgG, con ausencia de IgM y EBna estable. Los pacientes con contactos previos con el virus presentan niveles estables de IgG y EBna, con ausencia de IgM E.

Otro factor es la intensidad de la inmunosupresión. La utilización de tracolimus y anticuerpos monoclonales o gamaglobulina son la asociación de mayor riesgo. La mortalidad es elevada (60 %) y el tratamiento consiste en reducir la inmunosupresión y dosis elevadas de aciclovir y alfa interferón. Los pacientes que no mejoran o tienen enfermedad muy severa reciben quimioterapia.

Inmunosupresión

El tratamiento inmunosupresor tiene como objetivo prevenir o revertir el rechazo del injerto, alterando lo menos posible la inmunidad no relacionada con el injerto. Debe buscar el equilibrio entre la máxima eficacia para evitar el rechazo del injerto y la mínima cantidad posible para evitar los efectos del exceso de inmunosupresión (infecciones y neoplasias) y la toxicidad directa de las drogas inmunosupresoras (renal, diabetes, hipertensión, hiperlipemia y osteoporosis). Con la intención de conseguir un nivel adecuado de inmunosupresión, con los menores efectos secundarios posibles, se utilizan en distintas combinaciones medicamentos que actúan en las diferentes fases de la respuesta inmunológica aprovechando el efecto sinérgico que tienen algunos entre sí.

Se pueden utilizar diferentes esquemas de inducción (el utilizado durante los primeros tres meses, cuando el riesgo de rechazo es mayor). Mencionaremos los siguientes:

Doble terapia con inhibidor de calcineurina y esteroides: es el primer esquema utilizado y el que permitió obtener buenos resultados. Se lo considera el tratamiento estándar. Los resultados son buenos, con incidencia de rechazo del 35-50 % y una supervivencia del paciente del 80-90 % al año. Sin embargo, se acompañan de una elevada morbilidad que afecta la sobrevivencia a largo plazo por efectos secundarios de la inmunosupresión (oportunistas y tumores), gravedad de la recidiva de la enfermedad viral y efectos tóxicos.

La incorporación de nuevos agentes inmunosupresores como mofetil micofenolato, anticuerpos monoclonales contra el receptor de la interleukina-2 (basiliximab y daclizumab) y agentes inhibidores de la señal de proliferación (sirolimus, everolimus) durante los últimos años ha permitido nuevas pautas inmunosupresoras, y estos últimos son de elección en su empleo en pacientes trasplantados por tumores.

La triple terapia con inhibidor de la calcineurina, esteroides y micofenolato que disminuye la incidencia de rechazo agudo precoz, rechazo agudo tardío

(después del sexto mes) y enfermedad linfoproliferativa postrasplante, aumentando la supervivencia del paciente y del injerto, tanto en pacientes trasplantados por cirrosis por virus C como por otras etiologías.

Se ha demostrado que la adición de basiliximab como inductor a un régimen de inhibidores de la calcineurina y corticoides disminuye significativamente la incidencia y gravedad del rechazo, sin aumentar los efectos secundarios.

Consideraciones finales

El trasplante hepático es un capítulo de la cirugía apasionante que pasó en los últimos 35 años de ser un procedimiento excepcional a un tratamiento frecuente, pasible de realizarse en todo el mundo, constituyendo una actividad verdaderamente multidisciplinaria que ofrece siempre nuevos desafíos por lo cual está en permanente cambio y obliga a los cirujanos que lo practican a estar siempre atentos y trabajar en nuevos proyectos con el mismo objetivo, que es buscar mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Referencias bibliográficas

- BUSUTTIL RW, KLINTMAN GB. *Transplantation of the liver*. 3rd ed. Elsevier; 2014.
- CUERVAS-MONS V, ROSA G, PARDO F, SAN JUAN F, VALDIVIESO A, REGISTRO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEPÁTICO. Actividad y resultados del trasplante hepático durante el período 1984-2012. Análisis del Registro Español de Trasplante Hepático. *Med Clin*. 2015;144(8):337-347. doi:10.1016/j.medcli.2014.07.036
- DACIUK NI, QUIÑONEZ EG, POUPARD M, VERGARA SANDOVAL RM, MATTERA FJ. Access to Grafts in a Liver Transplant Center: Does It Rely on the Severity of the Waiting List Population? *Transplant Proc*. 2018;50(2):387-390. doi:10.1016/j.transproceed.2017.12.049
- ICHAH P, SAMUEL D. Etiology and prognosis of Fulminant hepatitis in adults. *Liver Transpl*. 2008;14(2):S67-S79. doi:10.1002/lt.21612

- JARNAGIN W, editor. *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 6th ed. Elsevier; 2017.
- MURRAY KF, CARITHERS RJ. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41(6):1407-1432. doi:10.1002/hep.20704
- PRIETO M, AGUILERA V, BERENQUER M, PINA R, BENLLOCH S. Selección de candidatos para trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30(1):42-53. doi:10.1157/13097451
- REGISTRO ARGENTINO DE TRASPLANTE HEPÁTICO. <<http://sat.org.ar/index.php/component/content/article/27-contenido-web/165-registro-argentino-de-trasplante-hepatico-sat-incucaj>>
- REGISTRO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEPÁTICO. Memoria de resultados 1984-2019. <http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA%20RETH%202019_GENERAL.pdf>
- RIEDIGER C, MULLER M, MICHALSKI CW, HUSER N, SCHUSTER T, KLEEF J, FRIESS H. T-Tube or no T-Tube in the reconstruction of the biliary tract during orthotopic liver transplantation: Systematic review and Meta-Analysis. *Liver Transpl*. 2010;16(6):705-717. doi:10.1002/lt.22070
- SANTIBAÑES E DE, MCCORMACK L, MATTERA F, PEKOLJ J, SÍVORI J, BESKOW A, D'AGOSTINO D, CIARDULLO M. Partial left lateral segment transplant from a living donor. *Liver Transpl*. 2000;6(1):108-112. doi:10.1002/lt.500060104
- SANTIBAÑES E DE, PEKOLJ J, MCCORMACK L, NEFA J, MATTERA J, SÍVORI J, BONOFILIO C, GADANO A, CIARDULLO, M. Liver transplantation for the sequelae of intra-operative bile duct injury. *HPB*. 2002;4(3):111-115. doi:10.1080/136518202760387993
- SISTEMA NACIONAL DE INFORMACIÓN DE PROCURACIÓN Y TRASPLANTE DE LA REPÚBLICA ARGENTINA (SINTRA); Central de Reportes y Estadísticas (CRESI). <<https://cresi.incucai.gov.ar/IniciarCresiFromSintra.do>>
- STARZL TE, GROTH C, MAKOWKA L. *Liver Transplantation*. Austin: Silvergirl; 1988.
- STARZL TE, IWATSUKI S, ESQUIVEL CO, TODO S, KAM I, LYNCH S, GORDON RD, SHAW BW JR. Refinements in the surgical technique of liver transplantation. *Semin Liver Dis*. 1985;5(4):349-356. doi:10.1055/s-2008-1040632
- WIESNER RH, STEFFEN BJ, DAVID KM, CHU AH, GORDON RD, LAKE JL. Mycophenolate mofetil use is associated with decreased risk of late acute rejection in adult liver transplant recipients. *Am J Transpl*. 2006;6:1609-1616. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01382.x

Trasplante renal

**DRES. MARIANO GASTÓN MASSA, JORGE CLEMENTE
RAIMONDI, ROBERTO FORTUNATO TANUS Y FRANCISCO
OSELLA**

La insuficiencia renal crónica estadio V (etapa terminal del fallo renal con filtrado glomerular menor de 15ml/min) puede ser tratada con reemplazo de la función renal, a través de diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal) o el trasplante renal. Este último está considerado, con fundamento, como la mejor opción terapéutica pues permite al paciente una recuperación funcional más integral y claramente una mejoría de su calidad de vida.

*El trasplante de riñón es un procedimiento quirúrgico para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica en estadio V (IRCT). Consiste en el implante de un riñón procedente de un donante en un paciente receptor, mediante anastomosis quirúrgica arterial, venosa y de la vía urinaria. El riñón del donante es colocado en la fosa iliaca del receptor (raramente es ortotópico). Dependiendo de la fuente del órgano donado, el trasplante de riñón es clasificado como de *dador cadavérico* (muerte bajo criterios neurológicos, o dadores en asistolia) o de *dador vivo*.*

Historia

Durante siglos la humanidad intentó prácticas relacionadas con el trasplante, sin conocimiento de los fenómenos biológicos implicados en la interacción entre el receptor y el donante.

Durante la Segunda Guerra Mundial, mediante experimentos realizados por el investigador británico **PETER MEDAWAR**, se definieron las bases biológicas del trasplante, denominadas leyes del trasplante.

Hasta la década del 50 se realizaron intentos de trasplante renal sin utilizar inmunosupresores. En 1952, **JEAN HAMBURGER** llevó a cabo el primer trasplante con donante vivo relacionado (madre-hijo), con buena evolución hasta el día 21 postoperatorio, cuando el receptor presentó anuria, rechazo y falleció.

Los primeros trasplantes de riñón exitosos fueron hechos en Boston y París en 1954, entre gemelos idénticos, para eliminar cualquier problema de una reacción inmune.

En nuestro país, pionero en América Latina, el primer trasplante renal se llevó a cabo en el mes de junio de 1957 en la Cátedra III de Medicina, por el equipo dirigido por el Dr. **ALFREDO LANARI**, e integrado además por los Dres. **RODO, MOLINS, GALLO MORANDO, TORRES AGÜERO** y **RUIZ GUIÑAZÚ**.

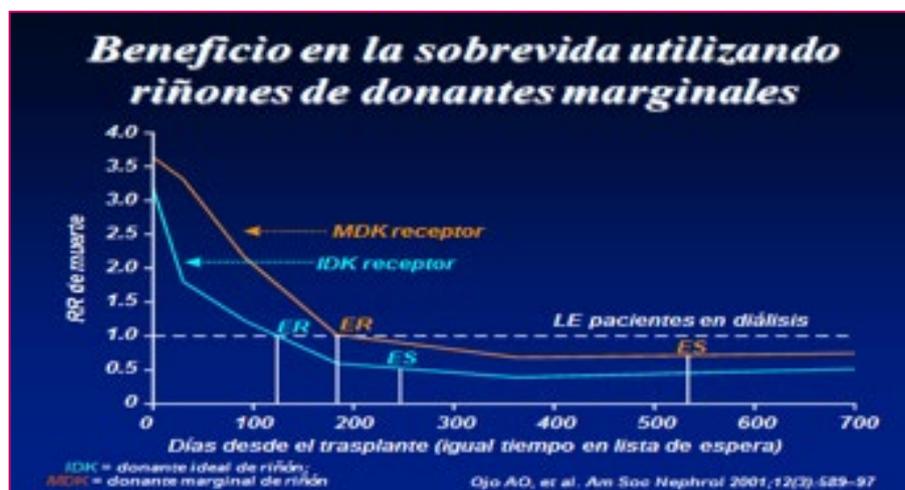
El trasplante de donante cadavérico se hizo constante en 1964, cuando comenzó el uso rutinario de medicamentos para prevenir y tratar el rechazo agudo.

Luego del impacto que tuvo la aparición de la ciclosporina a principios de la década del 80 con mejoría notable de la supervivencia de injertos y pacientes sumados a la disminución de la frecuencia de **rechazo agudo (RA)**, nuevos inmunosupresores han ido apareciendo cada vez más potentes, con diferentes perfiles de seguridad. La aparición de esta nueva droga, además, permitió el salto cuali y cuantitativo de los trasplantes de otros órganos sólidos, como corazón, pulmón, hígado y páncreas.

La práctica clínica del trasplante renal ha evolucionado durante los últimos años convirtiéndose en el recurso terapéutico de elección para el tratamiento de la IRCT. Contribuyen a los mejores resultados obtenidos las nuevas drogas inmunosupresoras y el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas, así como de los métodos diagnósticos y terapéuticos.

Sin embargo, los pacientes en lista de espera para trasplante renal se incrementan permanentemente y los trasplantes, si bien crecen, no lo hacen al mismo ritmo por lo que la brecha va en aumento. Esto obligó a buscar alternativas para aumentar el número de donantes (llamados con criterios expandidos, a saber: mayores de 60 años, HTA y creatinina 1.5 mg %) o la búsqueda de opciones con dadores vivos como el trasplante renal cruzado.

En el trabajo de Ojo *et al.* en la figura subyacente, se observa que al cabo de unos meses postrasplante, el riesgo de muerte disminuye en relación a los pacientes en LE, aún utilizando riñones con criterios expandidos (mdk receptor).



Evaluación pretrasplante

Se entiende por evaluación pretrasplante a una serie de procedimientos que se realizan para determinar si un paciente portador de insuficiencia renal crónica estadio V es apto para recibir un trasplante o no. Del resultado de la evaluación pueden surgir tres posibilidades:

- Apto para trasplante
- No apto para trasplante
- No apto transitorio para trasplante

La evaluación pretrasplante contiene aspectos médicos y aspectos normativos.

Objetivos

- Informar y orientar al paciente respecto de los riesgos, beneficios y responsabilidades frente al trasplante para que pueda tomar una decisión libre.
- Identificar factores que contraindiquen el trasplante.
- Detectar condiciones que aumenten el riesgo inherente al procedimiento (perioperatorios/inmunosupresión), permitiendo que sean tratadas previamente, disminuyendo la morbimortalidad asociada a la práctica.

La evaluación pretrasplante debe estar normatizada y al respecto existen guías publicadas de evaluación pretrasplante. Consta de los siguientes pasos:

- Entrevista informativa
- Historia clínica: relevamiento de antecedentes y examen físico
- Evaluación psicológica, social y familiar
- Exámenes complementarios e investigaciones específicas
- Inclusión en lista de espera
- Seguimiento para evaluación periódica

En cualquier circunstancia es fundamental documentar lo actuado, y la firma del consentimiento informado pertinente.

Estudios mandatorios en el potencial receptor

- *Serología*: HbsAg-Anti Hbs-Anticore, HbsAg, VDRL, CMV, toxoplasmosis, HIV I-II, HCV, EBV, CHAGAS, PPD
- *Estudios complementarios*: Rx tórax, ECG-ecocardiograma, ecografía abdominal y renal
- Certificado de Salud Bucal
- Cistouretrografía (varones)

- Sangre oculta en materia fecal o colonoscopia en mayores de 50 años
- Evaluación ginecológica: PAP, mamografía
- *Compatibilidad tisular*: grupo y factor, tipificación HLA y prueba de compatibilidad cruzada.

Relevamiento de antecedentes

Se deben tener en cuenta:

- Enfermedades heredo-familiares
- Causa de IRCT
- Duración y modalidad dialítica
- Trasplantes previos y su evolución
- Patologías cardiovasculares
- Enfermedades metabólicas
- Cirugías previas
- Enfermedades infectológicas: hepatitis, infecciones urinarias
- Neoplasias

Evaluación cardiovascular

La mortalidad CV en la población de diálisis y trasplantada es superior respecto de la población general, siendo la principal causa de muerte con riñón funcionante.

Protocolo de evaluación cardiovascular

- Consulta cardiológica
- ECG
- Rx tórax
- Ecocardiograma

- De acuerdo a la clínica y los antecedentes y estudios complementarios previos: Eco-doppler arterial aorto-ilíaco y de miembros inferiores, de vasos de cuello y pruebas funcionales de perfusión miocárdica.

Las siguientes condiciones constituyen contraindicaciones de causa CV para el trasplante renal:

- Enfermedad coronaria-isquémica no revascularizable
- Enfermedad valvular severa/sintomática no operable
- Enfermedad vascular periférica con lesiones severas en ambas arterias ilíacas no revascularizable
- En el caso de insuficiencia cardíaca congestiva con fracción eyección < 20 %, debe considerarse trasplante cardio-renal.

Evaluación urológica

Para que pueda llevarse a cabo el trasplante renal, el tracto urinario debe reunir determinadas condiciones a saber:

- Reservorio que permita almacenar un adecuado volumen de orina a baja presión
- Mecanismo de control uretral competente que asegure la continencia
- Vaciamiento completo de la vejiga, ya sea por diuresis espontánea o cateterismo limpio intermitente.

Protocolo de evaluación urológica

- Anamnesis y examen físico
- Ecografía renal y vésico-prostática. Permite detectar entre otras patologías:
 - Enfermedad quística adquirida
 - Tumores renales: 3,3-9,9 veces más frecuentes en la población dializada en relación a la población general
- Cistouretrografía

- Antígeno prostático específico (PSA): en varones mayores de 50 años o mayores de 45 años con antecedentes de patología prostática.
- Estudios urodinámicos: se indican, por ejemplo en casos de vejiga neurogénica o dificultades en el llenado o vaciado vesical en cistouretrografía.

Existen indicaciones para realizar nefrectomía previa a la cirugía de trasplante renal, como:

- Pielonefritis crónica con infecciones recurrentes
- Enfermedad poliquística complicada o tamaño renal excesivo que no permita el implante renal
- Cálculos coraliformes
- Tumores renales

Aspectos psico-sociales

Se deben evaluar conductas o aspectos sociales que puedan influir negativamente sobre el resultado del trasplante.

El candidato a trasplante debe tener suficiente habilidad cognitiva para entender los riesgos a los que se expone con el trasplante, los beneficios que logra y los cuidados que debe tener cuando esté trasplantado.

El trasplante está contraindicado para severos trastornos de la personalidad, no adherencia al tratamiento dialítico, abuso activo de sustancias, psicosis no controlada, retraso mental severo sin contención de entorno apropiado.

Evaluación inmunológica

La tipificación HLA es esencial para ser inscripto en lista de espera para trasplante. Además de esta prueba es necesario conocer si existe algún grado de sensibilización en el candidato a trasplante y en qué magnitud, por lo que periódicamente se determina la reactividad frente a un panel de linfocitos.

Se dice que un paciente está hipersensibilizado cuando tiene un *cross-match* contra panel mayor a 70 %. Favorecen esta situación los embarazos, las transfusiones de sangre y los trasplantes previos.

Aspectos inmunológicos

El sistema inmunológico es fundamental para la aceptación del trasplante y el desarrollo de rechazo.

En términos generales es necesario respetar la compatibilidad ABO en el trasplante de órganos con la finalidad de evitar la ocurrencia de rechazo hiperagudo mediado por isoaglutininas anti A o anti B.

Los individuos genéticamente diferentes tienen en la superficie de las células moléculas polimórficas que constituyen parte de su identidad molecular. Estas moléculas son principalmente del **sistema HLA** (por sus siglas en inglés, *Human leucocyte antigens*) y son reconocidas por el sistema inmunológico del individuo trasplantado desencadenando un proceso llamado rechazo.

Complejo mayor de histocompatibilidad

El complejo mayor de histocompatibilidad o MHC (por sus siglas en inglés, *major histocompatibility complex*) está constituido por un grupo de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6 que codifican las moléculas de histocompatibilidad.

Las características más importantes del sistema HLA son:

- Polimorfismo: gran número de diferentes formas alélicas.
- Se heredan de cada progenitor formando un haplotipo.
- Expresión co-dominante: cada individuo expresa un haplotipo heredado de cada progenitor.

Las moléculas de HLA son glicoproteínas de membrana que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Se clasifican como *HLA de clase I* y *de clase II*.

Las moléculas **HLA clase I** se localizan en la superficie de todas las células nucleadas. Los *loci* de HLA clase I son principalmente A, B, C y a los fines de la compatibilidad en trasplante renal se tipifican las moléculas A y B.

Las moléculas **HLA clase II** se localizan en algunos tipos celulares: células presentadoras de antígenos, linfocitos B, linfocitos T activados, células endoteliales activadas. Los *loci* de HLA clase II son principalmente DR, DQ y DP y a los fines de la compatibilidad en trasplante renal se tipifican las moléculas DR.

La selección del donante para trasplante renal tiene en cuenta la compatibilidad HLA. El grado de compatibilidad HLA puede ser establecido teniendo en cuenta diferentes criterios. En el caso del donante vivo relacionado puede establecerse según el número de haplotipos HLA (1 A 1 B 1 DR) compartidos:

- HLA idénticos: 2 haplotipos
- HLA haploidénticos: 1 haplotipo
- HLA distintos: ningún haplotipo

En el donante vivo relacionado, no relacionado o el donante cadavérico puede utilizarse el *criterio de miss-match* que depende del número de incompatibilidades en las moléculas de HLA. Así, un trasplante renal puede clasificarse según este criterio en:

- 0 *miss-match* (0 incompatibilidades – histoidénticos)
- 1 *miss-match* (1 incompatibilidades)
- 2 *miss-match* (2 incompatibilidades)
- 3 *miss-match* (3 incompatibilidades)
- 4 *miss-match* (4 incompatibilidades)
- 5 *miss-match* (5 incompatibilidades)

6 *miss-match* (6 incompatibilidades)

Pruebas de cross-match

La prueba de *cross-match* se realiza para detectar en el suero del receptor la presencia de anticuerpos preformados contra los antígenos HLA del donante.

Cross-match contra donante

Se enfrenta el suero del potencial receptor *contra* linfocitos del donante. Este test es **obligatorio** en el pretrasplante inmediato (ej.: proceso de trasplante renal con donante cadavérico). Se realiza para evitar la ocurrencia de rechazo hiperagudo mediado por anticuerpos preformados en el suero del receptor contra antígenos HLA del donante.

Un *cross-match positivo* es contraindicación formal para el trasplante renal.

Cross-match contra panel

Se enfrenta el suero del potencial receptor en lista de espera para trasplante contra un panel de células representativo de distintas especificidades HLA. Se determina el porcentaje de reactividad contra panel. Los pacientes en lista de espera de trasplante renal son periódicamente evaluados con esta técnica.

Existen potenciales receptores de trasplante con mayor riesgo inmunológico (mayor riesgo de desarrollar rechazo del injerto) como aquellos que se encuentran hipersensibilizados (*cross-match* contra panel positivo $\geq 70\%$). Estos pacientes tienen antecedentes de transfusiones de sangre, embarazos o trasplantes previos.

Cirugía de trasplante renal

Comprende varias etapas, como:

- Nefrectomía del donante vivo a cielo abierto
- Nefrectomía del donante vivo laparoscópica

- Ablación cadavérica
- Cirugía de banco del riñón a implantar
- Cirugía del receptor
- Complicaciones del trasplante y trasplantectomía

Nefrectomía del donante vivo a cielo abierto

Ha sido tradicionalmente la vía de abordaje de elección para la nefrectomía del donante vivo relacionado.

Se prefiere el riñón izquierdo debido a la mayor longitud de sus vasos, especialmente la vena renal izquierda.

Se realiza una lumbotomía siguiendo la dirección de la 12ª costilla, una vez que se llega a la celda renal, se incide en su cara posterior, y se repliega el peritoneo hacia adelante alejándolo del campo quirúrgico. Se llega con facilidad a los vasos renales, y se disecciona el órgano hasta que quede sólo fijo por los vasos y el uréter. Esta disección meticulosa, debe preservar todas las arterias y venas renales con la mayor extensión posible y no desvascularizar el uréter.

La vena izquierda recibe a la vena gonadal en su cara inferior, a la vena suprarrenal inferior en su cara superior y a la vena lumbar en su cara posterior.

La vena renal derecha tiene poca longitud y recibe afluentes menores.

Luego de la disección de los vasos se procede a la ligadura del uréter a la altura de los vasos ilíacos. De esta forma el riñón queda fijado solamente por su vasculatura. Previo al clampeo vascular se administran 100UI/kg de heparina y 20 mg de furosemida endovenosa.

Se procede a clampear los vasos por separado lo más próximo al origen posible y se extirpa el riñón, el cual será colocado en un recipiente con solución salina congelada y se entregará al equipo de implante.

Nefrectomía del donante vivo laparoscópica

La extracción laparoscópica del riñón es una técnica menos traumática, con menor dolor postoperatorio y una hospitalización más breve. La tasa histórica de mortalidad del donante es de 0,03 % para el donante vivo a cielo abierto, y no se modificó con la vía laparoscópica.

Depara las mismas tasas de complicaciones urológicas, función del injerto y supervivencia que la nefrectomía abierta, con menor morbilidad posquirúrgica, convalecencia menor y mejor resultado estético.

El donante se posiciona en semidecúbito lateral de 45° o en posición de lumbotomía clásica.

Se realiza el acceso a nivel umbilical y se logra un neumoperitoneo de 12-15 mmHg de CO₂. Por ese puerto se introducirá una óptica de 30°.

Luego se colocan dos trócares más de 12 mm, uno en el epigastrio y otro en la fosa ílica del lado del riñón a extirpar. El objetivo es el mismo que en la cirugía abierta.

En ocasiones se realiza una pequeña incisión que servirá para introducir la mano del cirujano y finalizar el procedimiento con la técnica mano asistida, o se realizará una incisión de Pfannenstiel para extraer el órgano.

Ablación cadavérica

En un operativo de ablación multiórgánica, una vez ablacionados el corazón, los pulmones, el hígado y el páncreas, es el turno de extirpar los riñones.

Estos son removidos en bloque con la vena cava y la arteria aorta.

Los ligamentos laterales de ambos riñones son seccionados, los uréteres se seccionan los más distal posible cerca de su entrada a la vejiga. Luego se secciona la vena cava y la arteria aorta cerca de su bifurcación en vasos ilíacos.

Se retrae todo el conjunto de riñones, uréteres, y vasos hacia anterior y cefálico y se seccionan sus adherencias hacia la pared posterior pegados a la

cara anterior de la columna vertebral y los músculos psoas. Luego se secciona la aorta a la altura de la salida del tronco celíaco y se extraen ambos riñones. (la vena cava sería seccionada por encima de la afluencia de las venas renales durante la ablación hepática)

Los riñones se colocan en una batea con solución de preservación fría y son divididos. La vena renal izquierda se secciona de la vena cava en su unión. La aorta se abrirá longitudinalmente por la mitad de la cara anterior para investigar ostiums de arterias renales y probables accesorias y luego se dividirá por su cara posterior.

Cirugía de banco del riñón a implantar

Los riñones provenientes de donantes cadavéricos usualmente son procurados con todo el tejido perirrenal que incluye grasa, glándula suprarrenal, porciones de aorta y vena cava inferior. Y esto es así ya que disminuye el riesgo de lesiones vasculares de los órganos.

Una vez en la cirugía de banco, sobre una palangana con escarcha de solución fisiológica, se orienta anatómicamente el órgano, se identifican el uréter, la arteria renal y la vena renal los cuales se disecan extirpando todo el tejido circundante y preparando el parche de Carrel y el parche venoso y con el objetivo de identificar posibles lesiones vasculares o del parénquima y prepararlo para el implante.

En el caso de una vena demasiado corta (más frecuente en injertos derechos) o eventualmente lesionada, se debe proceder a su alargamiento o reparación utilizando el parche de vena cava que acompaña el injerto cadavérico.

Es importante preservar la grasa perirrenal del polo inferior ya que por ella pueden ir vasos que nutran el uréter.

Una vez finalizado esto, se perfunde por la arteria con solución de Ringer helada con 5000 u de heparina sódica para lavarlo de la solución de preservación infundida en la ablación y detectar lesiones vasculares.

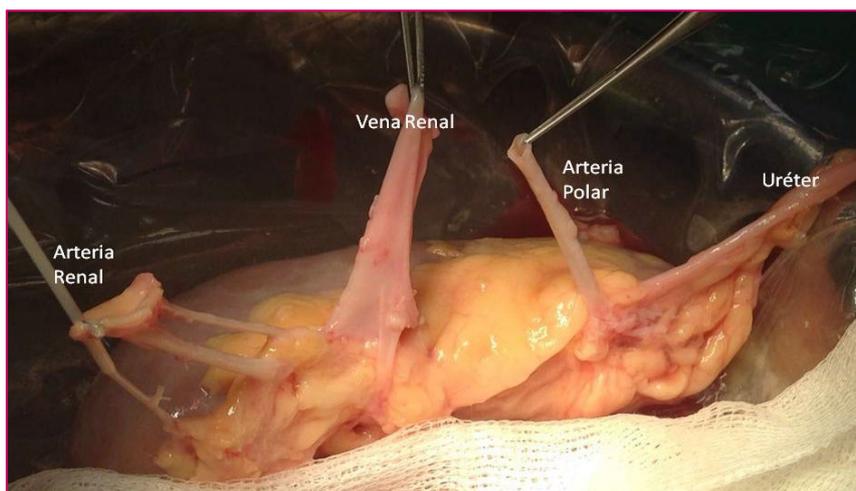


FIGURA 1. CIRUGÍA DE BANCO

Cirugía del receptor

El paciente se encuentra en decúbito dorsal, con un realce a la altura de las espinas ilíacas anterosuperiores, con acceso venoso central, la fístula arteriovenosa cubierta y protegida, sonda vesical, por la cual se infundieron 300 ml de solución fisiológica con 240 mg de gentamicina, para poder identificarla.

El implante renal se debe hacer en una fosa ilíaca, mediante una técnica extraperitoneal. Debe elegirse la fosa ilíaca virgen de cirugías y de ser posible la contralateral al riñón dador (si el riñón dador es derecho debería implantarse en la fosa izquierda, y viceversa).

La incisión es en la unión del tercio medio con el externo de la línea que se extiende de la espina ilíaca anterosuperior y el ombligo, extendiéndose desde el pubis hasta el flanco, ligeramente curvada.

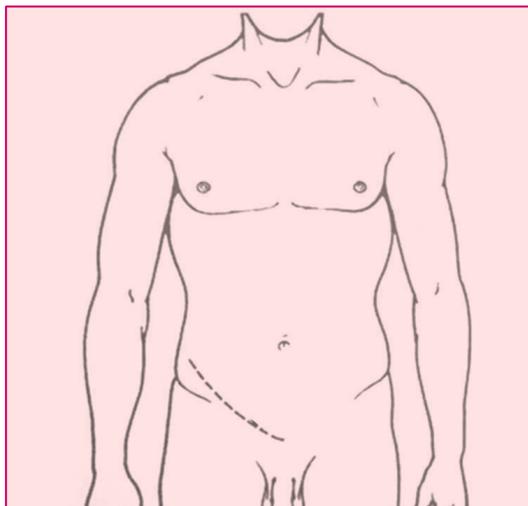


FIGURA 2. INCISIÓN EN EL RECEPTOR

Una vez divididos los músculos anchos del abdomen, se rechaza la bolsa peritoneal hacia la línea media, y por transparencia se dejan ver los vasos ilíacos. Se disecciona la vejiga para prepararla para la anastomosis futura.

Se procede a exponer únicamente los segmentos vasculares necesarios para lograr una anastomosis correcta, evitando disecciones innecesarias y logrando una prolija linfostasia para evitar linfocelos postoperatorios.

La anastomosis venosa comienza con un clampeo lateral de la vena iliaca externa o bien un clampeo proximal y distal al sitio donde se emplazará la anastomosis.

Se realiza un ojal adecuado al tamaño de la vena del injerto y se practica la anastomosis término lateral continua con polipropileno 5-0. Una vez terminada, se clampea la vena renal lo más próximo a la anastomosis posible y se liberan los clamps de la vena ilíaca para restituir el flujo del miembro inferior, evitando el ingreso de sangre al injerto.

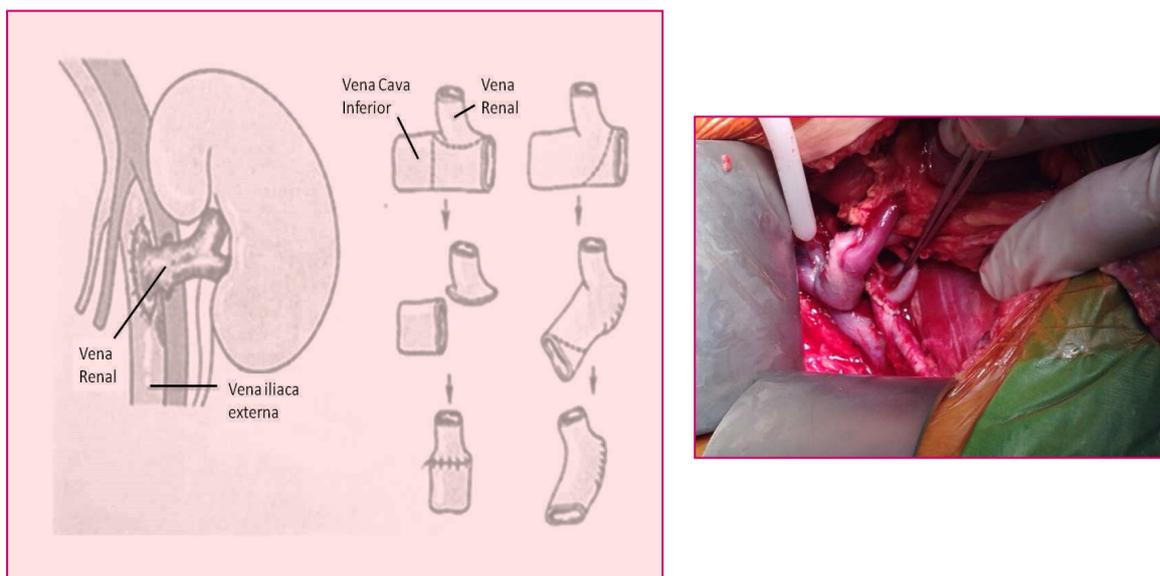


FIGURA 3 Y 4. ANASTOMOSIS VENA RENAL Y SU PREPARACIÓN

En el caso de que el injerto presente dos venas, estas se pueden anastomosar por separado, o bien unirlas y hacer una única unión con la vena ilíaca.

La anastomosis arterial más utilizada es la término-lateral con la arteria ilíaca externa, la cual se clampea proximal y distal y luego de una arteriotomía, se extirpa con un sacabocado una pastilla de cara superior logrando un orificio acorde al parche arterial dador. Se practica una anastomosis término-lateral con sutura continua de polipropileno. En el caso de que el injerto tenga más de una arteria renal o arterias polares de calibre significativo, deberían anastomosarse cada una de ellas, como por ejemplo la anastomosis de una arteria polar con la arteria epigástrica. Una vez finalizada la/s anastomosis arterial/es se clampea la arteria renal lo más próximo a la anastomosis y se restituye el flujo sanguíneo a la pierna.

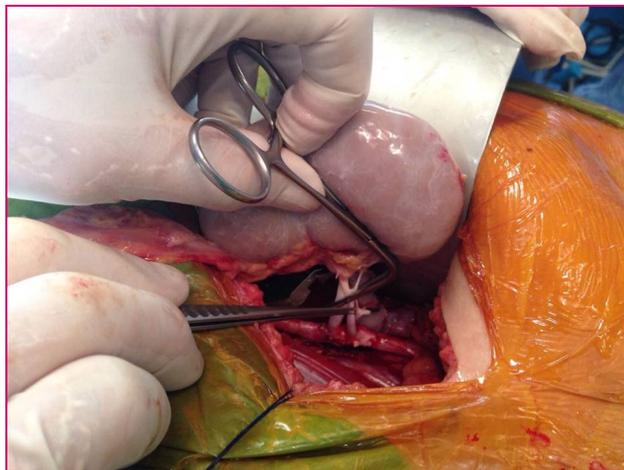
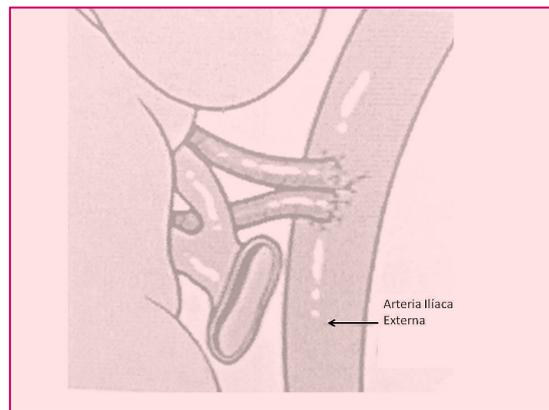
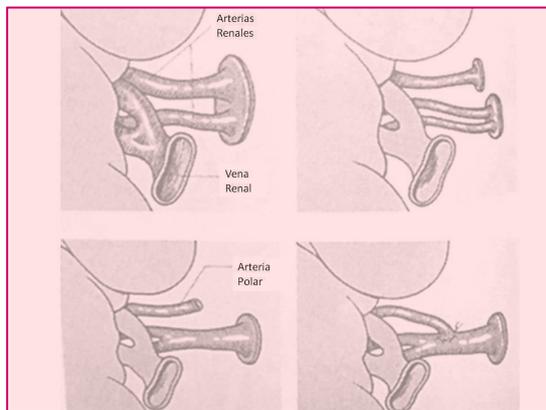
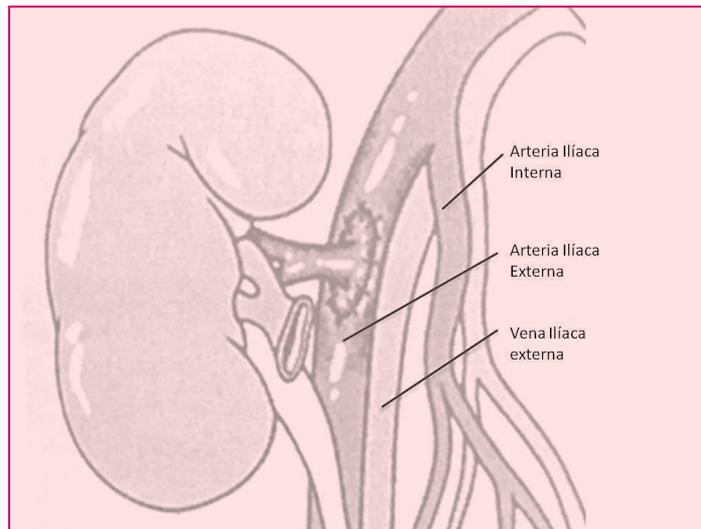


FIGURA 5, 6, 7 Y 8. ANASTOMOSIS ARTERIAL Y VARIANTES

Se desclampea primero la arteria y luego la vena y se perfunde el riñón. Es el tiempo de revisar la hemostasia del injerto.



FIGURA 9. RIÑÓN REPERFUNDIDO

La restitución del tracto urinario se realiza mediante una ureteroneocistostomía. Es la forma más habitual de reconstrucción de la vía urinaria y sus ventajas son:

- no es necesario ni el buen estado ni la presencia del uréter nativo;
- se realiza a muy pocos centímetros de la anastomosis vasculares;
- se preserva el uréter nativo para resolución de posibles complicaciones de la vía excretora.

La técnica utilizada podrá ser con técnica antirreflujo o sin ella.

En la primera se labra un túnel submucoso de 2 a 3 cm por donde transcurrirá el uréter, quedando cubierto por el músculo detrusor, haciendo que al contraerse la vejiga oprima el conducto impidiendo el reflujo de orina hacia el órgano.

En la segunda, se espatula el extremo ureteral y se realiza una anastomosis término-lateral sobre la vejiga con puntos totales de hilo reabsorbible.

En los casos en que el receptor presente microvejiga es prudente proteger la anastomosis con un catéter doble jota que será extraído tardíamente en el postoperatorio alrededor de la tercera semana.

En los casos de duplicación del sistema excretor, se labrarán anastomosis separadas o se pueden unir los uréteres entre sí y luego a la vejiga con una sola boca.

Una vez finalizada las anastomosis y con el riñón ya perfundido, se realiza la biopsia de hora cero, con el fin de tener parámetros histológicos de partida.

La cirugía videolaparoscópica y actualmente la cirugía asistida por robot, junto a los demás procedimientos mínimamente invasivos, han transformado el paradigma de cirugía actual, mostrando una menor respuesta inflamatoria sistémica, menor dolor postoperatorio, incisiones más pequeñas, menor estadía hospitalaria y una mejor cosmesis. Los receptores de un trasplante renal en el cual la vía de abordaje de elección es la cirugía convencional con acceso retroperitoneal, ya sea por sus comorbilidades, por el tamaño de la incisión o por su inmunosupresión, presentan factores de riesgo para complicaciones de herida quirúrgica. Estas complicaciones, más evidentes en pacientes con BMI elevados, impactan en la sobrevida del *graft* o de los receptores. Se han descrito técnicas mínimamente invasivas para el implante renal: el *transplante renal videolaparoscópico (LKT)* y el *transplante renal asistido por robot (RAKT)*.

El trasplante renal laparoscópico permite acceder a nuestros receptores a los beneficios de las técnicas de invasión mínima, los cuales se les vienen ofreciendo ya hace tiempo a los donantes vivos renales. Fue descrito originalmente por ROSALES *et al.* y MODI *et al.* Este abordaje, que implica una gran demanda técnica, fue posible gracias a experiencias en cirugía vascular laparoscópica, reimplante uretral y autoimplante renal laparoscópico.

Por otra parte, los sistemas quirúrgicos robóticos validados actualmente, como el sistema Da Vinci by Intuitive, han podido aportar mayor precisión de trabajo, sobre todo a nivel de anastomosis vasculares delicadas en espacios pequeños. La cirugía robótica presenta ventajas ergonómicas frente a la laparoscopia: instrumental con muñeca articulada frente a instrumental rígido, filtros de temblor *versus* temblor distal por instrumental largo, y mayor dexteridad y coordinación mano-ojo gracias a los sistemas de visión 3D. Sin embargo, esta tecnología no ha podido tener empuje en países en vías de desarrollo, debido al alto costo de compra y mantenimiento.

En nuestro medio, en Argentina, contamos al día de la fecha con una experiencia simple de un implante renal cadavérico por vía laparoscópica realizado por el Dr. FRANCISCO OSELLA en un equipo de la ciudad de Buenos Aires. En el ámbito del trasplante renal, las técnicas miniinvasivas ofrecen mejorar la morbilidad de la pared abdominal y mejorar el acceso a trasplante a los pacientes con BMI elevados.

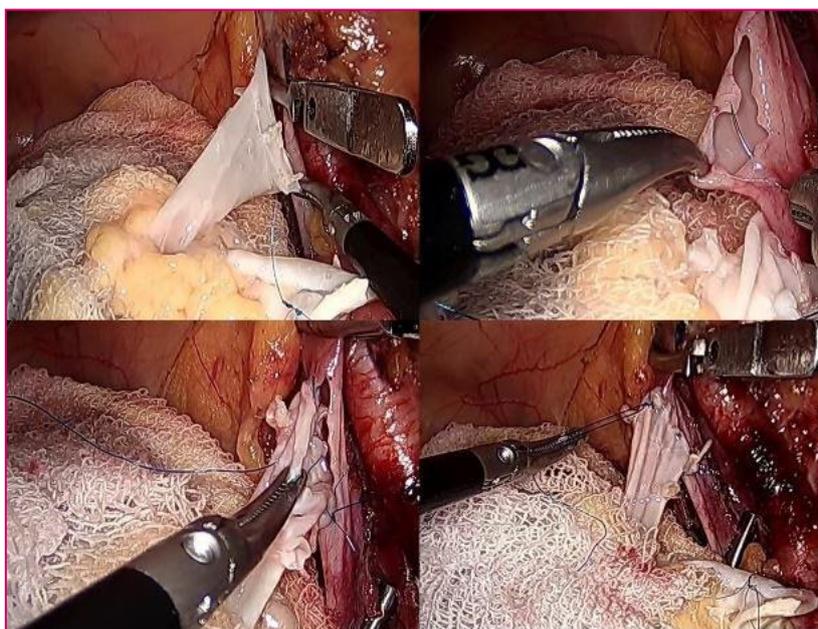


FIGURA 10. ANASTOMOSIS VENOSA LAPAROSCÓPICA

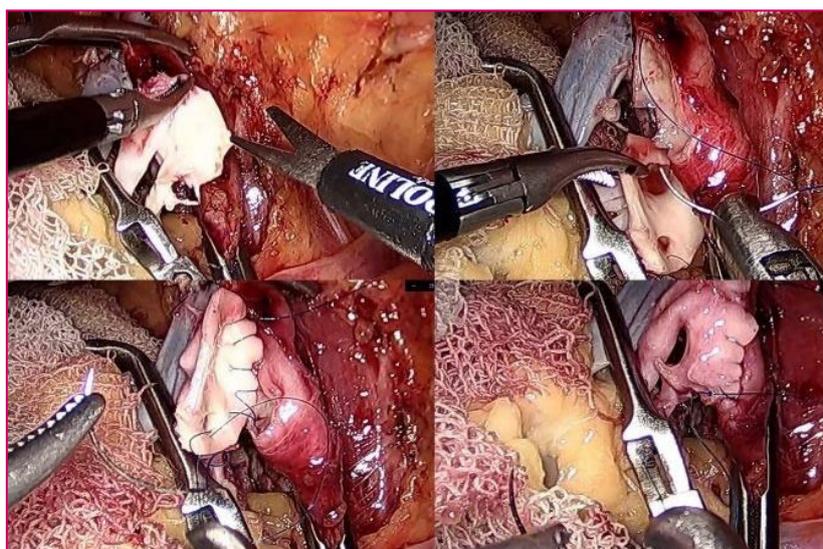


FIGURA 11. ANASTOMOSIS ARTERIAL LAPAROSCÓPICA

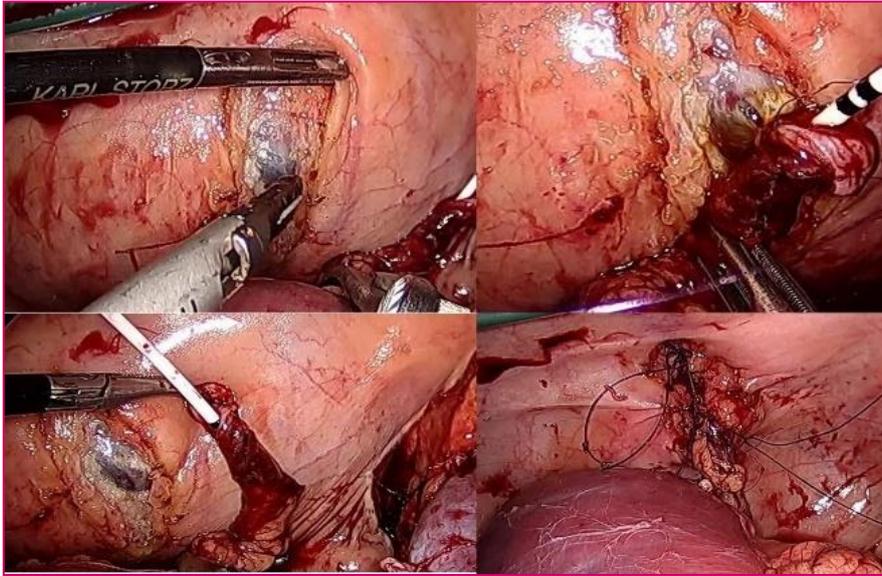


FIGURA 12. ANASTOMOSIS UROLÓGICA

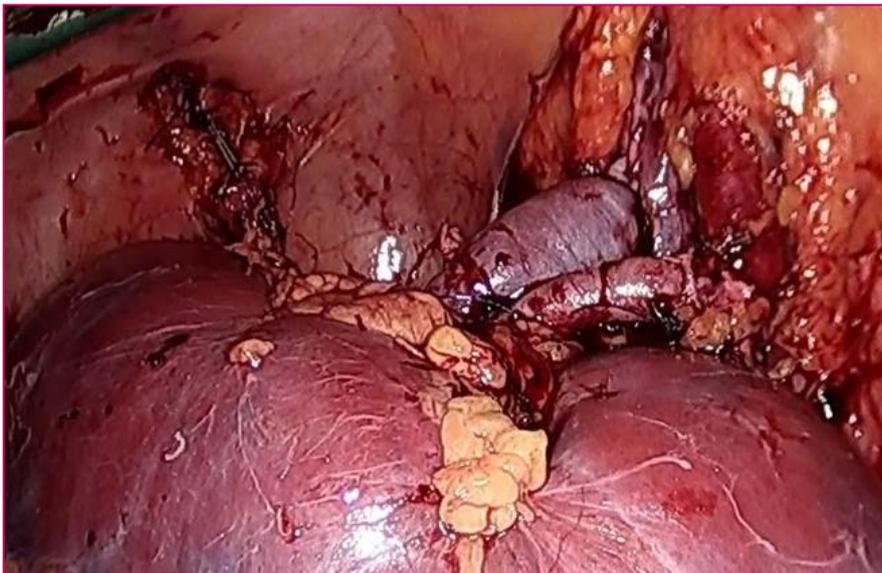


FIGURA 13. REVASCULARIZACIÓN DEL INJERTO

Complicaciones vasculares del trasplante renal

■ Arteriales

Trombosis

- Oscila entre el 0,9 al 3,5 % y el 80 % ocurre en el primer mes post trasplante, su consecuencia es generalmente la pérdida del injerto.

- Sus causas pueden ser: factores técnicos, mecánicos, hipotensión, aterosclerosis vascular, rechazo hiperagudo.
- Se diagnostica con ecodoppler y eventual angiografía.
- El tratamiento consiste en la reoperación con trombectomía, lavado del riñón y confección de nueva anastomosis.

Estenosis

- Se presenta en el 1,5 al 5 % de los casos.
- Causas: ateromatosis progresiva, falla técnica, trauma arterial en la ablación, excesiva longitud arterial, rechazo crónico.
- Se manifiesta con hipertensión arterial y deterioro progresivo de la función renal. Se diagnostica con ecodoppler y eventual arteriografía la cual puede ser terapéutica con colocación de *stent*.

■ Venosas

Trombosis

- Se presenta entre el 0,9 y 7,6 %.
- Causas: angulación o «*kinking*», estenosis anastomótica, hipercoagulabilidad, trombosis ilíaca profunda con progresión al injerto, compresión por linfocele.
- Diagnóstico por ecodoppler. Diferenciar de rechazo agudo.
- Tratamiento: en fase aguda cirugía o trombolíticos, en fase crónica trombolíticos o anticoagulantes.

■ Fístulas arteriovenosas

- Reconocen como causa la punción biopsia renal (PBR).
- Es del 10 % de las PBR, pero solo el 4 % persiste.
- La mayoría son asintomáticas, pero pueden cursar con hematuria, disfunción renal o hipertensión. En caso de ser necesario se deben tratar con embolización o nefrectomía parcial en casos extremos.

Complicaciones urológicas del trasplante renal

■ *Fístula urinaria*

- Se suele presentar en forma precoz al comienzo de la diuresis, pudiendo manifestarse como colección cerrada (urinoma) o mediante la salida de orina por la herida quirúrgica.
- Se sospecha cuando dentro de los 10 días post-trasplante disminuye el ritmo diurético y se presenta abombamiento en la fosa ilíaca.
- Se diagnostica con ecografía y eventual punción para diferenciarlo de un linfocelo.
- La mayoría de las veces resuelve con la simple colocación de sonda vesical, pero en oportunidades hay necesidad de colocar un catéter doble jota o bien practicar una nefrostomía percutánea.
- En otras oportunidades habrá que reconfeccionar la ureteroneocistostomía si el uréter dador está vital o en su defecto realizar una anastomosis con el uréter nativo.

■ *Estenosis*

- Puede ser secundaria a fallas en la técnica del implante, edema de la unión vesicoureteral, *twister* del uréter, compresión ureteral por hematoma, anormalidades del árbol urinario del donante.
- Son más tardías y se anuncian por un descenso de la diuresis y/o aumento de los valores de creatinina en sangre. La ecografía es diagnóstica y la nefrostomía percutánea permitirá localizar el punto exacto con eventual dilatación percutánea como tratamiento. Si esta fracasa, la re-anastomosis con la vejiga o con el uréter nativo serían los pasos a seguir.

■ *Linfocelo* (1-10 %)

- Es una colección en la celda del trasplante renal secundaria a la acumulación de linfa. Hay que diferenciarla del urinoma. En caso de ser pequeño cursa de manera asintomática y se resuelve

espontáneamente. Las colecciones de mayor tamaño ocurren generalmente entre los 15 y 180 días post-trasplante y pueden provocar compresión de estructuras adyacentes, dando lugar a alteraciones funcionales del injerto, uronefrosis, edema del miembro inferior homolateral al implante. El diagnóstico se realiza por ecografía y punción y análisis bioquímico del líquido encontrándose niveles de Na, K, urea y creatinina en linfa semejantes al plasma.

- El tratamiento consiste en la evacuación percutánea y si se reproduce, en la confección de una ventana linfocele-peritoneal, la cual se lleva a cabo por videolaparoscopia.

Nefrectomía del injerto renal. Trasplantectomía

La nefrectomía del injerto renal o trasplantectomía consiste en la remoción del riñón trasplantado.

Si se realiza dentro de los primeros 90 días post-trasplante se denomina precoz, mientras que después de los 6 meses post-trasplante se denomina alejada.

Las causas de trasplantectomía precoz son rechazo hiperagudo mediado por anticuerpos con lesión vascular severa del injerto, o por alguna cuestión técnica casi siempre referida a los vasos del injerto o del receptor.

Las causas de las trasplantectomías alejadas se relacionan a la activación inmunológica de un injerto que no funcionó en forma primaria o que presentó una disfunción tal que obligó al paciente a volver al tratamiento dialítico, siéndole retirada la inmunosupresión.

Entre los motivos que obligan a reseca el injerto se cuenta con infecciones renales recurrentes, pielonefritis en un injerto fallido que pueden complicarse con sepsis.

Suelen cursar con dolor local sobre el injerto, aumento del tamaño del mismo, febrícula y hematuria como indicaciones de un síndrome de inflamación crónica secundario a la activación inmunológica.

Trasplantectomía precoz

Se reabre la incisión anterior y se moviliza el injerto con facilidad por la falta de adherencias. El control vascular de las ilíacas es importante ya que no es despreciable el número de complicaciones vasculares en estas reintervenciones. Se ligan por separado la vena y la arteria renal del injerto dejando un cabo de estas para no tener que reparar las bocas anastomóticas en los vasos receptores y se reaseguran con sutura. Se inspecciona la lodge renal y se realiza una hemostasia minuciosa.

Trasplantectomía alejada

Aquí la inflamación crónica por rechazo del injerto genera un ambiente de densa fibrosis haciendo difícil la identificación de los elementos anatómicos y adhiriendo el peritoneo.

Se ingresa por la cicatriz del implante previo y se seccionan los planos hasta llegar al parénquima renal, este abordaje directo se hace algo hacia afuera para evitar la apertura accidental del peritoneo. Como la disección alrededor del riñón sería peligrosa, se abre la cápsula del injerto y en forma digital se lo despega del parénquima subyacente. Al llegar al seno renal, habiéndolo rodeado se corta la cápsula y se accede a la pelvis y los vasos renales. Aquí se pueden ligar los elementos por separados o bien se puede colocar un clamp en bloque, verificar que el pulso en la arteria ilíaca este presente, y seccionar por encima del clamp extirpando el injerto y luego realizar la hemostasia de la vena y de la arteria.

Un método alternativo al quirúrgico es la embolización del injerto con *coils* o con etanol intraarterial, con una efectividad de 65 %.

Manejo perioperatorio y postoperatorio inmediato

El ingreso hospitalario para trasplante renal tiene carácter electivo en el caso de donante vivo y de urgencia para receptores de donante cadavérico. Se debe examinar a todos los potenciales receptores para descartar condiciones clínicas intercurrentes que contraindiquen el trasplante. Deben realizarse los exámenes pre-quirúrgicos basales. En los receptores de donante cadavérico, la decisión de dializar al paciente previo a la cirugía debe tomarse teniendo en cuenta situaciones que puedan aumentar el riesgo anestésico-quirúrgico (hipervolemia, acidosis metabólica, hiperpotasemia).

Con respecto a la *hidratación* del receptor, se recomienda monitorear la presión venosa central, que se debe mantener entre 10 y 12 cm H₂O y, si las condiciones cardiacas son adecuadas, expansión con solución fisiológica hasta un 5 % del peso corporal pre e intraoperatorio. En el post-operatorio inmediato el plan de hidratación debe adecuarse según PVC y diuresis horaria.

La *profilaxis antibiótica* tiene por finalidad la prevención de la infección de la herida quirúrgica, se utilizan cefalosporinas alrededor de 2 horas antes de la operación y hasta 24-48 horas después.

Para la elección del *esquema inmunosupresor* deben tenerse en cuenta principalmente el riesgo inmunológico y comorbilidades del receptor. La medicación inmunosupresora se inicia en general, 48 horas antes del trasplante para los receptores de donante vivo y algunas horas antes (4-6 horas) en los receptores de donante cadavérico. Habitualmente los inmunosupresores con vía de administración oral, pueden tolerarse en las primeras 24 horas del postoperatorio.

En el *postoperatorio inmediato* es importante evaluar al receptor en relación a la hidratación, estado hemodinámico, ritmo diurético, condiciones ventilatorias, estado del medio interno y aspectos quirúrgicos (ej.: pérdidas sanguíneas).

La *función del injerto* se monitorea a través de la diuresis y laboratorio (fundamentalmente, creatinina sérica). Es importante obtener un eco doppler

renal en las primeras 24 horas para asegurar una adecuada perfusión del injerto y descartar obstrucción y fístula urinaria, sobre todo si el paciente presenta oligoanuria.

De no mediar complicaciones urológicas, la sonda vesical se retira en el quinto día del post-operatorio.

En el caso de disfunción inicial del injerto renal, se debe realizar diagnóstico diferencial entre una serie de condiciones, entre las cuales deben tenerse en cuenta:

- Necrosis tubular aguda
- Nefrotoxicidad por drogas (ciclosporina-tacrolimus)
- Obstrucción ureteral o de la sonda vesical
- Fístula urinaria
- Trombosis vascular
- Rechazo hiperagudo/rechazo acelerado

En algunos de estos diagnósticos diferenciales es necesaria la realización de punción-biopsia renal.

Inmunosupresión

La inmunosupresión es fundamental para el éxito del trasplante renal, especialmente durante el periodo post-trasplante inmediato, cuando es más frecuente el rechazo agudo.

Los efectos adversos comunes de las drogas inmunosupresoras incluyen mayor riesgo de infecciones y de neoplasias. Por otro lado, todos los inmunosupresores tienen efectos adversos específicos y dosis dependientes.

La mayoría de los esquemas inmunosupresores actuales asocian varias drogas con el objetivo de reducir los efectos adversos, manteniendo o potenciando la eficacia de cada droga por separado.

La terapia inmunosupresora debe ser individualizada de acuerdo a las características del receptor y del donante, debiendo considerarse en su elección distintos factores:

- *Características del receptor*: edad, sexo, patologías concomitantes, grado de sensibilización, compatibilidad HLA.
- *Características del donante*: origen del injerto (donante vivo o cadavérico), tiempo de isquemia fría, donante con criterios expandidos.
- *Evolución del trasplante en su fase inicial*: función retardada del injerto, rechazo agudo.
- *Evolución a largo plazo*: disfunción crónica del injerto, neurotoxicidad por drogas, efectos adversos en el receptor.

En la terapia inmunosupresora pueden describirse dos fases:

Inducción: El objetivo es modular la respuesta inmunológica en el momento de la presentación antigénica y activación de las células T en el post-trasplante inmediato.

En los pacientes de bajo riesgo inmunológico se recomienda la utilización de anticuerpos antirreceptor de interleuquina 2 (anti CD 25 como basiliximab, o daclizumab).

En los pacientes con alto riesgo de rechazo se indican agentes depletantes de linfocitos (anticuerpos monoclonales OKT 3, CAMPATH o policlonales timoglobulina o ATG).

Mantenimiento: El propósito es reducir a corto y largo plazo el riesgo de rechazo agudo celular y humoral, tratando de minimizar los efectos adversos de la inmunosupresión.

Inmunosupresores de mantenimiento

- Anticalcineurínicos: tacrolimus y ciclosporina A microemulsión
- Antiproliferativos: azatioprina, micofenolato mofetil (MMF), micofenolato sódico (MFS)
- Inhibidores de mTOR: sirolimus, everolimus

- Esteroides: prednisona, metilprednisona
- Proteína de fusión: belatacept

Se recomienda iniciar la inmunosupresión con terapia tri-asociada basada en anticalcineurínico, antiproliferativo y esteroides.

Breve reseña de las drogas inmunosupresoras más utilizadas

Anticuerpos deplecionantes policlonales (timoglobulina, ATG)

Los anticuerpos policlonales se producen mediante inmunización de animales con células linfoides humanas. La proveniente de conejo es el agente policlonal más potente. Provoca una linfopenia profunda y de hasta un año de duración. Se utiliza en la terapia de inducción y para tratamiento del rechazo agudo cortico-resistente. El uso como agente de inducción se asocia a una menor duración de función retardada del injerto y a una mejor función temprana del mismo dentro del primer mes post-trasplante. Se utilizan por vía venosa central, durante 7 a 14 días. Sus principales efectos adversos son el síndrome de liberación de citoquinas, reacciones alérgicas y plaquetopenia.

Anticuerpos deplecionantes monoclonales

OKT3: se ha sido utilizado por más de 20 años para el tratamiento del rechazo agudo y como agente de inducción. Deriva del ratón. Provoca una profunda depleción linfocitaria con liberación de citoquinas. El advenimiento de nuevos agentes junto con este importante efecto adverso ha hecho que su uso haya declinado drásticamente en los últimos años.

Campath (alemtuzumab): es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la glicoproteína CD52 que se encuentra en los LT, LB; monocitos/macrófagos, células NK, células CD34+, neutrófilos y glóbulos rojos, en orden descendente de concentración. Se utiliza como agente de inducción, provocando una depleción profunda y sostenida de todas las subpoblaciones linfocitarias.

Anticuerpos no deplecionantes monoclonales

Anti CD 25 (basiliximab/daclizumab): se trata de anticuerpos (humanizado y quimérico respectivamente) dirigidos contra la cadena α (CD 25) del receptor de interleuquina 2 (IL2) del linfocito T, que se utilizan como terapia de inducción en pacientes de bajo riesgo inmunológico. Inhiben competitivamente la unión de la IL2 a su receptor, bloqueando vías de activación y proliferación de células T. La redundancia de estas vías explica la eficacia limitada y la ausencia de complicaciones asociadas a inmunodeficiencia observadas con estas drogas

Proteína de fusión LEA 29Y (belatacept): es un bloqueante selectivo de la coestimulación (2ª señal). El bloqueo de esta señal inhibe la activación del linfocitos T promoviendo anergia y apoptosis. Se administra por vía EV en forma mensual. Los estudios fase 2 y 3 muestran excelentes tasas de supervivencia de pacientes e injertos utilizándolos en combinación con un anti CD25, micofenolato mofetil y esteroides, con menor nefrotoxicidad que los regímenes con anticalcineurínicos.

Glucocorticoides: su actividad inmunosupresora deriva de la alteración de la función de los macrófagos y linfocitos sobre la quimiotaxis, el procesamiento y la presentación del antígeno y la síntesis y liberación de IL-1 y de otras citoquinas que activan a los linfocitos. Sus efectos adversos incluyen intolerancia a la glucosa, atrofia muscular, osteoporosis, retención hidrosalina, hipertensión arterial y síndrome de Cushing. En la actualidad se tiende a usar dosis bajas e incluso existen centros en los cuales no se los utiliza o se los suspende tempranamente (ej.: trasplantes pediátricos). La prednisona es el esteroide inmunosupresor más utilizado. En el tratamiento del rechazo agudo, el fármaco más utilizado es la metilprednisolona, por vía endovenosa y a dosis elevadas.

Ciclosporina A: esta droga ha sido la base de la terapia inmunosupresora durante las dos décadas pasadas. Su efecto inmunosupresor se basa en la inhibición de la transducción de la señal de activación en las células T. Se une a un receptor intracitoplasmático (ciclofilina) y este complejo ligando-receptor

inhibe a la enzima calcineurina que actúa sobre proteínas reguladoras de la actividad de distintos genes que participan en la respuesta de rechazo. De esta manera se bloquea la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias, especialmente interleuquina 2 (IL2). Sus efectos adversos incluyen nefrotoxicidad, hipertensión arterial (HTA), dislipemia, temblor e hiperplasia gingival. Es necesario la realización del monitoreo de los niveles plasmáticos para la adecuación de la dosis.

Tacrolimus: también provoca inhibición de la calcineurina pero a través de su unión con otra proteína citoplasmática denominada FKBP12. El perfil de efectos adversos es similar a la ciclosporina con una menor tendencia a padecer HTA, dislipemia y trastornos cosméticos, pero con una mayor incidencia de diabetes post-trasplante. Es el anticalcineurínico más utilizado en la actualidad, dado que presenta mayor potencia inmunosupresora, con menor incidencia de rechazo agudo. La dosis también se ajusta de acuerdo a los niveles sanguíneos.

Inhibidores de mTOR (sirolimus/everolimus): al igual que tacrolimus se unen a la proteína intracelular FKBP12, pero bloquean al mTOR, con lo cual inhiben la progresión del ciclo celular, siendo drogas antiproliferativas. Entre sus principales efectos adversos se describen hiperlipidemia, trombocitopenia, retardo en la cicatrización de las heridas, úlceras orales y proteinuria. El uso de estas drogas junto con anticalcineurínicos debe hacerse en forma cuidadosa dado que pueden potenciar la nefrotoxicidad de estos últimos. Existen reportes de utilización junto con micofenolato en protocolos libres de anticalcineurínicos con el objeto de evitar la nefrotoxicidad de estos últimos. También poseen actividad antineoplásica, con lo cual están indicados en el caso de desarrollo de neoplasias post-trasplante. Deben monitorearse los niveles sanguíneos para ajuste de dosis.

Azatioprina: interfiere con la síntesis de las purinas y con la formación del ADN. Actualmente constituye una droga opcional al MMF.

Micofenolato mofetil (MMF) o sódico: el principio activo es el ácido micofenólico, el cual inhibe a la inosinmonofosfato deshidrogenada (IMPDH),

una enzima clave en la síntesis de purinas con lo cual previene la proliferación de los linfocitos B y T. Ha reemplazado a la azatioprina dada su mayor efectividad para prevenir el rechazo agudo. Carece de nefrotoxicidad y de toxicidad cardiovascular. Sus principales efectos adversos son gastrointestinales (diarrea) y hematológicos (anemia, leucopenia). El micofenolato sódico es de liberación entérica, lo cual se asocia a una reducción en los eventos adversos gastrointestinales.

Clasificación de fármacos inmunosupresores según su mecanismo de acción

a. Inhibidores de la activación de los receptores de membrana de los linfocitos

1. Anticuerpos deplecionantes policlonales:
 - Globulina antitimocítica (timoglobulina, ATG)
2. Anticuerpos deplecionantes monoclonales:
 - Anti CD3 (OKT3)
 - Anti CD52 (alemtuzumab)
3. Anticuerpos no deplecionantes monoclonales:
 - Anticuerpos anti CD 25 (daclizumab/basiliximab)
 - Proteína de fusión LEA29Y (belatacept)

b. Inhibidores de las señales de activación:

- Glucocorticoides
- Inhibidores de la calcineurina (ICN): ciclosporina, tacrolimus

c. Inhibidores de las señales de proliferación:

- Inhibidores del m-TOR: sirolimus, everolimus

d. Inhibidores de la síntesis de nucleótidos:

- Azatioprina
- Ácido micofenólico (micofenolato mofetil o sódico)

e. Múltiples sitios de acción:

- Inmunoglobulina humana (IVIG)

Complicaciones médicas del trasplante renal

Función retardada del injerto

Puede definirse según diferentes criterios, el más difundido es la necesidad de diálisis en la primera semana post-trasplante. Sin embargo, esta definición no tiene en cuenta un importante porcentaje de casos que no requieren diálisis, pero mantienen una insuficiencia renal persistente post-trasplante renal, con una creatinina en meseta durante un periodo inicial seguido de un muy lento descenso de la misma.

Se trata de la complicación frecuente en el postrasplante inmediato, su incidencia es variable entre los diversos centros, oscilando entre un 10 y un 60 %. Es un importante predictor de disminución de la sobrevida del injerto en trasplante renal con donante cadavérico.

El sustrato anátomo-patológico más frecuente es la presencia de necrosis tubular aguda (NTA).

Numerosos factores influyen en la función inicial del injerto renal, a saber:

- Calidad del órgano trasplantado

 - Tipo de donante*

 - Edad del donante*

 - Causa de muerte*

- Mantenimiento hemodinámico del donante

- Preservación del órgano (isquemia fría)

- Perfusión adecuada del órgano trasplantado

- Injuria por isquemia-reperfusión

Existen condiciones que se asocian a una mayor incidencia de insuficiencia renal post-trasplante tales como donantes con criterios expandidos, isquemia

fria muy prolongada, hipotensión severa o problemas técnicos durante la cirugía.

Ante un paciente con función retardada del injerto deben realizarse estudios seriados con eco doppler o centellografía renal para asegurar la correcta perfusión del injerto, y ante la persistencia de la falla renal, puede ser necesario practicar una biopsia para descartar la aparición de rechazo agudo o nefrotoxicidad, cuyos diagnósticos pueden resultar dificultosos en el contexto de una NTA.

Rechazo

Los individuos tienen en la superficie de las células moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) que constituyen parte de su identidad molecular.

Estas moléculas son reconocidas por el sistema inmunológico del individuo trasplantado desencadenando un proceso llamado *rechazo*. El rechazo del injerto corresponde a un cuadro clínico caracterizado por deterioro de la función del injerto con la presencia concomitante de hallazgos histopatológicos característicos.

Determinados factores influyen en el desarrollo de rechazo de órganos:

- Compatibilidad HLA
- Presencia de AC anti HLA pre-existentes en el receptor
- Terapia inmunosupresora

Desde un punto de vista clínico patológico, el rechazo puede clasificarse en

- Rechazo hiperagudo
- Rechazo agudo
- Rechazo crónico

Rechazo hiperagudo

Consiste en la falla del injerto en los primeros minutos u horas después del trasplante debido a mecanismos inmunológicos desencadenados por AC preformados en el receptor.

Se trata de un evento sumamente raro en la actualidad.

El diagnóstico es clínico. Se produce pocos minutos a horas luego de iniciada la revascularización. El órgano trasplantado se observa cianótico, edematizado, sin flujo sanguíneo. El paciente puede desarrollar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Mecanismo inmunológico

Los anticuerpos anti HLA del donante preformados en el receptor provocan activación del complemento desencadenando una serie de mecanismos que llevan a trombosis vascular y necrosis cortical.

La sensibilización previa del receptor se ve favorecida por situaciones como transfusiones, embarazos, trasplantes previos.

AC preformados contra AG del donante (anti HLA)



Activación del complemento



Trombosis vascular → *Necrosis cortical*

Tratamiento

El tratamiento de este tipo de rechazo es preventivo, mediante la realización sistemática de la prueba de *cross-match* donante-receptor previa al implante. Un *cross-match* positivo es contraindicación del trasplante renal.

Una vez instalado el cuadro de rechazo hiperagudo, el único tratamiento posible es la transplantectomía.

Rechazo agudo (RA)

Con el advenimiento de nuevas y potentes drogas inmunosupresoras la frecuencia de episodios de rechazo agudo ha disminuido, siendo en la actualidad del 10 al 20 % en el primer año post-trasplante, lo cual se asocia con una importante mejoría de la sobrevida del injerto en este periodo. Los órganos con RA que recuperan su función presentan una reducción de la sobrevida del 10 % en el primer año respecto a aquellos libres de RA.

Es más frecuente en los primeros tres meses post-trasplante, pero es posible que ocurra en cualquier momento de la evolución del injerto.

Puede manifestarse como función retardada del injerto o deterioro de la función renal.

Debe realizarse diagnóstico diferencial con

- Infecciones
- Nefrotoxicidad por drogas
- Estenosis/trombosis arteria renal
- Obstrucción ureteral

El laboratorio y los hallazgos en la ecografía con doppler son orientativos, sin embargo el diagnóstico de certeza se lleva a cabo mediante biopsia del injerto y estudio anátomo-patológico de la muestra.

El *RA de tipo celular* se manifiesta en la biopsia por la acumulación de células mononucleares en el intersticio renal acompañado por inflamación de los túbulos (tubulitis). La aparición del RA depende de la respuesta aloinmune contra las moléculas de superficie celular conocidas como antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I y II (HLA). Las células T reconocen estos antígenos extraños tanto en las células del injerto (vía directa) o a través de su reprocesamiento en las células presentadoras de antígenos del huésped (vía indirecta).

Tratamiento del rechazo agudo celular

En primer término se utilizan los pulsos de esteroides endovenosos en dosis de 3-5 mg/kg administrados en 3 a 5 días, para ser reducidos rápidamente hasta alcanzar las dosis previas al pulso. Con este tratamiento se logran controlar hasta el 70 % de los RA.

En los casos refractarios a esteroides se indican anticuerpos policlonales (timoglobulina).

Un segundo tipo de RA ampliamente estudiado en los últimos años es el mediado por anticuerpos llamado *rechazo humoral*. El rechazo humoral puede ser de presentación hiperaguda, pero puede seguir también una presentación clínica similar al rechazo celular y su diagnóstico se basa en la biopsia renal. Los factores de riesgo para su desarrollo son la presensibilización y la sub-inmunosupresión. La histopatología muestra daño vascular, pudiendo observarse en casos severos: microtrombos, hemorragias, necrosis de la pared vascular e infartos. Existe una alta correlación con depósitos de fragmentos inactivos del complemento C4d en la mayoría de los capilares peritubulares y la presencia de anticuerpos donante-específicos circulantes.

El tratamiento del rechazo humoral requiere una estrategia diferente del rechazo celular mediante el uso de plasmaféresis y gammaglobulina EV (los mejores resultados están asociados al agregado de rituximab al tratamiento ya expuesto. En casos excepcionales se usa el inhibidor de proteosoma bortezomib).

Rechazo crónico

Se manifiesta con aumento de la creatinina sérica y aparición en muchos casos de proteinuria. En su desarrollo participan una concurrencia de actividad inmune celular y humoral llevando a un proceso continuo de agresión inmunológica. Las características histopatológicas incluyen la glomerulopatía (duplicación y/o multilaminación de la membrana basal), patología de los capilares peritubulares y arteriolas y la inespecífica fibrosis intersticial con atrofia tubular. El tratamiento es de modesta eficacia, intentando frenar la actividad inmunológica subyacente.

Complicaciones infectológicas

Las complicaciones infectológicas dependen fundamentalmente del estado de inmunosupresión del paciente y de las exposiciones epidemiológicas a las que se vea sometido.

Esquemáticamente pueden describirse distintos periodos en relación a las complicaciones infectológicas más frecuentes:

- Primeros meses post-trasplante
 - Infecciones hospitalarias, herida quirúrgica
 - Urinarias
- Segundo al sexto mes post-trasplante
 - Infecciones oportunistas (virus, hongos)
- A partir del sexto mes
 - Predominan las infecciones de la comunidad

Complicaciones a mediano y largo plazo

Complicaciones cardiovasculares

La mortalidad CV en la población trasplantada es superior respecto de la población general, siendo la principal causa de muerte con riñón funcionando la enfermedad cardiovascular.

Los factores de riesgo en la población trasplantada son múltiples:

- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Diabetes post-trasplante
- Obesidad post-trasplante
- Otros factores de riesgo CV: hiperhomocisteinemia, tratamiento inmunosupresor

Diabetes post-trasplante

Su frecuencia es del 10 al 32 %.

Entre los factores asociados se incluyen

- Fármacos inmunosupresores: tacrolimus
- Esteroides
- Obesidad
- Antecedentes familiares
- Serología positiva para hepatitis C

Anemia

Se describe con una frecuencia elevada (40 %). Su incidencia y severidad se relaciona con la función renal. Es de etiología multifactorial (toxicidad por drogas, pérdidas hemáticas). Se debe considerar oportunamente el uso de eritropoyetina para su tratamiento.

Trasplante renal y neoplasias

La incidencia global de neoplasias está elevada en la población trasplantada respecto de la población general y es la segunda causa de muerte a largo plazo en el paciente trasplantado.

El aumento es generalizado para todas las estirpes tumorales, aunque especialmente para las mediadas por oncovirus (Kaposi, cáncer cutáneo, trastornos linfoproliferativos post-trasplante).

Los factores patogénicos esenciales son la depresión del sistema inmunitario y la acción de los oncovirus.

Nefropatía crónica del trasplante

La nefropatía crónica del injerto es una etapa final de daño tubulointersticial, microvascular y glomerular resultante de una variedad de injurias sobre el riñón trasplantado. Su presencia es prácticamente universal al final de la primera década post-trasplante y constituye una de las principales causas de pérdida de injertos renales a largo plazo.

Se caracteriza clínicamente por un deterioro lento y progresivo de la función renal acompañado en general de HTA y proteinuria. Histológicamente existe fibrosis progresiva del parénquima renal con sustitución del tejido noble (glomérulos) por fibras de colágeno con atrofia tubular y endarteritis proliferativa asociada.

El **GRUPO DE BANFF** en un artículo publicado en 2007 redefine el término nefropatía crónica del trasplante como un concepto histológico: «fibrosis intersticial y atrofia tubular». Esto conlleva la necesidad de la biopsia renal en la práctica para poder definir e identificar esta entidad y excluir otras causas de deterioro funcional.

Múltiples factores de riesgo inmunológicos y no inmunológicos contribuyen al desarrollo de la nefropatía crónica del injerto acelerando el proceso normal de envejecimiento del órgano trasplantado.

Factores de riesgo

■ *Factores inmunológicos*

Grado de compatibilidad HLA

Inmunosupresión

Rechazo

■ *Factores no inmunológicos*

Edad del donante y masa nefronal

Tiempo de isquemia

Síndrome isquemia-reperfusión

Inmunosupresión nefrotóxica

Infecciones en el receptor: CMV, poliomavirus BK

Condiciones del receptor: HTA, dislipemia

Una detección e intervención temprana sobre los potenciales factores que contribuyen al daño renal son el eje del manejo de la nefropatía crónica del

trasplante con énfasis en la prevención de su desarrollo más que en su tratamiento una vez establecida.

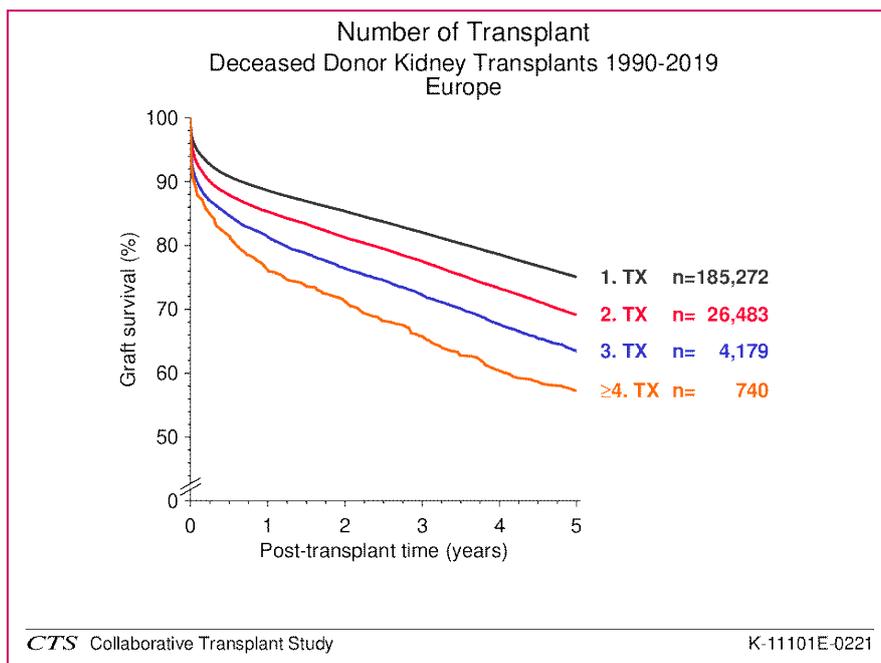
Resultados del trasplante renal

El trasplante renal ha demostrado ser la terapia sustitutiva de la función renal que consigue una recuperación casi íntegra del estado de salud y una rehabilitación psicológica y socio-laboral del paciente casi completa.

Con el advenimiento de nuevos y más potentes regímenes inmunosupresores, la mejor calidad de diálisis, la mejor selección del receptor, el mejor mantenimiento del donante, los avances en técnica quirúrgica, monitoreo con biopsias de protocolo, entre otros, se logró una notable mejoría de la sobrevida del injerto en el primer año post-trasplante, alcanzando la curva de supervivencia del trasplante en el primer año > 80-85 %.

Sin embargo la sobrevida del injerto a largo plazo sigue siendo uno de los principales desafíos en el campo del trasplante renal. Las principales causas de pérdida tardía de injertos renales son el fallecimiento con riñón funcional (de causa cardiovascular o neoplásica) y la nefropatía crónica del trasplante cuya presencia es prácticamente universal en las biopsias de riñones trasplantados al final de la primera década post-trasplante.

En las figuras a continuación, se muestran las curvas actuales de supervivencia de los injertos a nivel internacional y en nuestro país, donde se observan resultados asimilables.



Tiempo	Paciente	Injerto
Mes	97,40%	96,30%
Año	89,80%	86,60%
3 años	83,70%	77,90%
5 años	78,40%	70,10%
10 años	66,10%	52,60%

INCUCAI

Referencias bibliográficas

1. AGUIRRE C. *Historia del trasplante renal. Desarrollo en Argentina. En Manual de Trasplante Renal, Principios y Práctica.* Buenos Aires: Sociedad Argentina de Nefrología, Asociación Nefrológica de Buenos Aires; 2013; pp. 26-36.
2. Ojo AO, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *Am Soci Nephrol.* 2001;12(3):589-597. doi:10.1681/ASN.V123589

3. ABRAMOVIC D, COCHAT P, CLAAS FHJ, HEEMANN U, PASCUAL J, DUDLEY C, HARDEN P, HOURMANT M, *et al.* European Best Practice Guidelines, for renal Transplantation. Evaluation, selection and preparation of the potential transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(suppl 7):3-38. doi:10.1093/ndt/gfu216
4. KASISKE BL, CANGRO BC, HARIHARAN S, HRICK DE, KERMAN RH, *et al.* The evaluation of renal Transplant candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant.* 2001;2(suppl 1):3-95.
5. METZGER RA, DELMONICO FL, FENG S, *et al.* Expanded Criteria donors for Kidney Transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3(suppl 4):114-125. doi:10.1034/j.1600-6143.3.s4.11.x
6. HOLDSWORTH R, HURLEY CK, *et al.* HLA dictionary: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, and -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR, and DQ antigens. *Tissue Antigens.* 2009;73(2):95-170. doi:10.1111/j.1399-0039.2008.01183.x
7. MCKENNA RM, TAKEMOTO SK, TERASAKI PI. Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. *Transplantation.* 2000;69:319-326. doi:10.1097/00007890-200002150-00001
8. MALLAFRÉ SALA JM. Nefrectomía de donante vivo para trasplante renal. *Arch Esp Urol.* 2005;58:517-520. <https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142005000600008>
9. TOOHER RL, RAO MM, SCOTT DE, WALL DR, FRANCIS DMA, BRIDGEWATER FH, MADDERN GJ. A systematic review of laparoscopic live-donor nephrectomy. *Transplantation.* 2004;78(3):404-414. doi:10.1097/01.tp.0000128638.85491.76
10. KAVOUSSI LR. Laparoscopic donor nephrectomy. *Kidney International.* 2000;57(5):2175-2186. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00069.x
11. BARRY JM, JORDAN ML, CONLIN MJ. *Trasplante Renal.* Campbell-Walsh Urología. 9ª edición. Madrid: Ed. Med. Panamericana; 2008.
12. CARREL A. Le technique opératoire des anastomoses vasculaire et al transplantation des visceres. *Lyon Med.* 1902;98:859.
13. CONLIN MJ, LEMMERS MJ, BARRY JM. Extravesical ureteroneocystostomy for duplicated allograft ureters. *J Urol.* 1994;152(4):1201-1202. doi:10.1016/s0022-5347(17)32541-7
14. ROSENTAL JT. Urological complications of Renal Transplantation. *J Urol.* 1993;150(4):1121-1122. doi:10.1016/s0022-5347(17)35703-8

15. STREAM SB, NOVICK AC, STEINMULLER DR, GEISINGER MA, RISIUS B, ZELCH MG. Percutaneous treatment of urologic complications following renal transplantation. *Word J Urol.* 1988;6:95-100. doi:10.1007/BF00326622
16. UNGER P, WISSING M. Arteriovenous fistula After Renal Transplant: Utility, Futility or threat? *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(2):254-257. doi:10.1093/ndt/gfi276
17. GABER LW, GABER AO, TOLLEY EA, HATHAWAY DK. Prediction by postrevascularization biopsies of cadaveric kidney allograft of rejection, graft loss, and preservation nephropathy. *Transplantation.* 1992;53(6):1219-1225. doi:10.1097/00007890-199206000-00010
18. VONDRAN FW, TIMROTT K, TROSS J, KOLLRICH S, SCHARZ A, et al. Impact of Basiliximab on regulatory T-cells early after kidney transplantation: down regulation of CD 25 by receptor modulation. *Transplant International.* 2010;23(5):514-523. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.01013.x
19. GROSSI PA, COSTA AN, FEHILY D, BLUMBERG EA, KUEHNERT MJ, FISHMAN JA, et al. Infections and Organ transplantation: New challenges for prevention and treatment. *Transplantation.* 2012;93(suppl 5):S4-S39. doi:10.1097/TP.0b013e3182481347
20. STELLARES J, MENGEL M, HIDALGO LG, MATAS A, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* 2012;12(2):388-399. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x.

Trasplante intestinal

**DRES. DARÍO NILO TERÁN, PABLO ALBERTO FARINELLI,
DIEGO ANDRÉS RAMISCH Y GABRIEL EDUARDO GONDOLESI**

Introducción

El *trasplante intestinal surge como opción terapéutica para pacientes con falla intestinal y falla a la nutrición parenteral total (NPT)*.

La *insuficiencia intestinal (II)* fue definida por primera vez en 1981 por FLEMING y REMINGTON como «una reducción en la masa intestinal funcional por debajo de la cantidad mínima necesaria para una digestión y absorción adecuada de comida».

La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN, por sus siglas en inglés: *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) publicó en 2014 una revisión de la definición clásica, definiendo y re-clasificando la insuficiencia intestinal. Así, es hoy definida como la reducción de la función intestinal por debajo del mínimo necesario para la absorción de macronutrientes y/o agua y electrolitos, que no requiere una suplementación intravenosa para mantener la salud y/o el crecimiento. Y diferencia la insuficiencia de la falla intestinal (FI), ya que en esta última la reducción de la función de absorción intestinal es tal que requiere suplementación intravenosa.

De acuerdo a la fisiopatología se puede clasificar a la insuficiencia intestinal en cinco condiciones principales, que pueden tener su origen en diversas enfermedades gastrointestinales o sistémicas: intestino corto; fístula intestinal; dismotilidad intestinal; obstrucción mecánica y enfermedad extensa

de la mucosa del intestino delgado. En un estudio publicado por PIRONI en 2017, donde se incluyeron 3.239 pacientes, el intestino corto fue el mecanismo fisiopatológico más frecuente (64,3 % de los pacientes), en su mayoría con una yeyunostomía final. La dismotilidad intestinal estuvo presente en el 17,5 % de los casos. La frecuencia de fístulas intestinales, obstrucción mecánica y enfermedad mucosa extensa oscilaron entre 4,4 y 7 %.

La enfermedad de base más frecuente fue la enfermedad de Crohn (22,4 %), seguida de isquemia mesentérica, complicaciones quirúrgicas, pseudo-obstrucción intestinal crónica (POCI) y enteritis por radiación.

La *falla intestinal* puede a su vez clasificarse en:

Tipo I: afección aguda, de corta duración y generalmente autolimitante. Esta ocurre en aproximadamente el 15 % de los pacientes en el entorno perioperatorio después de una cirugía abdominal o en asociación con enfermedades críticas como traumatismo craneoencefálico, neumonía y pancreatitis aguda. Mientras se recupera la función intestinal, gracias al proceso de adaptación, puede requerirse apoyo nutricional parenteral, pero por corto plazo.

Tipo II: afección aguda prolongada, a menudo en pacientes metabólicamente inestables, que requieren cuidados multidisciplinarios complejos y suplementos intravenosos durante períodos de semanas o meses. Es una afección poco común, que se observa en pacientes con cirugías abdominales complejas (isquemia mesentérica, vólvulo o traumatismo abdominal) o con complicaciones postoperatorias (fuga anastomótica; lesión intestinal inadvertida).

Tipo III: la falla intestinal de este tipo se ha definido como aquella condición crónica, en pacientes metabólicamente estables, que requieren suplementación intravenosa durante meses o años. Es en general la resultante de enfermedades benignas sistémicas o gastrointestinales progresivas y devastadoras, que a menudo requieren múltiples resecciones intestinales (como enfermedad de Crohn, enteritis por radiación, poliposis familiar, pseudoobstrucción intestinal crónica, linfangectasia intestinal, o esclerosis

sistémica), en pediátricos; enfermedades congénitas (gastrosquisis, atresia intestinal, enfermedad de inclusión de microvellosidades y displasia epitelial intestinal). Puede ser una condición reversible.

La etiología más frecuente de la falla intestinal es el *síndrome de intestino corto (SIC)*, secundario a una resección masiva del intestino delgado, cuyas causas varían de acuerdo al grupo etario analizado; las causas más comunes en niños son la atresia intestinal, la gastrosquisis, la enteritis necrotizante, el vólvulo y la mal rotación, mientras que en la población adulta lo son la isquemia mesentérica, el vólvulo, el trauma abdominal, la enteritis radiante y las complicaciones asociadas a la cirugía abdominal (fístulas) o a la enfermedad de Crohn. Otras causas menos frecuentes de insuficiencia intestinal son las anomalías congénitas del enterocito (enfermedad de inclusión microvellositaria y displasia epitelial congénita, entre otras) y las alteraciones neuromusculares como enfermedad de Hirshprung extendida o la pseudoobstrucción intestinal crónica.

Existen tres tipos de pacientes con SIC, en función del tipo de anastomosis y la presencia o no de colon (FIGURA 1). El primer grupo lo forman aquellos en los que la resección afecta parte del yeyuno, íleon y colon, quedando el paciente con una yeyunostomía terminal. El segundo grupo está conformado por pacientes con resección ileal y parte del colon, quedando con una anastomosis yeyuno-ileal-colónica sin válvula ileocecal. Por último, al tercer grupo de pacientes se les realizó una resección yeyunal, con anastomosis entre íleon y colon con válvula ileocecal (VIC).

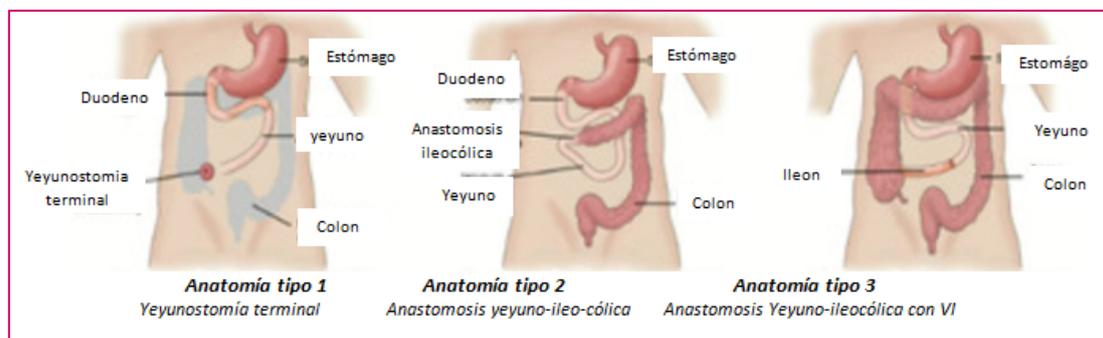


FIGURA 1. CLASIFICACIÓN EN FUNCIÓN DEL TIPO DE ANASTOMOSIS

Existen predictores anatómico-clínicos de dependencia a la NPT, habiéndose identificado que pacientes adultos con < 100 cm de intestino delgado o pediátricos con < 40 cm, que presentan una yeyunostomía terminal o falta de válvula ileocecal y > 2 años en NPT tendrán > 90 % de posibilidades de necesitar soporte nutricional parenteral permanente.

GONDOLESI y col. publicaron recientemente un análisis de regresión logística para valorar la posibilidad de lograr la independencia total de nutrición parenteral, desarrollando una fórmula, considerando como variables significativas la longitud intestinal, la presencia o ausencia de válvula ileocecal y la posibilidad de utilizar *glucagon-like peptide-2* (GLP 2) como parte de la rehabilitación médica postquirúrgico.

Los pacientes portadores de insuficiencia intestinal irreversible requerirán de soporte nutricional endovenoso para restituir el equilibrio hídrico, calórico y electrolítico perdido; la NPT en su forma domiciliaria ha permitido extender la supervivencia de estos pacientes constituyéndose así en la alternativa terapéutica primaria.

Indicaciones

En 2020, **KAUFMAN** y col. publicaron los resultados de un consenso en 2019 revisando las indicaciones de trasplante Intestinal.

Los pacientes con intestino ultracorto (menos de 10 cm en niños y 20 cm en adultos), duodenostomía terminal, enfermedad de inclusión de microvellosidades, múltiples fístulas y abdomen congelado, enteritis por radiación, insuficiencia intestinal después de la cirugía bariátrica, pérdida de 2 de 4 accesos venosos de la parte superior del cuerpo requieren ser derivados a un centro con experiencia en rehabilitación y trasplante Intestinal.

Los *criterios de inclusión* en lista de espera para trasplante intestinal son:

- Evidencia de enfermedad hepática avanzada o progresiva asociada a insuficiencia intestinal, o hiperbilirrubinemia > 4,5 mg/dl, que, a pesar de estrategias de modificación, persisten durante más de dos meses o

cualquier combinación de bilirrubina sérica elevada, función sintética reducida (albúmina subnormal o INR elevado), e indicadores de hipertensión portal e hiperesplenismo, especialmente bajo recuento de plaquetas, persistente durante más de un mes en ausencia de un evento infeccioso.

- Trombosis de tres de cuatro accesos venosos en la parte superior del cuerpo (subclavia y yugular interna izquierdas, subclavia y yugular interna derechas) u oclusión de una vena braquiocefálica en niños (en adultos, este criterio debe evaluarse caso por caso).
- Morbilidad potencialmente mortal en el contexto de la nutrición parenteral indefinida dependiente de etiología anatómica o funcional, como, por ejemplo: en niños, dos ingresos a una unidad de cuidados intensivos (después de la recuperación inicial del evento que resultó en insuficiencia intestinal) debido a falla cardio-respiratoria (ventilación mecánica o infusión de inotrópicos) debido a sepsis u otras complicaciones de la insuficiencia intestinal.
- Tumores desmoides intra-abdominales invasivos en adolescentes y adultos.
- Infarto intestinal agudo difuso con insuficiencia hepática.
- Fracaso del primer trasplante intestinal.

De manera práctica, podemos dividir a las indicaciones en relacionadas al uso de la NPT y no relacionadas al uso de la NPT.

La aparición de complicaciones relacionadas al uso de la NPT se denominan «falla de la nutrición parenteral» y las más frecuentes son la enfermedad hepática asociada a la FI y la nutrición parenteral es la más grave, seguida por la pérdida de accesos vasculares y la sepsis recurrente del catéter.

Estas tres han sido aceptadas internacionalmente como las principales causas que llevan a indicar el trasplante intestinal. La detección precoz de estas complicaciones es necesaria para intervenir sobre ellas, ya sea para

extender la supervivencia en soporte parenteral de aquellos que no califican para trasplante o para evitar que se transformen en contraindicaciones para el trasplante.

Los pacientes en NP desarrollarán 1 a 4 infecciones del catéter/1000 días de soporte; 5 al 28 % de ellos desarrollarán trombosis de sus accesos, y en general 47 % desarrollarán alteraciones bioquímicas o histológicas hepáticas a cinco años de iniciado el soporte. La rapidez en el desarrollo de esta última complicación dependerá además de otros factores, como la longitud del intestino residual, la presencia de circulación entero-hepática, la prematurez o edad de inicio del soporte por encima de los 60 años, como así también del número y tipo de infecciones asociadas al catéter, entre otros.

Los avances en el desarrollo de la NP y el manejo de los pacientes con II ha producido un cambio en la indicación del trasplante, la enfermedad hepática asociada a II y NPT ha sido desplazada al segundo lugar, mientras que en la actualidad la principal indicación es la falta de accesos vasculares.

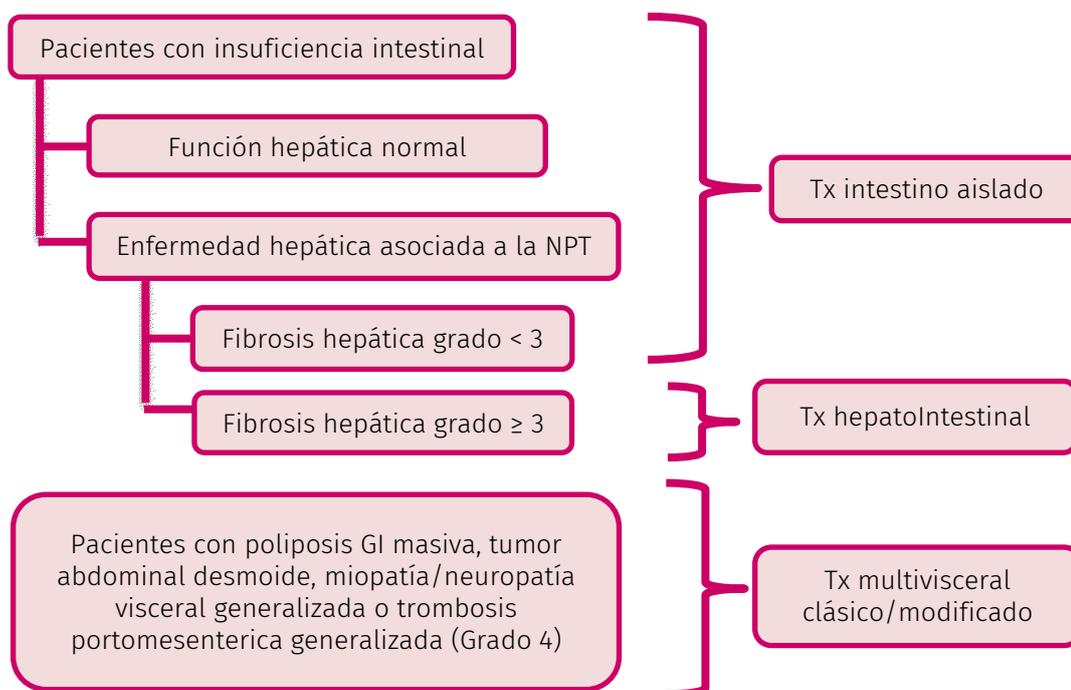
Si un paciente es portador de insuficiencia intestinal y fallo a la NP pero con función hepática normal, deberá indicarse un trasplante de intestino aislado, de igual forma si dentro de los signos de falla al soporte parenteral presenta colestasis pero con biopsia hepática con fibrosis leve (< a grado 3, escala Metavir), ya que se ha podido demostrar la regresión de la fibrosis luego del trasplante intestinal con discontinuación de la NP. Si por el contrario la biopsia excede este criterio, debemos indicar un trasplante combinado hepatointestinal.

En el grupo de las indicaciones de transplante intestinal aislado no relacionadas al uso de la NPT se encuentran las siguientes:

- Alteraciones hidroelectrolíticas severas recurrentes, que no pueden corregirse con nutrición parenteral.
- Tracto gastrointestinal no reconstruible.
- Deterioro de la calidad de vida.

- Causas de insuficiencia intestinal post-trasplante que condicionan la pérdida de un primer injerto como pueden ser el rechazo intestinal crónico, el rechazo celular agudo tardío, o el linfoma post-trasplante.

Por último, las indicaciones del trasplante multivisceral (TMV) se encuentran limitadas a pacientes portadores de trombosis porto-mesentérica difusa (grado 4), tumores que comprometen el eje porto-mesentérico, poliposis gastrointestinal masiva o miopatías y neuropatías viscerales generalizadas. La indicación de trasplante multivisceral clásico o modificado estará dada por la extensión de la enfermedad y el compromiso de la función hepática.



RESUMEN GRÁFICO DE INDICACIONES PARA EL TRASPLANTE INTESTINAL

Contraindicaciones para trasplante intestinal

Al igual que para otros órganos, encontramos como factores de exclusión para trasplante intestinal, la presencia de enfermedad sistémica, neoplasia diseminada o no resecable, síndromes de inmunodeficiencia severa,

insuficiencia cardio-pulmonar severa, daño neurológico irreversible. Estas contraindicaciones deben detectarse en la evaluación del candidato a TxI.

Evaluación del potencial candidato a trasplante intestinal

La evaluación pre-trasplante debe ser llevada a cabo en forma multidisciplinaria, con la intención de determinar en primer lugar si el paciente tiene indicación de trasplante intestinal y en segundo lugar determinar qué tipo de trasplante requiere (intestino aislado, hepato-intestinal, multivisceral).

El algoritmo inicial de estudio será guiado por la etiología y la extensión de la patología de base, por la presencia de enfermedad extra-intestinal asociada y la existencia de comorbilidades que podrían contraindicar el trasplante o aumentar su riesgo. Durante la evaluación pre-trasplante hay aspectos fundamentales a revisar como la condición psicológica, y social, la permeabilidad vascular, la función e histología hepática y la situación inmunológica. Se debe realizar una entrevista social y psicológica del paciente y su familia por personal entrenado, evaluando las redes de soporte del paciente, las condiciones habitacionales e higiénicas, para detectar factores de riesgo que pudieran comprometer el cumplimiento del tratamiento y seguimiento del paciente, los cuales pueden llevar a la contraindicación de este procedimiento.

El primer paso de la evaluación médica debe ser determinar la anatomía y funcionamiento del tracto gastrointestinal de cada candidato, usando métodos bioquímicos, radiológicos y endoscópicos. El mapeo vascular se debe determinar con el método mas idóneo para cada caso (ecografía doppler color, angio-tomografía, RMI o venografía); es importante establecer antes de la cirugía la permeabilidad de los accesos venosos centrales para conocer con exactitud cuáles serán los accesos disponibles al momento y después del trasplante. En muchos casos, la colocación de accesos vasculares no convencionales (gonadal, cavo inferior, etc.) debe ser parte de la estrategia quirúrgica al momento del trasplante. En casos de trombosis vasculares

múltiples o de trombosis mesentérica como causa inicial de la insuficiencia intestinal, es aconsejable descartar la presencia de enfermedades procoagulantes. Como parte de la evaluación, se debe determinar si existe afectación hepática y, en caso de existir, valorar su severidad. La biopsia hepática está indicada en aquellos pacientes con alteración crónica del hepatograma, signos indirectos de hipertensión portal o nutrición parenteral crónica. Si existe fibrosis hepática avanzada (mayor a grado 3), la indicación es trasplante combinado hepato-intestinal.

Otro factor importante es conocer la presencia de anticuerpos preformados contra el potencial donante. Se recomienda la realización prospectiva y periódica de *cross-match* contra panel, como así también el mantenimiento de una seroteca de los pacientes en lista de espera para realizar en forma prospectiva *cross-match* específico contra donante en aquellos receptores de trasplante de intestino aislado, no siendo necesario en los candidatos de trasplante combinado o multivisceral que incluya hígado. En aquellos candidatos que tengan elevado título de anticuerpos contra panel se recomienda la utilización de alguna estrategia de inmunomodulación previa al trasplante. Su utilización ha ayudado a aumentar la aplicabilidad del procedimiento en pacientes en los que se consideraba una contraindicación.

Para completar la evaluación básica general de los pacientes pre-trasplante, se debe valorar la función cardíaca y respiratoria, y determinar la función renal por medio de laboratorio, ecografía renovesical y *clearance* de creatinina, debido a la necesidad del uso crónico de medicación nefrotóxica en el post-trasplante, principalmente inhibidores de la calcineurina.

Técnica de ablación intestinal y multivisceral

La incorporación y el desarrollo de programas de trasplante de páncreas e intestino han llevado a la optimización de la técnica de ablación multiorgánica y de distribución vascular compartida, lo que asegura la utilización del hígado, páncreas e intestino sin detrimento de ninguno de ellos. ABU-ELMAGD y col. describieron la técnica que se ha transformado en el procedimiento estándar

de ablación hepática, intestinal y pancreática de un mismo donante, aumentando la tasa de utilización de órganos y su funcionalidad.

A diferencia de las ablaciones en las cuales no se procura intestino, en la ablación intestinal, hepato-intestinal y multivisceral se realiza el tratamiento previo del donante con anticuerpos anti-linfocitarios (timoglobulina). Su base teórica es la de reducir la carga linfocitaria del injerto intestinal, el cual normalmente posee el 80 % de los linfocitos totales, con la intención de reducir la incidencia de enfermedad de injerto contra huésped luego del trasplante.

El abordaje del donante será diferente según exista la necesidad de ablacionar, además, la pared abdominal, para pacientes con pérdida del dominio abdominal como resultado de resecciones masivas previas. En este caso, la incisión será subcostal bilateral hasta el borde externo de ambos rectos del abdomen, para luego continuarla en forma descendente hasta la línea media de la arcada femoral, en lugar de la incisión tóraco-abdominal mediana clásica.

Para la ablación intestinal aislada, en los donantes multiorgánicos, la división vascular dependerá de los órganos ablacionados: en una ablación en la cual se procure de manera separada hígado, intestino y páncreas, la división del injerto intestinal se realizará disecando la raíz del mesenterio hasta aislar la arteria mesentérica superior y la vena mesentérica superior. En una ablación en la cual el páncreas no será utilizado, es preferible proceder con la ablación del bloque hepato-pancreato-intestinal para luego dividir el hígado del complejo pancreato-intestinal; extrayéndose finalmente el complejo duodeno-páncreas durante la cirugía de banco. Esta maniobra permite preservar la vena mesentérica superior hasta la porta y la arteria mesentérica superior desde su ostium en la arteria aorta. Dependiendo de la técnica utilizada puede no dividirse el injerto intestinal del complejo duodeno-páncreas e implantarse en bloque (FIGURA 2). En el injerto intestinal se puede preservar la válvula íleo-cecal y el colon derecho del donante para su uso en receptores con dismotilidad y mínimo colon sigmoides remanente.

El enfriamiento, lavado de los órganos y la perfusión de la solución de preservación se realiza por vía transaórtica. El volumen a perfundir dependerá de la solución elegida para la preservación de los órganos (por ejemplo: si se usa solución de Wisconsin, se infunden 150 ml/kg de peso del donante, y 4 L de volumen total para un donante adulto).

En el caso de la ablación multivisceral, la sección proximal del tracto gastrointestinal se realiza en la unión esofagogástrica, no se seccionan los vasos cortos y se movilizan el bazo y la cola del páncreas en conjunto hasta la arteria aorta (FIGURA 1). Terminada la ablación de los órganos intra abdominales, se procede a ablacionar los injertos ilíacos para confeccionar injertos libres de interposición en el receptor intestinal y se completa la extracción de la pared según fue descrito por LEVY y col., o se deja la piel en el donante, extrayéndose ambos rectos y su vaina, para completar su disección y preparación de su vaina en cirugía de banco (FIGURA 3).

En la cirugía de banco se acondicionan los pedículos vasculares y se evalúa la necesidad de confeccionar injertos de interposición arteriales o venosos para el implante. En este tiempo quirúrgico también se realiza la extracción del complejo duodeno-páncreas, si fuese necesario, y se procede al cierre de las hojas del peritoneo visceral mesentérico.

De la misma forma, en aquellos casos de trasplante combinado hepatointestinal (TC) o TMV se ha propuesto dejar el bazo del donante como parte del injerto, con el objetivo de reducir el riesgo de complicaciones pancreáticas asociadas a la extracción del mismo durante la cirugía de banco, así como también reducir los riesgos asociados al estado de asplenia pero con una mayor incidencia de síndrome linfoproliferativo post-trasplante o enfermedad de injerto contra huésped.

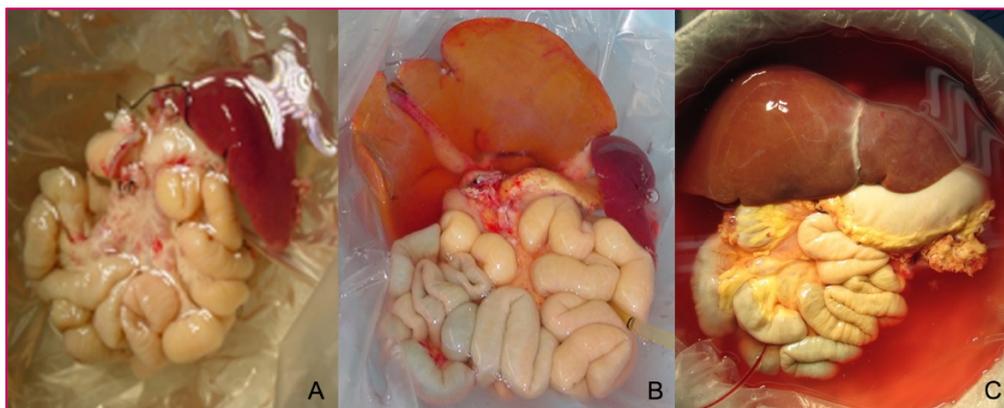


FIGURA 2. CLASIFICACION DE INJERTOS QUE INCLUYEN INTESTINO DELGADO. A: INTESTINO AISLADO; B: COMBINADO HEPATO-INTESTINAL; C: MULTIVISCERAL

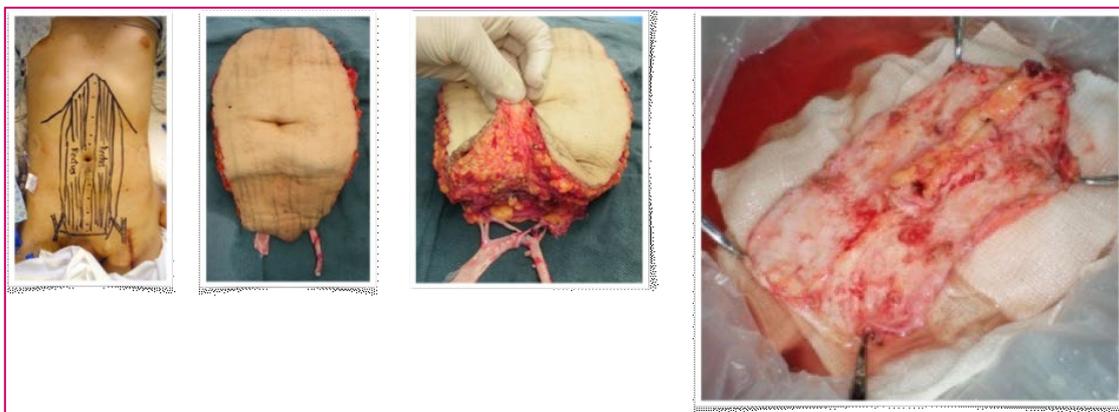


FIGURA 3. PROCESO DE ABLACION Y PREPARACION EN BANCO DE LA VAINA DEL MUSCULO RECTO ANTERIOR DEL ABDOMEN PARA SU IMPLANTE

En la serie de ablaciones multiorgánicas para TxI realizadas por la Unidad de Soporte Nutricional, Rehabilitación y Trasplante Intestinal del Hospital Universitario Fundación Favaloro, en el período 2006-2011, se pudo observar cómo, utilizando la técnica de ablación multiorgánica, se puede maximizar la utilización de órganos provenientes de un mismo donante con la división de pedículos vasculares para cada órgano, de manera segura y asegurando la viabilidad anatómica de cada uno de ellos (FIGURA 4).

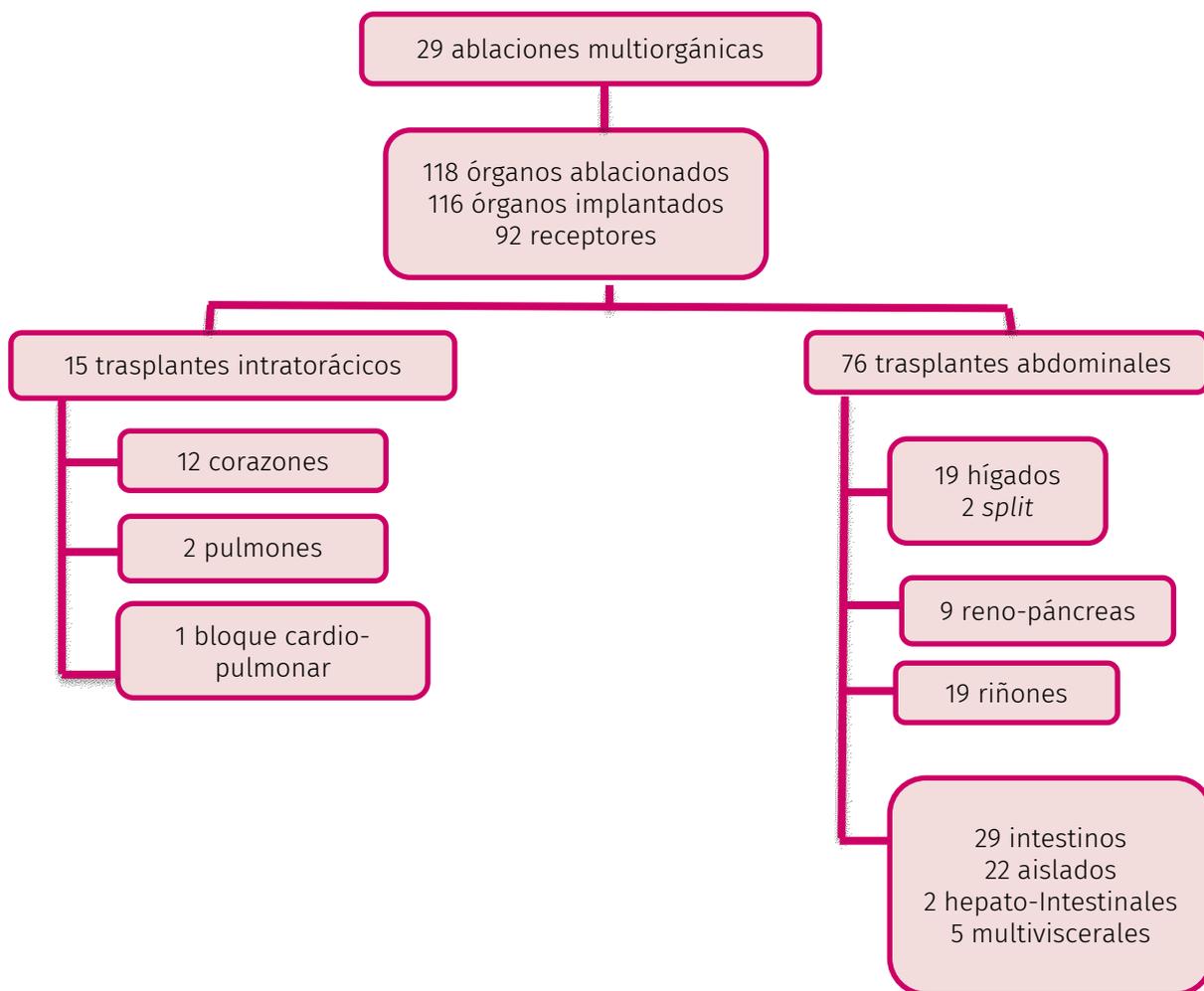


FIGURA 4. DIAGRAMA DE FLUJO QUE INDICA LA UTILIZACIÓN DE ÓRGANOS PROVENIENTES DE ABLACIONES MULTIORGÁNICAS

Donante vivo

En 1971, ALICAN y col. reportó el primer trasplante intestinal con donante vivo, un niño de 8 años, al que se trasplantó 90 cm de intestino delgado; en el postoperatorio sufrió una trombosis y debió ser reoperado y explantado al noveno día.

En el año 2012, la Universidad de Illinois, Chicago (EUA), presentó la mayor serie publicada hasta el momento, de 25 casos.

En 2014, la Universidad de Keio (Japón), presentó 4 casos con supervivencia: 98, 79, 24, y 4 meses. Se han reportado casos de diarrea postoperatoria, que

generalmente resolvió con tratamiento médico, en una o dos semanas postoperatorias.

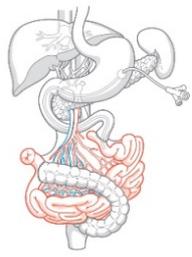
En 2019, Hibi y col. reporta 9 casos en Japón con una supervivencia a 5 años del 69 %.

En cuanto al trasplante hepatointestinal con donante vivo, hay publicados 6 casos, simultáneos o secuenciales, los donantes no sufrieron complicaciones.

Si bien en la última década han aumentado considerablemente el número de pacientes trasplantados de intestino con donante vivo, las indicaciones deben ser estandarizadas y existe, aún hoy, limitada información de registros para asegurar el seguimiento alejado de los donantes. Un ejemplo es el de la Sociedad Japonesa de Trasplante, que informó la restitución completa de la funcionalidad intestinal, salvo un caso con diarrea de corta duración.

Cirugía del receptor e implante

El trasplante de intestino consiste en la utilización del yeyuno-íleon como parte de un injerto único o como parte de un injerto multiorgánico; existen tres tipos de procedimientos básicos: *trasplante de intestino aislado (TIA)*; *trasplante combinado (TC) hepato-intestinal* y el *trasplante multivisceral (TMV)*, y subtipos de ellos dependiendo de los órganos a implantar (FIGURA 5).

Tipos Principales	I - Intestino	II - Hígado-Intestino	III - Multivisceral	
			Clásico	Modificado
				
	Intestino	Hígado+Intestino¹	Estómago+Duodeno+Páncreas+Intestino+Hígado	Estómago+Duodeno+Páncreas+Intestino
Subtipos (descriptivo) ²	- Intestino solo - En bloc con colon y/o páncreas	- En bloc con colon y/o riñón	- En bloc con colon y/o riñón - Con preservación del complejo pancreaticoduodenal y/o bazo nativo	

¹ La inclusión del complejo pancreaticoduodenal es opcional y la misma dependerá de la técnica quirúrgica utilizada,
² Opcional o con indicación médica.

FIGURA 5. CLASIFICACIÓN DE INJERTOS QUE INCLUYEN INTESTINO DELGADO

Modificado de ABU ELMAGD K

Trasplante de intestino aislado (TIA)

Este tipo de trasplante presenta dos variantes de acuerdo al territorio venoso donde drena la vena mesentérica superior del injerto: el *trasplante con drenaje venoso mesentérico* y el *trasplante con drenaje venoso sistémico* (FIGURA 6 y 7). En aquellos receptores que cuentan con dominio abdominal, como los pacientes portadores de pseudoobstrucción crónica intestinal, el implante se realiza sobre los vasos mesentéricos (arteria y la vena mesentérica superior) distal a la cabeza del páncreas. Una vez expuestos, se procede a realizar la anastomosis arterial, seguida de la anastomosis venosa, con una técnica similar a la utilizada en la anastomosis portal del trasplante hepático, es decir con «factor de crecimiento». Este procedimiento es el más fisiológico ya que conserva el pasaje hepático. Desafortunadamente, en el 80 % de los potenciales receptores, la presencia de síndrome de intestino corto hace imposible proceder con este tipo de implante. En estos casos, una vez completa la enterectomía del intestino insuficiente residual, se procede a exponer la arteria aorta y la vena cava infra-renal, donde se colocan injertos

de interposición libres (arteria y la vena ilíaca cadavérica del mismo donante) para luego sobre ellos implantar los vasos mesentéricos del injerto.

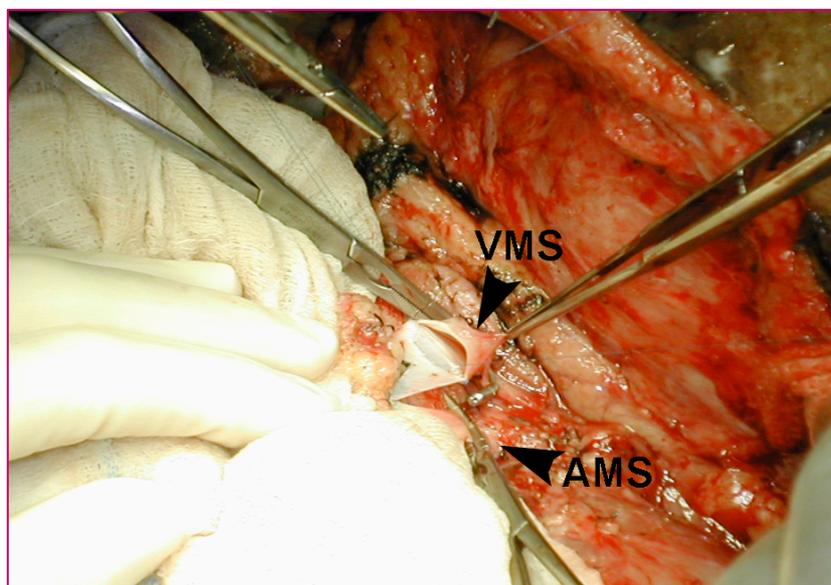


FIGURA 6. ANASTOMOSIS VASCULAR CON DRENAJE VENOSO MESENTÉRICO. VMS: VENA MESENTÉRICA SUPERIOR. AMS: ARTERIA MESENTÉRICA SUPERIOR

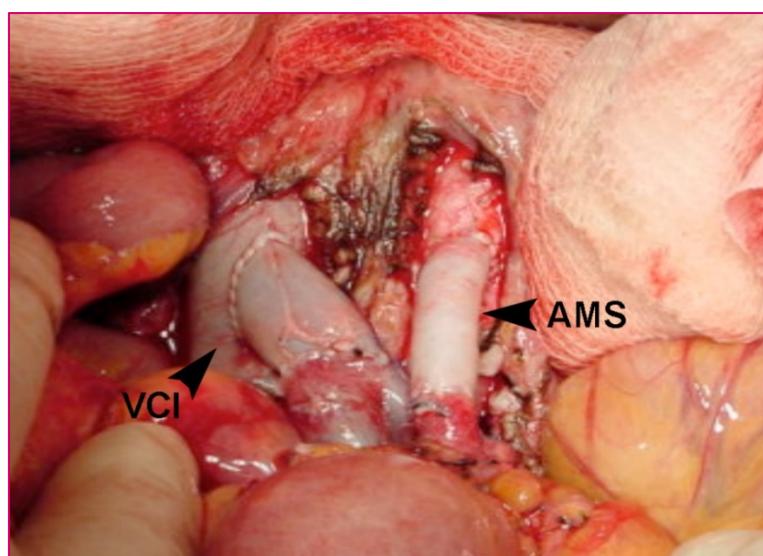


FIGURA 7. ANASTOMOSIS VASCULAR CON DRENAJE SISTÉMICO. VCI: VENA CAVA INFERIOR. AMS: ARTERIA MESENTÉRICA SUPERIOR

Finalizadas las anastomosis vasculares se procede a revascularizar el injerto drenando aproximadamente 150 cc de sangre o de 500-1000 ml de solución de Ringer lactato a través de la anastomosis venosa para devolver el

flujo intestinal al sistema vascular del receptor. El restablecimiento de la continuidad intestinal se inicia colocando un tubo de gastro-yeyunostomía para luego realizar la anastomosis proximal yeyuno-yeyunal, y finalmente realizar la reconstrucción distal mediante una anastomosis latero-terminal íleo-cólica (tipo Bishop-Coop), aproximadamente a 20 cm proximal al extremo del íleon, el cual se exteriorizará mediante una ileostomía terminal necesaria para el monitoreo del injerto con ileoscopías y biopsias de protocolo.

Trasplante combinado hepato-intestinal (TC)

El procedimiento combina la hepatectomía con preservación de la vena cava como se hace en el trasplante hepático y la enterectomía descrita para el TIA. Existen a su vez dos tipos de procedimiento: el trasplante en bloque o técnica de Omaha, y el trasplante combinado no compuesto. Cuando el procedimiento se hace en bloque, se debe agregar un paso extra que consiste en la confección de un *shunt* porto-cava término-lateral o término-terminal a la vena cava infrahepática del hígado del donante, para asegurar el drenaje venoso del estómago, el duodeno-páncreas y el bazo nativos (FIGURA 8). Esta técnica es preferentemente utilizada en pacientes pediátricos.

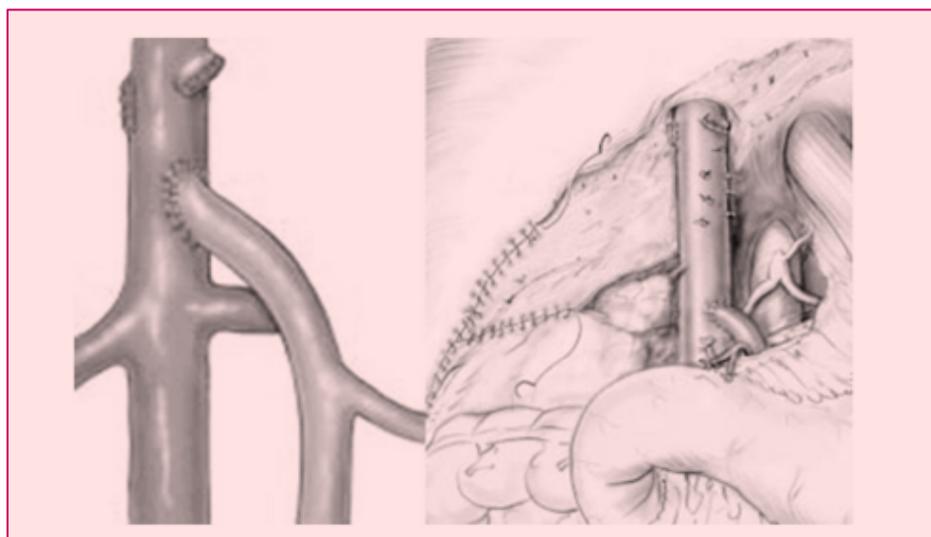


FIGURA 8. SHUNT PORTO-CAVA

En los pacientes adultos se prefiere realizar el trasplante en forma no compuesta, es decir: el hígado se implanta como si fuese un trasplante hepático clásico, no siendo necesario la confección del *shunt* porto-cava; y el injerto intestinal se implanta como un TIA. La ventaja de este procedimiento sobre el injerto compuesto es que optimiza la utilización de órganos de un mismo donante ya que el páncreas puede ser usado en otro receptor adulto. Además, para el receptor, ante la posible pérdida del injerto intestinal por rechazo, la enterectomía será simple y el paciente podrá ser re-trasplantado con un nuevo injerto aislado. Cuando esta situación se da en un injerto compuesto esta alternativa es menos viable, ya que la enterectomía disminuye significativamente el flujo hepático. La reconstrucción vascular arterial en la técnica de Omaha se realiza utilizando un injerto libre de interposición a la aorta infrarrenal con aorta del donante, el cual se anastomosa al injerto aórtico inmediatamente por debajo del nacimiento de la arteria mesentérica superior. El injerto hepático es suturado utilizando la vena cava del donante a la boca común de las tres venas suprahepáticas. La continuidad intestinal se establecerá en forma similar a la descrita en el trasplante aislado.

Trasplante multivisceral (TMV)

Esta denominación ha sido utilizada clásicamente para la variante de trasplante que incluye estómago-duodeno-páncreas-yeyuno-íleon e hígado en bloque. Este procedimiento es el llamado trasplante multivisceral clásico (ver **video XII 4: «Trasplante multivisceral clásico»**) para diferenciarlo de aquel en el que el hígado no es implantado, por lo que se lo ha denominado trasplante multivisceral modificado.

La diferencia con el trasplante combinado radica en que, durante la exenteración abdominal, se remueven también el estómago, el duodeno-páncreas y el bazo, por lo que no se debe realizar el *shunt* porto-cava para asegurar el drenaje venoso, siendo la técnica preferencial en los pacientes con trombosis porto-mesentérica difusa o portadores de tumores con compromiso del eje espleno-mesaráico.

El trasplante multivisceral clásico se realiza en bloque realizando una anastomosis venosa suprahepática-cava, implantándose un conducto arterial de la aorta del donante a la aorta infrarrenal del receptor. La continuidad intestinal se restablece proximalmente mediante la realización de una anastomosis esófago-gástrica, debiendo realizarse piloromiotomía y piloroplastia, además de la colocación del tubo de gastro-yeyunostomía a nivel proximal, y distalmente, de igual forma que en los procedimientos anteriores, se realiza una anastomosis íleo-colónica con ileostomía en chimenea. En el trasplante multivisceral modificado, para completar la resección del intestino proximal, se debe preservar la vascularización arterial del hígado y la vena porta, la cual es clampeada en forma transitoria.

El implante comienza con el implante del injerto aórtico como en la técnica clásica, pero en este caso el tracto venoso de salida lo constituye la vena porta, la cual es anastomosada a la porta del receptor con igual técnica a la utilizada en el trasplante hepático o mediante una anastomosis término-lateral. Luego de iniciada la reperusión se dejan drenar aproximadamente 150 a 200 cc de sangre o 500-1.000 ml de solución Ringer lactato a través de la vena porta para luego restituir el flujo transhepático.

Nuevas modificaciones se han realizado al procedimiento multivisceral incluyendo algunas que preservan el páncreas y el bazo o solo este último órgano. Por último, debido a que la principal etiología para el TxI es el síndrome de intestino corto, estos pacientes presentan pérdida de la cavidad abdominal, ocasionada por la falta de contenido abdominal y la retracción crónica de la pared abdominal, sumado a la fibrosis producida por las múltiples cirugías resectivas a las cuales estos pacientes fueron sometidos. Para solucionar este problema se desarrollaron distintas técnicas para cerrar el abdomen luego de implantar los órganos.

Entre estas técnicas encontramos la utilización de mallas sintéticas o biológicas, así como el uso de expansores de piel previo al trasplante; como alternativa se pueden utilizar tejidos provenientes del donante, como el trasplante de pared abdominal completa (microvascularizada) y el implante de

la vaina de los rectos anteriores del abdomen a modo de malla permitiendo incluso la re-laparotomía a través de ella, ya que no produce adherencias con los órganos abdominales. Recientemente, se describió el uso de la vaina de los rectos del abdomen vascularizada en conjunto con el injerto hepático a través del ligamento redondo.

Complicaciones post operatorias

Aproximadamente el 50 % de estos pacientes deben ser re-laparotomizados por distintas complicaciones. Las complicaciones quirúrgicas más frecuentes en este tipo de trasplante son:

- Ascitis quilosa
- Colecciones intra-abdominales
- Dehiscencia de anastomosis
- Evisceración y síndrome compartimental
- Hemorragia
- Obstrucción intestinal
- Perforación intestinal
- Relacionadas a la confección de la ostomía
- Trombosis vascular

La ascitis quilosa se presenta en el 2 % de los pacientes. Se define como la presencia de triglicéridos en el líquido abdominal con valores por encima de 218 mg/dl, secundario a trauma, interrupción o disrupción del sistema linfático y ha sido reportada como una complicación menor con una baja incidencia. Se presenta como un débito lechoso por el drenaje abdominal, con niveles elevados de triglicéridos. Se intenta evitar esta complicación mediante el cierre de las dos hojas peritoneales del mesenterio. El tratamiento se basa en la utilización de triglicéridos de cadena media en la dieta oral, los que se transportan por vía venosa y no linfática. El uso de octeotride subcutáneo debe también ser considerado y, si la ascitis quilosa no se resolviera, el

reinicio de nutrición parenteral con suspensión de la vía oral y/o enteral sería la indicación. La persistencia ante el fracaso de la nutrición parenteral obliga a la realización de una linfografía para evaluar el lugar de linforragia y planificar su resolución quirúrgica.

Las colecciones abdominales pueden ser asintomáticas y resolverse espontáneamente o por el contrario infectarse y actuar como foco séptico de origen intra-abdominal. La sepsis de origen intra-abdominal representa el 7 % de las infecciones en pacientes trasplantados. Las colecciones pueden originarse cuando la cavidad abdominal se contamina con contenido intestinal o cuando hay sobreinfección de hematomas o del líquido originado por la gran disección de la cavidad abdominal, o ser secundarias a una perforación intestinal, dehiscencia de anastomosis o fístulas como las biliares o pancreáticas. Como forma de disminuir esta última complicación, se ha propuesto en el trasplante combinado y multivisceral la preservación del bazo del injerto para evitar la lesión de la cola del páncreas.

La perforación intestinal puede producirse a lo largo de todo el tubo digestivo originándose en el intestino nativo durante la disección del receptor, o en el injerto durante la ablación, la cirugía de banco o su implante, situaciones que pueden pasar inadvertidas durante el tiempo quirúrgico. Estas complicaciones deberán sospecharse si se presentan cambios en las características de los drenajes abdominales, persistencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, shock presumiblemente séptico y signos peritoneales. La evisceración y el síndrome compartimental son dos complicaciones que están relacionadas con el cierre de la pared abdominal a tensión, constituyendo ambas emergencias quirúrgicas. El cierre de la cavidad abdominal representa un problema serio por dos causas:

- Falta de continente en aquellos pacientes que presentan intestino corto o ultracorto, donde la cavidad abdominal se reduce al espacio ocupado por las vísceras remanentes.
- Daño de la pared abdominal resultado de las múltiples intervenciones quirúrgicas a las que son sometidos este grupo de pacientes.

La evisceración expone vísceras al medio ambiente favoreciendo la aparición de fístulas entéricas, infección y posibilidad de pérdida del injerto, motivo por el cual es de vital importancia el examen de la herida quirúrgica.

El *síndrome compartimental* se manifiesta cuando el paciente presenta un abdomen tenso, inestabilidad hemodinámica, dificultad en la ventilación y oliguria, confirmándose el diagnóstico cuando la presión intra-abdominal es mayor a 20 mmHg. La principal forma de evitar estas complicaciones es la planificación previa para incluir en el trasplante, el implante de la pared abdominal o su aponeurosis para ampliar la cavidad abdominal y favorecer su cierre sin tensión.

La *hemorragia postoperatoria* es una complicación común a toda cirugía incluyendo el trasplante. Se presenta en el 23 % de los pacientes trasplantados. Las causas más frecuentes son: sangrado en la zona de disección del retroperitoneo y las anastomosis vasculares. La prolija hemostasia es fundamental durante la finalización del trasplante para minimizar la presencia de hemoperitoneo y la formación de hematomas. Ante la confirmación de sangrado postoperatorio se realizará exploración quirúrgica abdominal para hemostasia y evacuación de hematomas. La oclusión intestinal se presenta con distensión abdominal y dolor tipo cólico, ausencia o disminución del débito por la ostomía, aumento del débito por la gastro-yeyunostomía o sonda nasogástrica.

Las causas más frecuentes son:

- Vólvulo, que puede acompañarse de trastornos vasculares comprometiendo el injerto. Se puede prevenir realizando una pexia de mesenterio durante el implante.
- Eventraciones paraostomales o de la herida quirúrgica, sospechadas ante cuadro oclusivo que presente tumoración de asas atascadas.
- Hernias internas debido a falta de cierre de brechas.
- Adherencias y estenosis del orificio aponeurótico de la ostomía.

Los pacientes trasplantados con intestino aislado, combinado hepatointestinal y multivisceral presentan dos ostomías: una proximal, gastro-yeyunostomía, la cual cumple una función descompresiva y en los primeros días post-trasplante y para luego ser utilizada como vía de alimentación y rehabilitación del injerto; y una ostomía distal, ileostomía o colostomía (cuando se implanta colon derecho) que, según la técnica utilizada, pueden ser terminales o en asa.

La gastro-yeyunostomía puede presentar como complicaciones:

- Desprendimiento de la pared abdominal ocasionando volcado de contenido gastrointestinal a la cavidad abdominal.
- Isquemia de la pared abdominal y gástrica por excesiva insuflación del balón del tubo de gastrostomía y su tracción.
- Obstrucción de la evacuación gástrica (sobre todo en pacientes pediátricos) por insuflación excesiva o desplazamiento del balón del tubo de gastrostomía, evidenciándose un aumento del débito.
- Lesiones por decúbito y perforación intestinal debido a la permanencia prolongada del extremo yeyunal del tubo de gastro-yeyunostomía.

Las ostomías distales, habitualmente ileal o colónica, al igual que en otros pacientes ostomizados no trasplantados pueden presentar como complicaciones:

- Isquemia
- Hundimiento
- Sangrado
- Desprendimiento
- Filtración
- Absceso periostomal
- Estenosis

Es muy importante el examen frecuente y minucioso de la ostomía en el paciente trasplantado ya que nos proporciona información sobre la vitalidad del injerto. La *trombosis vascular* puede ser arterial o venosa, y su frecuencia es de aproximadamente 2,4 %; sin embargo, aunque su frecuencia es baja, es la principal causa técnica de pérdida del injerto. Con el fin de disminuir las trombosis vasculares se han propuesto diferentes técnicas según el tipo de injerto a implantar, utilizando injertos vasculares de interposición los cuales disminuirían las torsiones, acodamientos y tensión. Por la gravedad que representa esta complicación se debe tener una alta sospecha clínica en todo paciente que presente acidosis metabólica, cambios en la coloración y trofismo de la ostomía, pérdida de la señal en el doppler pulsado de la ostomía y confirmación mediante ecografía doppler color debiendo realizar exploración quirúrgica para valoración del intestino y posibilidad de realizar trombectomía con altas probabilidades de remoción del injerto.

Seguimiento del injerto y rechazo

El rechazo sigue siendo la primera causa de pérdida del injerto y la presencia de rechazo subclínico ha llevado a todos los programas a instituir la utilización de la visión endoscópica y la biopsia ileal dirigida por endoscopia como los métodos de elección para el diagnóstico precoz de disfunción del injerto ya sea por rechazo, o por intercurencia viral o tumoral. La magnificación endoscópica nos brinda una nueva herramienta en el seguimiento de estos pacientes, pero a pesar de los resultados alentadores los datos hasta el presente nos indican que la imagen endoscópica y la clínica siguen siendo orientadoras, pero las decisiones terapéuticas sólo pueden basarse en la anatomía patológica.

Debemos agregar que no existe aún un marcador serológico de disfunción del injerto intestinal como la creatinina en el caso del trasplante renal o el hepatograma en el caso del trasplante hepático. La frecuencia de las biopsias de protocolo varía de acuerdo al programa. A estas muestras se deben agregar todas aquellas que se deban realizar por la presencia de signos clínicos, como

pueden ser la aparición de diarrea, fiebre, dolor abdominal, o cambios en la coloración del ostoma.

La presencia de clínica con hallazgos negativos en el íleon obliga a realizar endoscopía y biopsias del yeyuno y del duodeno nativo, ya que hasta en un 20 % de los casos se puede observar rechazo yeyunal. La existencia de apoptosis a nivel del duodeno nativo o el colon serán orientativas de patología viral. Debido a que el rechazo intestinal puede aparecer en cualquier momento post-trasplante es recomendable que el paciente siempre esté relacionado con el centro de trasplante.

Drogas inmunosupresoras

Las drogas inmunosupresoras se dividen en grupos de acuerdo a su mecanismo de acción (TABLA 1); el objetivo es inhibir en distintos sitios de acción la respuesta inmunológica responsable del rechazo del órgano. A continuación se describen las diferentes drogas, su mecanismo de acción y sus principales efectos adversos. El esquema de inmunosupresión para el trasplante de intestino se realiza en dos etapas: *inducción* (durante el trasplante) e *inmunosupresión primaria o de mantenimiento* (post-trasplante). En cada una de estas etapas se utilizan drogas específicas.

INMUNOSUPRESORES: MECANISMO DE ACCIÓN	
Fase G-0 Inhibición de función monocito-macrófago (CPA, CMH-RCT/CD3, IL-1, IL-6)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Corticoesteroides ■ Anticuerpos policlonales anti-timocitos (Timoglobulina)
Fase G-1 Síntesis de citoquinas Transducción de la señal IL2-IL2R	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anti-IL-2R monoclonales (Basiliximab) ■ Tacrolimus (FK 506) ■ Sirolimus
Fase S Síntesis de ADN	<ul style="list-style-type: none"> ■ Micofenolato

INMUNOSUPRESORES: MECANISMO DE ACCIÓN	
Proliferación de células T	

TABLA 1. DROGAS INMUNOSUPRESORAS Y MECANISMO DE ACCIÓN

Modificado de DE VICENTE E y LOINAZ EC

En la inducción se utilizan dos drogas: un corticoesteroide (metil prednisolona) además de una inmunoglobulina anti-timocitos (timoglobulina) o una inmunoglobulina anti-receptor de IL-2 (basiliximab) dependiendo del riesgo inmunológico del paciente. Para pacientes con alto riesgo inmunológico (prueba de *cross-match* positiva, trasplante multivisceral o retrasplante) se utiliza timoglobulina, mientras que para los pacientes con bajo riesgo inmunológico se utiliza basiliximab. La inmunosupresión primaria se inicia en el postoperatorio inmediato. Habitualmente se utiliza una terapia triple que consiste en: un corticoesteroide (metil prednisolona y luego prednisona) + un anticalcineurínico (tacrolimus) + micofenolato o sirolimus. El tratamiento del rechazo celular se realizará con corticoesteroides (metil prednisolona), y en el caso de los rechazos cortico-resistentes o severos se utilizará timoglobulina. Para el tratamiento del rechazo humoral, además se utilizará gammaglobulina humana hiperinmune y/o plasmaféresis.

Situación actual del trasplante intestinal

El Registro Internacional de Trasplante Intestinal permite acceder a la información voluntariamente reportada por la mayoría de los centros del mundo involucrados en esta especialidad. Este reporte se actualiza cada dos años y los resultados son presentados durante el congreso mundial de la Asociación de Trasplante Intestinal (*Intestinal Transplant Association*). El último reporte fue presentado en el 2019. Entre enero de 1985 y junio de 2019 se reportaron **4.103 trasplantes de intestino**, en 97 centros de todo el mundo. Actualmente se cuenta con 46 centros activos.

El total de trasplantes se dividen en: 1.842 intestino aislado; 1.251 hepato-intestinal; 810 multivisceral, 200 multivisceral modificado y 134 retrasplantes (TABLA 2).

REGISTRO DE TRASPLANTE INTESTINAL 1985-2019	
Número total de trasplantes	4.103
Intestino aislado	1.842
Hepato-intestinal	1.251
Multivisceral	810
Multivisceral modificado	200
Retrasplantes	134

TABLA 2 .REGISTRO DE TRASPLANTE INTESTINAL

Modificado de VENICK R

El 52,9 % de los trasplantandos son varones y a la fecha del reporte 2060 pacientes se encontraban vivos, con una supervivencia del 50 %.

En lo que corresponde a la población pediátrica (menores de 18 años), entre enero de 1985 y junio de 2019 se realizaron 2.096 trasplantes de Intestino. De ellos, 973 fueron hepato-intestinal, 728 intestino aislado, 348 multivisceral y 47 multivisceral modificado. Con 972 pacientes vivos a la fecha, la supervivencia es del 46 %.

Si se analiza la situación de Latinoamérica, actualmente hay 10 centros registrados (1 en México, 3 en Colombia, 2 en Brasil, 1 en Chile, 1 en Costa Rica y 2 en Argentina).

Hasta mayo de 2017 se realizaron un total de 112 trasplantes intestinales en Latinoamérica, 89 de intestino aislado, 5 hepato-intestinal, 14 multivisceral y 3 multivisceral modificado. De ellos, 56 (50 %) fueron realizados en Argentina (GRÁFICO 1).

En la Argentina se encuentran actualmente dos programas activos, el del Hospital Italiano de Buenos Aires y el del Hospital Universitario Fundación Favaloro. A marzo de 2021, se realizaron entre los dos centros 64 trasplantes intestinales, 51 en Fundación Favaloro y 13 en el Hospital Italiano.

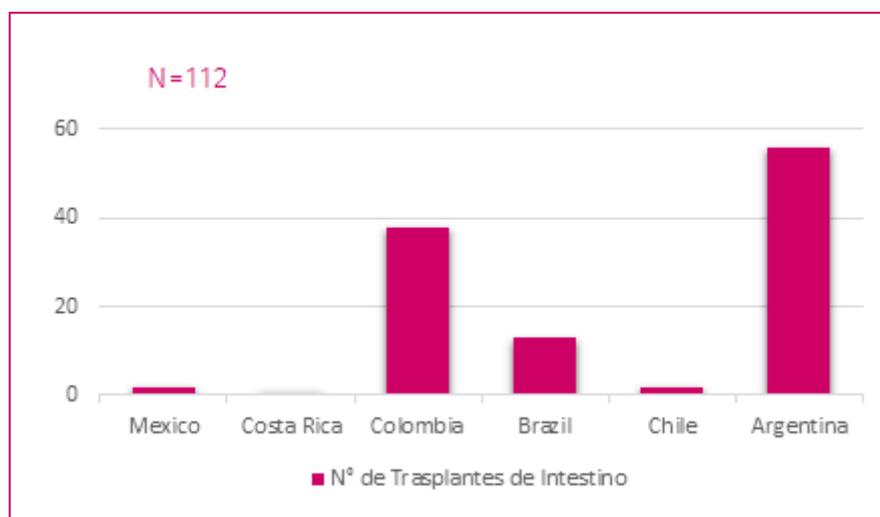


GRÁFICO 1. DISTRIBUCIÓN DE TRASPLANTES DE INTESTINO EN AMERICA LATINA AL 2017

Nuestra experiencia

En la Unidad de Soporte Nutricional y Rehabilitación Intestinal del Hospital Universitario Fundación Favaloro, entre enero de 2006 y octubre de 2020, se evaluaron 444 pacientes con falla intestinal, de ellos, 347 presentaron falla intestinal tipo III.

La serie de adultos contempla 239 pacientes con un promedio de edad de 49 años (± 16), siendo el 51 % mujeres.

A 108 (45 %) pacientes se les realizó cirugías de reconstrucción autóloga del tracto gastrointestinal (CRATGI), logrando la suficiencia intestinal en 69 pacientes (63,8 %).

De aquellos en los que se realizó CRATGI y no lograron rehabilitar, 17 pacientes fueron sometidos a tratamiento con *glucagon-like peptide-2* (GLP 2), de ellos, 10 rehabilitaron (25,6 %). El total de pacientes rehabilitados con tratamiento quirúrgico y médico fueron 79 (73,1 %).

A 17 (15,7 %) pacientes se les indicó y realizó trasplante de intestino, 10 (59 %) de ellos sostienen la suficiencia intestinal a largo plazo.

A su vez, se analizaron 108 pacientes pediátricos, presentaron una media de edad de 11 meses (± 28), y el 60 % fueron varones.

Se realizaron 9 CRATGI y 6 *serial transverse enteroplasty* (STEP). De los 15 (14 %) pacientes pediátricos sometidos a tratamiento quirúrgico, 5 (33,3 %) lograron la rehabilitación intestinal. De los 10 pacientes que no lograron suficiencia intestinal postoperatoria, 6 fueron sometidos a tratamiento con GLP 2. De ellos, el 50 % logró rehabilitar. Se rehabilitaron con ambos tratamientos el 53,3 %.

A 28 pacientes pediátricos se les realizó trasplante de intestino y 18 (64 %) de ellos sostienen la suficiencia intestinal a largo plazo.

Agradecimientos: A los Dres. **LUIS MOULIN** y **JUAN PADÍN** por el trabajo realizado en la edición de los videos correspondientes al capítulo.

Referencias bibliográficas

- ABU-ELMAGD KM, FUNG J, BUENO J, MARTIN D, MADARIAGA JR, MAZARIEGOS G, BOND G, MOLMENTI E, CORRY RJ, STARZL TE, REYES J. Logistics and technique for procurement of intestinal, pancreatic, and hepatic grafts from the same donor. *Ann Surg.* 2000;232(5):680-687. doi:10.1097%2F00000658-200011000-00010
- ABU-ELMAGD KM, MAZARIEGOS G, *et al.* Five Hundred Intestinal and Multivisceral Transplantations at a Single Center. *Ann Surg.* 2009;250:567-581. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b67725
- ABU-ELMAGD KM. Intestinal transplantation: Indications and patients selection. In: Langnas A, Goulet O, Quigley M, Tappenden K. *Intestinal Failure, Diagnosis, Management and Transplantation.* 1st edition. Blackwell Publishing; 2008, cap. 27, pp. 245-253.
- ABU-ELMAGD KM. The Small Bowel Contained Allografts: Existing and Proposed Nomenclature. *Am J Transplant.* 2011;11:184-185. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03354.x

- ABU-ELMAGD KM. Preservation of the native spleen, duodenum, and pancreas in patients with multivisceral transplantation: nomenclature, dispute of origin, and proof of premise. *Transplantation*. 2007;84(9):1208-1209. doi:10.1097/01.tp.0000287242.61220.4a
- ABU-ELMAGD KM, COSTA G, BOND GJ, WU T, MURASE N, ZEEVI A, SIMMONS R, SOLTYS K, SINDHI R, STEIN W, DEMETRIS A, MAZARIEGOS G. Evolution of the immunosuppressive strategies for the intestinal and multivisceral recipients with special reference to allograft immunity and achievement of partial tolerance. *Transpl Int*. 2009;22(1):96-109. doi:10.1111/j.1432-2277.2008.00785.x
- ABU-ELMAGD KM, ARMANYOUS SR, FUJIKI M, PAREKH NR, OSMAN M, SCALISH M, NEWHOUSE E, FOUDA Y, LENNON E, SHATNAWEI A, KIRBY D, STEIGER E, KHANNA A, RADHAKRISHNAN K, QUINTINI C, HASHIMOTO K, BARNES J, COSTA G. Management of five hundred patients with gut failure at a single center: surgical innovation versus transplantation with a novel predictive model. *Ann Surg*. 2019;270(4):656-674. doi:10.1097/SLA.0000000000003523
- ABU-ELMAGD KM. Intestinal transplantation for short bowel syndrome and gastrointestinal failure: Current consensus, rewarding outcomes, and practical guidelines. *Gastroenterology*. 2006;130(2 Suppl 1):S132-S137. doi:10.1053/j.gastro.2005.09.069
- ALICAN F, HARDY JD, CAYIRLI M, VARNER JE, MOYNIHAN PC, TURNER MD, ANAS P. Intestinal transplantation: laboratory experience and report of a clinical case. *Am J Surg*. 1971;121(2):150-159. doi:10.1016/0002-9610(71)90092-4
- BAILEY J, SHAPIRO M. Abdominal compartment syndrome. *Crit Care*. 2000;4:23-29. doi:10.1186/cc646
- BEATH S, PIRONI L, GOBE S. Collaborative strategies to reduce mortality and morbidity in patients with chronic intestinal failure including those who are referred for small bowel transplantation. *Transplantation*. 2008;85(10):1378-1384. doi:10.1097/TP.0b013e31816dd513
- BHARADWAJ S, TANDON P, GOHEL TD, et al. Current status of intestinal and multivisceral transplantation. *Gastroenterol Report*. 2017;5(1):20-28. doi:10.1093/gastro/gow045
- BOND G, REYES J, MAZARIEGOS G, WU T, SCHAEFER N, DEMETRIS J, FUNG JJ, STARZL TE, ABU-ELMAGD K. The impact of positive T-cell lymphocytotoxic crossmatch on intestinal allograft rejection and survival. *Transplant Proc*. 2000;32:1197-1198. doi:10.1016/s0041-1345(00)01181-7
- BUENO J, ABU-ELMAGD K, MAZARIEGOS G, et al. Composite liver-small bowel allografts with preservation of donor duodenum and hepatic biliary system in children. *J Pediatr Surg*. 2000;35:291-296. doi:10.1016/s0022-3468(00)90027-7

- CARLSEN BT. Incidence and Management of Abdominal Wall Defects after Intestinal and Multivisceral Transplantation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2007;119:1247-1255. doi:10.1097/01.prs.0000254401.33682.e9
- CAVICCHI M, BEAU P, CRENN P, DEGOTT C, MESSING B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med*. 2000;132(7):525-532. doi:10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00003
- CRUZ RJ JR, COSTA G, BOND G, SOLTYS K, STEIN WC, WU G, MARTIN L, KORITSKY D, MCMICHAEL J, SINDHI R, MAZARIEGOS G, ABU-ELMAGD KM. Modified "liver-sparing" multivisceral transplant with preserved native spleen, pancreas, and duodenum: technique and long-term outcome. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(11):1709-1721. doi:10.1007/s11605-010-1317-5
- DE VICENTE E, LOINAZ C. *El trasplante hepático en el nuevo milenio*. Sao Paulo, Río de Janeiro, Belo Horizonte: Editora Atheneu; 2006.
- FARINELLI PA, RUBIO JS, PADIN JM, RUMBO C, SOLAR H, RAMISCH D, GONDOLESI GE. Use of Nonvascularized Abdominal Rectus Fascia After Liver, Small Bowel, and Multiorgan Transplantation: Long-Term Follow-up of a Single-Center Series. *Transplant Proc*. 2017;49(8):1810-1814. doi:10.1016/j.transproceed.2017.05.012
- FISHBEIN TM, FLORMAN S, GONDOLESI GE, DECKER R. Noncomposite simultaneous liver and intestinal transplantation. *Transplantation*. 2003;75(4):564-565. doi:10.1097/01.TP.0000045711.68765.84
- FISHBEIN TM, GONDOLESI GE, KAUFMAN S. Intestinal Transplantation for Gut Failure. *Gastroenterology*. 2003;124(6):1615-1628. doi:10.1016/S0016-5085(03)00375-5
- FISHBEIN TM, KAUFMAN SS, FLORMAN SS, GONDOLESI GE, SCHIANO T, KIM-SCHLUGER L, MAGID M, HARPAZ N, TSCHERNIA A, LEIBOWITZ A, LELEIKO NS. Isolated Intestinal Transplantation: Proof of clinical efficacy. *Transplantation*. 2003;76(4):636-640. doi:10.1097/01.TP.0000083042.03188.6C
- GANGEMI A, TZVETANOV IG, BEATTY E, OBERHOLZER J, TESTA G, SANKARY HN, KAPLAN B, BENEDETTI E. Lessons learned in pediatric small bowel and liver transplantation from living-related donors. *Transplantation*. 2009;87(7):1027-1030. doi:10.1097/TP.0b013e31819cc3bf
- GONDOLESI GE, BLONDEAU B, MAURETTE R, HOPPENHAUER L, RODRIGUEZ-LAIZ G, SCHIANO T, BOROS P, BROMBERG J, AKALIN E, SAUTER B. Pretransplant immunomodulation of highly sensitized small bowel transplant candidates with intravenous immune globulin. *Transplantation*. 2006;81:1743-1746. doi:10.1097/01.tp.0000226078.94635.76

- GONDOLESI GE, DOEYO M, ECHEVARRIA LIC C, LOBOS F, RUBIO S, RUMBO C, RAMISCH D, CRIVELLI A, SCHELOTTO PB, SOLAR H. Results of Surgical and Medical Rehabilitation for Adult Patients With Type III Intestinal Failure in a Comprehensive Unit Today: Building a New Model to Predict Parenteral Nutrition Independency. *J Parent Enteral Nutr.* 2020;44(4):703-713. doi:10.1002/jpen.1686
- GONDOLESI GE, FAUDA M. Technical refinements in small bowel transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008;13(3):259-265. doi:10.1097/MOT.0b013e3283007ce4
- GONDOLESI GE, PATTIN F, NIKKOUPUR H. Management of intestinal failure in middle-income countries, for children and adults. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018;23(2):212-218. doi:10.1097/MOT.0000000000000512
- GONDOLESI GE, RODRIGUEZ DAVALOS M, SOLTYS K, FLORMAN S, KAUFMAN S, FISHBEIN TM. End-to-end portocaval shunt for venous drainage of the native foregut in combined liver-intestinal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2006;10(1):98-100. doi:10.1111/j.1399-3046.2005.00410.x
- GONDOLESI GE, RODRIGUEZ LAIZ G, GONZALEZ CAMPAÑA A, et al. Use of the anterior rectus sheath as a nonvascularized allograft for abdominal wall closure in intestinal/multivisceral transplant recipients. Report of 2 cases. Abstract #7. Xth Small Bowel Transplant Symposium. 2007.
- GONDOLESI GE, RUMBO C, FERNANDEZ A, MAURIÑO E, RUF A. Intestinal transplant. Review and description of its evolution in Latin America. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2009;39(1):63-80.
- GONDOLESI GE, SELVAGGI G, TZAKIS A, RODRÍGUEZ LAIZ G, GONZÁLEZ CAMPAÑA A, FAUDA M, ANGELIS M, LEVI D, NISHIDA S, IYER K, SAUTER B, PODESTA L, KATO T. Use of the abdominal rectus fascia as a nonvascularized allograft for abdominal wall closure after liver, intestinal, and multivisceral transplantation. *Transplantation.* 2009;87(12):1884-1888. doi:10.1097/TP.0b013e3181a7697a.
- GRANT WJ. Surgical Complications of Intestinal Transplantation. In: Langnas A, Goulet O, Quigley E, Tappenden K. *Intestinal Failure Diagnosis, Management and Transplantation.* 1st edition. Blackwell Publishing; 2008.
- GUPTA L, HAGHIGHI K, et al. Surgical complications after intestinal transplantation in infants and children—UK experience. *J Pediatr Surg.* 2010;45(7):1473-1478. doi:10.1016/j.jpedsurg.2009.08.026
- HIBI T, CHEN Y, KIM JI, LEE MD, MATSUURA T, UENO T. Current status of intestinal transplantation in East Asia. *Curr Opin Organ Transplant.* 2020;25(2):165-168. doi:10.1097/MOT.0000000000000750

- JI G, CHU D, WANG W, DONG G. The safety of donor in living donor small bowel transplantation-an analysis of four cases. *Clin Transplant*. 2009;23(5):761-764. doi:10.1111/j.1399-0012.2009.01072.x
- KATO T, SELVAGGI G, GAYNOR JJ, TAKAHASHI H, NISHIDA S, MOON J, LEVI D, SMITH L, HERNANDEZ E, RUIZ P, TZAKIS A. Inclusion of donor colon and ileocecal valve in intestinal transplantation. *Transplantation*. 2008;86:293-297. doi:10.1097/TP.0b013e31817ef01c
- KATO T, TZAKIS AG, SELVAGGI G, et al. Intestinal and multivisceral transplantation in children. *Ann Surg*. 2006;243(6):756-764. doi:10.1097/01.sla.0000219696.11261.13
- KAUFMAN SS, AVITZUR Y, BEATH SV, CEULEMANS LJ, GONDOLESI GE, MAZARIEGOS GV, PIRONI L. New Insights Into the Indications for Intestinal Transplantation: Consensus in the year 2019. *Transplantation*. 2020;104(5):937-946. doi:10.1097/TP.0000000000003065
- KAUFMAN SS. Small bowel transplantation: selection criteria, operative techniques, advances in specific immunosuppression, prognosis. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13:425-428. doi:10.1097/00008480-200110000-00007
- KIM HS, YOO YS, LEE MD, KIM JI. Experiences of Living Donors for Small Bowel Transplantation. *Transplant Proc*. 2017;49(5):1138-1141. doi:10.1016/j.transproceed.2017.03.044
- LEVI DM, TZAKIS AG, KATO T, MADARIAGA J, MITTAL NK, NERY J, NISHIDA S, RUIZ P. Transplantation of the abdominal wall. *Lancet*. 2003;361:2173-2176. doi:10.1016/S0140-6736(03)13769-5
- MALBRAIN ML, CHEATHAM M, KIRKPATRICK A, et al. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med*. 2006;32:1722-1732. doi:10.1007/s00134-006-0349-5
- MARTIN D, EZZELARAB M, BOND G, REYES J, MAZARIEGOS G, ABU-ELMAGD K. Patient profile and candidacy for intestinal transplantation at the University of Pittsburgh. *Transplant Proc*. 2002;34(5):1897-1898. doi:10.1016/s0041-1345(02)03114-7
- MATSUMOTO CS, FISHBEIN TM. Modified multivisceral transplantation with splenopancreatic preservation. *Transplantation*. 2007;83(2):234-236. doi:10.1097/01.tp.0000248885.76183.1b
- MESSING B, CRENN P, BEAU P, BOUTRON-RUAULT MC, RAMBAUD JC, MATUCHANSKY C. Long term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1999;117(5):1043-1050. doi:10.1016/s0016-5085(99)70388-4
- MILLA P. Intestinal failure in children. In: Nightingale J. *Intestinal Failure*. Ed. Greenwich Medical Media; 2001, pp. 109-122.
- MIMS T, FISHBEIN T, FIERMAN D. Management of small bowel transplant with complicated central venous accesses in a patient with asymptomatic superior and inferior vena

cava obstruction. *Transplantation Proc.* 2004;36(2):388-391.
doi:10.1016/j.transproceed.2003.12.005

OASIS, Home Nutritional Support Patient Registry. Annual Report, 1989 Data. The Oley Foundation, Albany, New York, and Aspen, Silver Spring, Md.

PIRONI L, ARENDS J, BAXTER J, BOZZETTI F, PELAEZ RB, CUERDA C, FORBES A, GABE S, GILLANDERS L, HOLST M, JEPPESEN PB, JOLY F, KELLY D, KLEK S, IRTUN Ø, OLDE DAMINK SW, PANISIC M, RASMUSSEN HH, STAUN M, SZCZEPANEK K, VAN GOSSUM A, WANTEN G, SCHNEIDER SM, SHAFFER J, HOME ARTIFICIAL NUTRITION & CHRONIC INTESTINAL FAILURE, ACUTE INTESTINAL FAILURE SPECIAL INTEREST GROUPS OF ESPEN. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2015;34(2):171-80. doi:10.1016/j.clnu.2014.08.017

PIRONI L, KONRAD D, BRANDT C, JOLY F, WANTEN G, AGOSTINI F, CHAMBRIER C, AIMASSO U, ZERASCHI S, KELLY D, SZCZEPANEK K, JUKES A, DI CARO S, THEILLA M, KUNECKI M, DANIELS J, SERLIE M, Poulle F, WU J, COOPER SC, RASMUSSEN HH, COMPHER C, SEGUY D, CRIVELLI A, PAGANO MC, HUGHES SJ, GUGLIELMI FW, KOZJEK NR, SCHNEIDER SM, GILLANDERS L, ELLEGARD L, THIBAUT R, MATRAS P, ZMARZLY A, MATYSIAK K, VAN GOSSUM A, FORBES A, WYER N, TAUS M, VIRGILI NM, O'CALLAGHAN M, CHAPMAN B, OSLAND E, CUERDA C, SAHIN P, JONES L, LEE ADW, BERTASI V, ORLANDONI P, IZBEKI F, SPAGGIARI C, DIEZ MB, DOITCHINOVA-SIMEONOVA M, GARDE C, SERRALDE-ZUÑIGA AE, OLVEIRA G, KRZNNARIC Z, CZAKO L, KEKSTAS G, SANRZ-PARIS A, JAUREGUI EP, MURILLO AZ, SCHAFFER E, ARENDS J, SUAREZ-LLANOS JP, SHAFFER J, LAL S. Clinical classification of adult patients with chronic intestinal failure due to benign disease: An international multicenter cross-sectional survey. *Clin Nutr.* 2018;37(2):728-738. doi:10.1016/j.clnu.2017.04.013.

RAMISCH D, RUMBO C, ECHEVARRIA C, MOULIN L, NIVEYRO S, ORCE G, CRIVELLI A, MARTINEZ MI, CHAVEZ L, PAEZ MA, TRENTADUE J, KLEIN F, FERNÁNDEZ A, SOLAR H, GONDOLESI GE. Long-Term Outcomes of Intestinal and Multivisceral Transplantation at a Single Center in Argentina. *Transplant Proc.* 2016;48(2):457-62. doi:10.1016/j.transproceed.2015.12.066

RAVINDRA KV, MARTIN AE, VIKRAMAN DS, BRENNAN TV, COLLINS BH, REGE AS, HOLLENBECK ST, CHINAPPANAGAPPA L, EAGER K, COUSINO D, SUDAN DL. Use of vascularized posterior rectus sheath allograft in pediatric multivisceral transplantation-report of two cases. *Am J Transplant.* 2012;12(8):2242-2246. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04088.x.

REYES J, BUENO J, KOCOSHS S, et al. Current status of intestinal transplantation in children. *J Pediatr Surg.* 1998;33(2):243-254.

RICHARDS CT, CRAWLEY LV, MAGNUS D. Use of neurodevelopmental delay in pediatric solid organ transplant listing decisions: Inconsistencies in standards across major pediatric transplant centers. *Pediatr Transplantation.* 2009;13(7):843-50. doi:10.1111/j.1399-3046.2008.01072.x

- SOLAR H, DOEYO M, ORTEGA M, DE BARRIO S, OLANO E, MOREIRA E, BUCUNGA M, MANZUR A, CRIVELLI A, GONDOLESÍ GE. Postsurgical Intestinal Rehabilitation Using Semisynthetic Glucagon-Like Peptide-2 Analogue (s GLP-2) at a Referral Center: Can Patients Achieve Parenteral Nutrition and s GLP-2 Independency? *J Parenter Enteral Nutr.* 2020. doi:10.1002/jpen.1983
- SUDAN DL, IYER KR, DEROOVER A, CHINNAKOTLA S, FOX IJ JR, SHAW BW JR, LANGNAS AN. A new technique for combined liver/small intestinal transplantation. *Transplantation.* 2001;72(11):1846-1848. doi:10.1097/00007890-200112150-00025
- TESTA G, HOLTERMAN M, JOHN E, KECSKES S, ABCARIAN H, BENEDETTI E. Combined living donor liver/small bowel transplantation. *Transplantation.* 2005;79(10):1401-1404. doi:10.1097/01.tp.0000157280.75015.14
- TZAKIS AG, KATO T, et al. 100 Multivisceral Transplants at a Single Center. *Ann Surg.* 2005;242(4):480-490. doi:10.1097/01.sla.0000183347.61361.7a
- VENICK R, International Intestinal Transplant Registry. Intestinal Rehabilitation and Transplant Association. 2019 Report.
- VIANNA RM, MANGUS RS, TECTOR AJ. Current status of small bowel and multivisceral transplantation. *Adv Surg.* 2008;42:129-150. doi:10.1016/j.yasu.2008.03.008
- WESEMAN R. Review of Incidence and Management of Chylous Ascites After Small Bowel Transplantation. *Nutr Clin Pract.* 2007;22(5):482-484. doi:10.1177/0115426507022005482

Cirugía del trasplante de duodeno-páncreas

DRES. SUNG HO HYON Y PABLO HUESPE

Introducción

El trasplante de páncreas es un procedimiento clínicamente establecido y está considerado actualmente como el tratamiento más efectivo para recuperar la regulación fisiológica de la glucemia a largo plazo en pacientes con diabetes tipo 1, y en casos seleccionados de diabetes tipo 2. Al aportar células betapancreáticas, restablece la producción endógena de insulina, disminuye el riesgo de hipoglucemia, mejora la calidad de vida y estabiliza, e incluso logra revertir, las complicaciones crónicas de la diabetes.^[1]

Diferentes registros de supervivencia han mostrado que la supervivencia a 5 años de un paciente con diabetes en diálisis es menor que el 50 %, mientras que si se trasplanta de páncreas y riñón, esa supervivencia se ubica alrededor del 90 % en el mismo periodo.

Indicaciones de trasplante de páncreas vascularizado y modalidades

La principal indicación de trasplante de páncreas es la diabetes mellitus tipo 1, o insulino dependiente (DMT1).^[2] También puede utilizarse en la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Actualmente, cerca de un 15 % de todos los pacientes trasplantados de páncreas pertenecen a este segundo grupo.^[3]

Las modalidades de trasplante de páncreas son:

- *Trasplante simultáneo de páncreas y riñón*: es el procedimiento más frecuentemente realizado. Tiene indicación en pacientes con diabetes insulino dependiente (o insulino-requiriente) e insuficiencia renal (filtrado glomerular $< 50-60$ mL/min/1,73 m²).
- *Trasplante de páncreas después de riñón*: corresponde a los mismos pacientes del grupo previo, pero que han sido trasplantados primero de riñón (por ejemplo, de un donante vivo relacionado). En estos casos, el trasplante de páncreas se realiza en un segundo tiempo.
- *Trasplante de páncreas solitario*: tiene indicación en pacientes con diabetes insulino dependiente (o insulino-requiriente), sin nefropatía (filtrado glomerular 80-100 mL/min/1,73 m²). En estos casos, solo se trasplanta el páncreas, ya que la función renal está conservada. Pueden ser candidatos a modalidad de trasplante los pacientes que tienen mal manejo con la insulina exógena (inestabilidad metabólica, intolerancia física o psicológica, etc.).

En pacientes con diabetes tipo 2, es sabido que el principal problema no es la producción de insulina, sino la resistencia periférica. Más aún, muchos pacientes con esta enfermedad presentan una producción exagerada de insulina, por lo que un trasplante pancreático podría aportar un escaso o nulo beneficio. Sin embargo, durante la evolución de la enfermedad, los pacientes con DMT2 pueden requerir aporte exógeno de insulina. Si a esta situación se suma un deterioro de la función renal, estos pacientes también pueden ser candidatos a trasplante simultáneo de páncreas y riñón. Algunos criterios adicionales para considerar el trasplante pancreático en la DMT2 son:

- Edad menor a 60 años
- Índice de masa corporal $< 30-32$ kg/m²
- Péptido-C < 2 ng/mL
- Requerimiento o dependencia de insulina

- Insuficiencia renal crónica (diálisis o *clearance* de creatinina < 20 mL/min)
- Bajo riesgo cardiovascular
- Al menos 5 años desde el diagnóstico de diabetes

El páncreas puede trasplantarse:

- a. como *órgano entero*, es decir, vascularizado y
- b. como *islotas de Langerhans*. Para este fin, los islotes se obtienen por un proceso de laboratorio que consiste en la digestión química del tejido acinar del páncreas con una enzima llamada colagenasa. Luego de la digestión se realiza un nuevo proceso llamado purificación, para obtener una suspensión de islotes «puros» (libres de detritus, acinos y células ductales). Finalmente, el trasplante consiste en la infusión de la suspensión de islotes en diferentes sitios del organismo. El más utilizado es la vena porta intrahepática.

El trasplante de páncreas

Cuando hablamos de trasplante de páncreas, nos referimos al trasplante de páncreas completo, en conjunto con el segmento de duodeno adosado a la cabeza del órgano. Como lo veremos al describir la técnica quirúrgica del trasplante, el duodeno se utiliza para la derivación de la secreción exocrina del páncreas, mientras que la secreción endocrina se vehiculiza a través de la vena porta.

El páncreas como injerto para trasplante presenta algunas particularidades que lo hacen uno de los trasplantes más complejos en términos clínicos y quirúrgicos. Se trata de un órgano sumamente delicado, susceptible al trauma por la manipulación quirúrgica y a factores relacionados con el donante, tales como la edad, el índice de masa corporal, un balance hidroelectrolítico inadecuado, el uso de drogas inotrópicas a altas dosis o la injuria por hipotensión severa o prolongada. Por estos motivos, al momento de considerar un donante óptimo para trasplante pancreático, se tienen en

cuenta los siguientes aspectos: la edad ideal debería rondar los 25 años (aunque es aceptable hasta 50 años); se deben evitar los donantes con pancreatitis o trauma abdominal; el órgano debe ser perfundido con soluciones de preservación con volumen y presión adecuados; el tiempo de isquemia fría no debería superar las 12 horas; y, sobre todo, la técnica de ablación debe ser efectuada por cirujanos entrenados, quienes deben evitar maniobras que produzcan un trauma sobre el órgano (FIGURA 1).



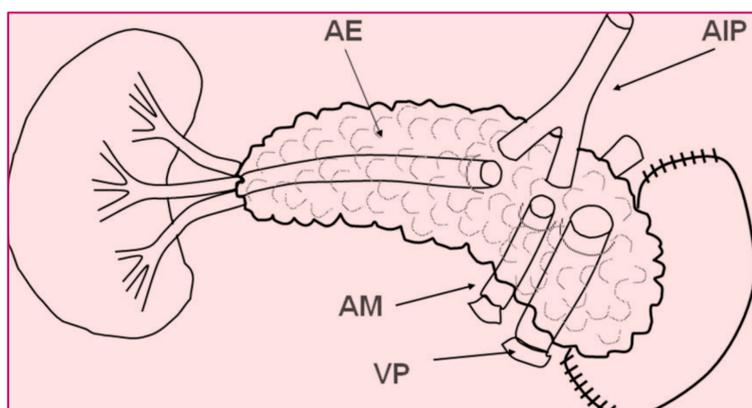
FIGURA 1. PIEZA DE DUODENO, PÁNCREAS Y BAZO, RECIÉN ABLACIONADOS. LA MANO IZQUIERDA DEL OPERADOR SOSTIENE LA CABEZA DEL INJERTO PANCREÁTICO, QUE SE ABLACIONA JUNTO CON UN SEGMENTO DE DUODENO (PARA DRENAR LA SECRECIÓN EXOCRINA). LA MANO DERECHA DEL OPERADOR SOSTIENE LA COLA DEL PÁNCREAS Y EL BAZO (ESTE ÚLTIMO ÓRGANO SE SEPARA DEL INJERTO PANCREÁTICO DURANTE LA CIRUGÍA DE BANCO, ANTES DEL IMPLANTE)

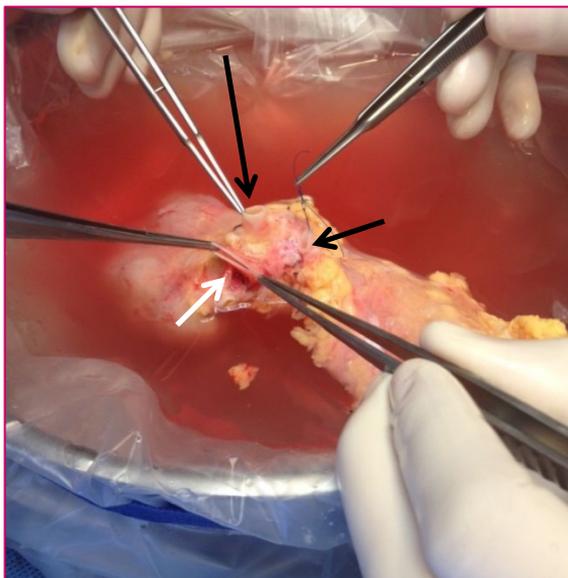
Fuente: Hospital Italiano de Buenos Aires

La cirugía de trasplante pancreático tiene tres etapas: primero, la *cirugía de ablación*, en la que se extrae el páncreas, acompañado por el duodeno y el bazo, mientras los diferentes equipos quirúrgicos realizan la extracción coordinada de los otros órganos intraabdominales para trasplante (hígado, intestino y riñones); la segunda etapa es la *cirugía de banco* (*back-table surgery*, en inglés), en la que el páncreas se libera del tejido adiposo excedente, se separa el bazo y se realiza la reconstrucción vascular arterial del

páncreas; la última etapa es la *cirugía de implante* (o trasplante propiamente dicho), en la que se realizan las anastomosis vasculares y del duodeno del injerto al yeyuno del receptor.

Dado que en la ablación del injerto pancreático se seccionan la arteria mesentérica superior antes de su entrada en el páncreas y la arteria esplénica en su emergencia del tronco celíaco (el tronco celíaco, con la arteria hepática y la coronaria estomáquica deben acompañar al injerto de hígado), es necesario realizar una reconstrucción vascular durante la cirugía de banco. Al igual que en la mayoría de los centros de trasplante de páncreas del mundo, en nuestro grupo preferimos la reconstrucción vascular clásica uniendo la arteria mesentérica superior y la arteria esplénica del páncreas, a los vasos ilíacos (ilíaca interna, externa y primitiva, con forma de «Y»), tomados del mismo donante durante la ablación (FIGURA 2).

**A**



B



C

FIGURA 2. RECONSTRUCCIÓN VASCULAR DEL PÁNCREAS DURANTE LA CIRUGÍA DE BANCO. A: ESQUEMA DEL INJERTO PANCREÁTICO VISTO POR SU CARA POSTERIOR, EN LA QUE SE ILUSTRAN LAS ESTRUCTURAS VASCULARES, EL DUODENO (QUE SE UTILIZARÁ PARA LA DERIVACIÓN DE LA SECRECIÓN EXOCRINA) Y EL BAZO, QUE SE SEPARARÁ ANTES DEL IMPLANTE (AE, ARTERIA ESPLÉNICA; AM, ARTERIA MESENTÉRICA SUPERIOR; AIP, ARTERIA ILÍACA PRIMITIVA CON SU BIFURCACIÓN (PROVENIENTE DEL MISMO DONANTE DEL PÁNCREAS); VP, VENA PORTA. B: DURANTE LA CIRUGÍA DE BANCO, EL INJERTO DEBE PERMANECER SUMERGIDO EN SOLUCIÓN DE PRESERVACIÓN FRÍA. SE OBSERVAN LOS DIFERENTES VASOS SOSTENIDOS POR PINZAS: ARTERIA MESENTÉRICA SUPERIOR (FLECHA NEGRA LARGA), ARTERIA ESPLÉNICA SOSTENIDA POR UN HILO DE SUTURA (FLECHA NEGRA CORTA) Y VENA PORTA (FLECHA BLANCA). C: DUODENO

PÁNCREAS CON RECONSTRUCCIÓN ARTERIAL TERMINADA. SI BIEN EL CABO ARTERIAL ES LARGO, ÉSTE DEBE CORTARSE A LA LONGITUD ADECUADA ANTES DE LA ANASTOMOSIS CON LA ARTERIA ILÍACA PRIMITIVA DEL RECEPTOR. LAS DOS PINZAS INFERIORES SOSTIENEN LA VENA PORTA, QUE SE ANASTOMOSARÁ A LA VENA ILÍACA EXTERNA DEL RECEPTOR. COMÚNMENTE, ESTAS ANASTOMOSIS VASCULARES SE REALIZAN CON SUTURA DE POLIPROPILENO 6.0

Fotografías: Archivo Programa de Trasplante Renopancreático

Hospital Italiano de Buenos Aires

En la cirugía de implante, la revascularización se realiza anastomosando en primer término la vena porta del donante con la vena ilíaca externa derecha del receptor y la reconstrucción arterial del donante a la arteria ilíaca externa o primitiva derecha del receptor (FIGURA 3). Por su ubicación, el trasplante de páncreas es heterotópico; es decir, ocupa un lugar diferente al órgano nativo (el cual no se remueve en el receptor).

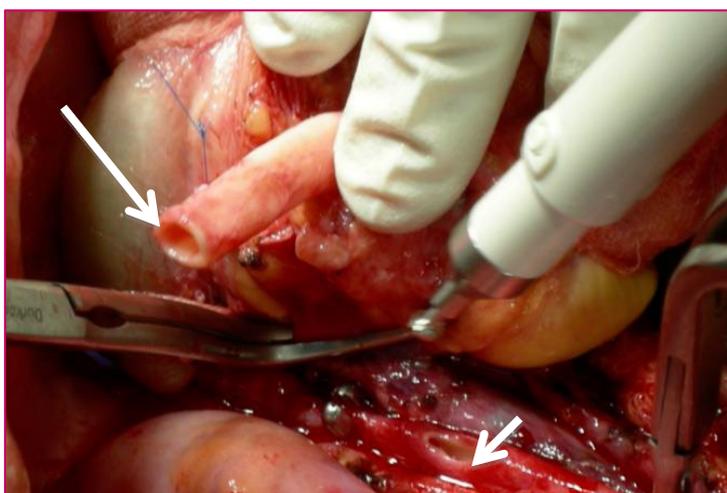


FIGURA 3. PREPARACIÓN PARA LA REVASCULARIZACIÓN ARTERIAL DEL PÁNCREAS. EN ESTA ETAPA DE LA CIRUGÍA, SE REALIZA LA ANASTOMOSIS DEL CABO ARTERIAL RECONSTRUIDO (FLECHA LARGA) A LA ARTERIA ILÍACA PRIMITIVA DEL RECEPTOR (FLECHA CORTA). EN LA FIGURA SE OBSERVA ESTA ÚLTIMA ARTERIA YA DISECADA Y PERFORADA CON EL PUNCH, LISTA PARA LA ANASTOMOSIS

Fuente: Hospital Italiano de Buenos Aires

Para el manejo de las secreción exocrina del páncreas, el duodeno que acompaña al injerto pancreático se puede unir a la vejiga o al intestino (comúnmente al yeyuno) del receptor (FIGURA 4).

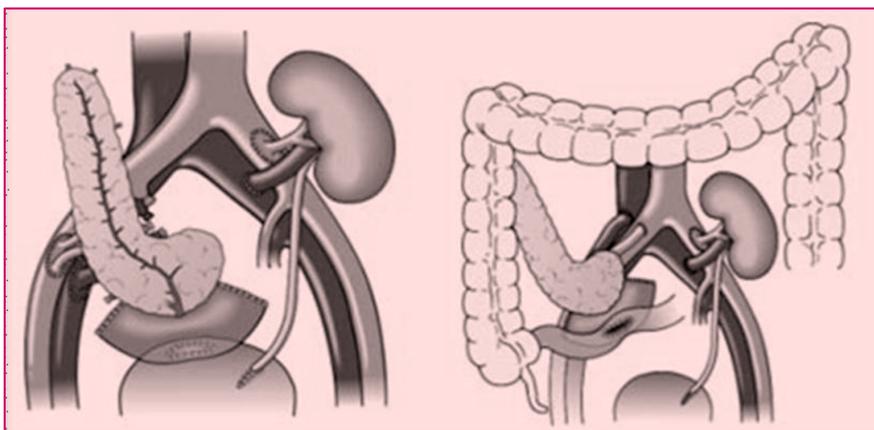


FIGURA 4. A LA IZQUIERDA SE OBSERVA UNA ANASTOMOSIS DUODENO-VESICAL Y A LA DERECHA DUODENO-INTESTINAL

La anastomosis duodeno-yeyunal se puede realizar latero-lateral, aproximadamente a 100 cm del ángulo de Treitz, o en Y de Roux. Con esta técnica, la secreción exocrina del páncreas se reabsorbe, sin pérdida de agua ni electrolitos.

Por otra parte, en la anastomosis vesical la secreción pancreática se pierde completamente, ya que se elimina junto con la orina. Esta técnica ha caído en desuso en las últimas décadas por presentar múltiples complicaciones, entre ellas acidosis metabólica por la pérdida de bicarbonato pancreático, cistitis química por alteración del pH urinario, formación de cálculos, hematuria y deshidratación (la secreción pancreática puede llegar a 3000 mL diarios).

De modo que la anastomosis intestinal es más fisiológica, aunque el manejo de las fístulas en caso de producirse (aunque muy raras) podría resultar más complejo.

Finalmente, cuando se realiza un trasplante simultáneo de páncreas y riñón, en pacientes con insuficiencia renal, el procedimiento se completa con un trasplante renal simultáneo (FIGURA 5).

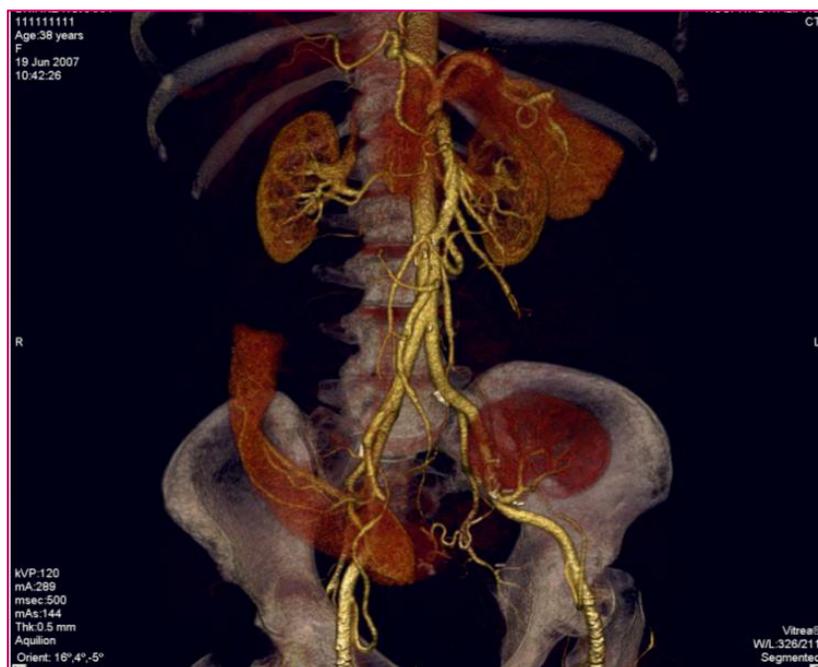


FIGURA 5. RECONSTRUCCIÓN TRIDIMENSIONAL TOMOGRÁFICA DE UN PACIENTE CON TRASPLANTE SIMULTÁNEO DE RIÑÓN Y PÁNCREAS. EN LA FOSA ILÍACA DERECHA SE OBSERVA EL INJERTO PANCREÁTICO Y EN LA FOSA ILÍACA IZQUIERDA EL INJERTO RENAL. ASIMISMO, EN ABDOMEN SUPERIOR SE OBSERVAN EL PÁNCREAS Y LOS RIÑONES NATIVOS, LOS CUALES NO SE REMUEVEN DURANTE EL TRASPLANTE

Fuente: Hospital Italiano de Buenos Aires

Resultados

Desde el primer trasplante pancreático en 1966 hasta la actualidad se han realizado en el mundo más de 50.000 trasplantes de páncreas. La supervivencia del paciente a tres años post-trasplante ha superado el 93 %, mientras que el funcionamiento de los órganos a tres años ha superado el 89 % y 93 % para el páncreas y el riñón, respectivamente.^[4] En cuanto a los resultados económicos, el trasplante renopancreático ha demostrado ser la estrategia más costo-efectiva en comparación con la permanencia en diálisis y el trasplante renal (trasplante simultáneo de páncreas y riñón: \$ 102.422; insulina + diálisis, sin trasplante: \$ 317.746; y trasplante de riñón solamente: \$ 156.042 dólares estadounidenses, respectivamente).^[5]

Es importante señalar que la diabetes es la primera causa de muerte en diálisis y que la supervivencia a 5 años de un paciente diabético con

requerimiento de diálisis es menor que para cualquier categoría de trasplante pancreático (simultáneo con riñón, páncreas después de riñón o páncreas solitario), que se ubica cerca del 90 % a 5 años.^[6]

La pérdida del injerto pancreático debido a causas inmunológicas (rechazo del órgano) varía entre un 1,8 % y un 6,6 %. Las potenciales complicaciones del páncreas injertado, de causa no inmunológica, son las trombosis vasculares, la pancreatitis, la hemorragia, las fístulas y la infección. Si bien comprometen a un porcentaje bajo de pacientes, la trombosis venosa es la más frecuentemente observada. Así, las complicaciones técnicas se distribuyen entre 4,3 a 6,4 % para la trombosis vascular; 1,1 % para las causas infecciosas; 0,3 a 0,8 % para la pancreatitis; 0,3 a 0,7 % para las fallas anastomóticas y 0,3 a 0,5 % para el sangrado postoperatorio.

Los datos en relación a la supervivencia de pacientes y órganos a muy largo plazo (más de 5 años), varían de centro a centro, pero en general los resultados se estabilizan entre 70 % y un 88,9 % a partir del quinto año.^[4]

Conclusión

El trasplante de páncreas es el tratamiento más efectivo para restaurar la regulación fisiológica de la glucemia y de este modo prevenir o revertir algunas de las complicaciones secundarias de la diabetes. El trasplante simultáneo de páncreas y riñón es el mejor tratamiento existente para pacientes con diabetes e insuficiencia renal terminal. En cualquiera de sus modalidades es un tratamiento efectivo en quienes la terapia convencional con insulina no funciona adecuadamente (inestabilidad metabólica, en particular hipoglucemias severas), o presentan progresión de complicaciones micro y macrovasculares (compromiso cardiovascular, nefropatía, retinopatía y neuropatía).

A pesar de los excelentes resultados que se alcanzan con el trasplante pancreático, persisten dos grandes problemas aun sin resolución: la escasez

de donantes (que no son suficientes para trasplantar a todos los pacientes en lista de espera) y la necesidad de inmunosupresión de por vida.

En respuesta a estos desafíos, existen diversas líneas de investigación trasnacional, que sólo se enumerarán por exceder el alcance de este capítulo: la utilización de células madre (fundamentalmente las células madre pluripotentes inducidas, iPSC); la diferenciación de células beta a partir de sus primordios en los ductos pancreáticos; la modulación de la inmunidad celular (por ejemplo, a través de azúcares de superficie); el xenotrasplante (con islotes porcinos); la terapia génica y la edición genética (con la herramienta de CRISPR); y más recientemente el campo del microbioma y el metagenoma.^[7]

Trasplante de páncreas en Argentina^[8]

1968. MARIO BORTAGARAY, en el Chaco, efectúa el primer trasplante de tejido pancreático.

1992. RICARDO LAMURA efectúa el primer trasplante de páncreas segmentario y riñón.

1994. PABLO ARGIBAY y colaboradores realizan el primer trasplante exitoso de duodeno-páncreas y riñón.

1995. PABLO ARGIBAY y SUNG HO HYON realizan el primer trasplante de islotes pancreáticos y riñón.^[9]

En la actualidad, se han realizado en Argentina cerca de 1.000 trasplantes de páncreas en todas sus modalidades, con un promedio aproximado en los últimos años (desde 2007) de 60 trasplantes por año. La lista de espera es de 138 pacientes para trasplante asociado de páncreas y riñón, y de 6 pacientes para páncreas aislado.^[8]

Breve reseña histórica del trasplante de páncreas

1966. Primer caso de insulino-independencia en un paciente diabético luego de trasplante simultáneo de páncreas segmentario y riñón, realizado por **WILLIAM KELLY** y **RICHARD LILLEHEI** en la Universidad de Minnesota (EUA).

1971. Primer trasplante de páncreas usando una anastomosis uretero-vesical, por el grupo de **MARVIN GLIEDMAN**.^[9]

1978. **MICHEL DUBERNARD** reporta la técnica que ha utilizado por años de inyección ductal de polímeros en un segmento de páncreas.

1983. **HANS SOLLINGER** reporta los primeros trasplantes de páncreas segmentarios anastomosando el extremo proximal del páncreas a la vejiga del receptor.

1987. **ROBERT CORRY**, de la Universidad de Iowa (EUA), efectúa el primer trasplante de duodeno-páncreas anastomosando el duodeno del donante a la vejiga del receptor, técnica universalmente utilizada durante la siguiente década.

1984. **THOMAS STARZL** reintroduce experimentalmente la técnica originalmente desarrollada por Lillehei, de efectuar el trasplante pancreático-duodenal con anastomosis intestinal, técnica utilizada desde mediados de la década de 1990 hasta nuestros días.^[10]

1992. **ROSENLOF** y **GABER** plantean el drenaje venoso hacia la circulación portal del receptor.

Referencias bibliográficas

1. FIORETTO P, MAUER M. Reversal of diabetic nephropathy: lessons from pancreas transplantation. *J Nephrol.* 2012;25(1):13-18. doi:10.5301/jn.5000061
2. PARAJULI S, BATH NM, AZIZ F, GARG N, MUTH B, DJAMALI A, REDFIELD RR, KAUFMAN D, ODORICO J, MANDELBROT D, SOLLINGER H. More than 25 years of pancreas graft survival after simultaneous pancreas and kidney transplantation: experience from the world's

- largest series of long-term survivors. *Transplantation*. 2019. doi:10.1097/tp.0000000000002960
3. GRUESSNER AC, GRUESSNER RWG. Pancreas transplantation for patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in the united states: a registry report. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(2):417-441. doi:10.1016/j.gtc.2018.01.009
 4. GRUESSNER AC, GRUESSNER RWG. Long-term outcome after pancreas transplantation: a registry analysis. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016;21(4):377-385. doi:10.1097/mot.0000000000000331
 5. DOUZDJIAN V, FERRARA D, SILVESTRI G. Treatment strategies for insulin-dependent diabetics with esrd: a cost-effectiveness decision analysis model. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(5):794-802. doi:10.1016/s0272-6386(98)70048-4
 6. ITO T, KENMOCHI T, AIDA N, MATSUSHIMA H, KURIHARA K, ISHIHARA T, *et al*. Impact of pancreas transplantation on the patient survival—an analysis of the japanese pancreas transplants registry. *J Clin Med*. 2020;9(7):2134. doi:10.3390/jcm9072134
 7. PEREYRA BONNET F, GIMENO ML, ARGUMEDO NR, IELPI M, CARDOZO JA, GIMÉNEZ CA, HYON SH, BALZARETTI M, LORESI M, FAINSTEIN DAY P, LITWAK LE, ARGIBAY PF. Skin fibroblasts from patients with type 1 diabetes (t1d) can be chemically transdifferentiated into insulin-expressing clusters: a transgene-free approach. *Plos One*. 2014;9(6):e100369. doi:10.1371/journal.pone.0100369
 8. INCUCAI: <www.incucai.gov.ar>
 9. HYON SH, CEBALLOS MC, BARBICH M, GROPPA S, GROSEMBACHER L, VIEIRO MM, BARCAN L, ALGRANATI S, LITWAK L, ARGIBAY PF. Effect of the embolization of completely unpurified islets on portal vein pressure and hepatic biochemistry in clinical practice. *Cell Transplant*. 2004;13:61-65.
 10. STARZL TE, IWATSUKI S, SHAW JR. BW, GREENE DA, VAN THIEL DH, NALESNIK MA, NUSBACHER J, DILIZ-PERE H, HAKALA TR. Pancreaticoduodenal transplantation in humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1984;159:265-272.

Trasplante pulmonar

**DRES. DOMINGO JAVIER CHIMONDEGUY Y JUAN BRAGA
MENÉNDEZ**

Introducción

El trasplante de pulmón consiste en reemplazar uno o los dos pulmones de un paciente con enfermedad pulmonar terminal avanzada, por uno o dos pulmones sanos provenientes de un donante que puede ser cadavérico o vivo.

El primer trasplante pulmonar realizado en humanos fue reportado por **JAMES D. HARDY** en 1963, practicado en el Hospital Universitario de Mississippi (EUA). Se trató de un trasplante unipulmonar izquierdo practicado en un paciente enfisematoso de 58 años, con diagnóstico de carcinoma escamoso en el pulmón izquierdo. Luego del trasplante sobrevivió diecinueve días.

Fue recién en 1983, con el advenimiento de la ciclosporina como inmunosupresor, que **JOEL COOPER** del Hospital General de Toronto (Canadá) realizó con éxito a largo plazo el primer trasplante unipulmonar en un paciente con fibrosis pulmonar idiopática. Se trató de un trasplante pulmonar único derecho, que sobrevivió seis años a la cirugía. Hasta ese momento se habían realizado alrededor de 44 trasplantes pulmonares en el mundo con una supervivencia menor a los seis meses.

En 1986, también Joel Cooper, en Toronto, practicó el primer trasplante bipulmonar en una mujer de 42 años que padecía enfisema, obteniendo una sobrevida de catorce años tras la cirugía.

Las principales complicaciones asociadas al trasplante inicialmente estaban relacionadas con la anastomosis bronquial y la inmunosupresión. Actualmente el trasplante pulmonar es una técnica internacionalmente aceptada para el tratamiento de la enfermedad pulmonar terminal avanzada. Se han estandarizado y protocolizado tanto la técnica quirúrgica como la inmunosupresión y tratamiento posterior del paciente trasplantado. Los avances en la preservación del órgano del donante y la correcta selección del receptor también contribuyeron a mejorar los resultados.

Consideraciones generales de los candidatos

El trasplante de pulmón en adultos debe ser considerado en presencia de enfermedad pulmonar crónica en estadio final que reúna los siguientes criterios:

- Alto (> 50 %) riesgo de muerte por la enfermedad pulmonar a los dos años si no se trasplanta.
- Alta (> 50 %) probabilidad de supervivencia al menos en los 90 días posteriores al trasplante.
- Alta (> 80 %) probabilidad de supervivencia a los cinco años post-trasplante con una adecuada función pulmonar.

Contraindicaciones

El trasplante de pulmón es una terapia compleja con un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad perioperatoria. Por eso es importante tener en cuenta la suma total de las contraindicaciones y comorbilidades.

Contraindicaciones absolutas

- Historia reciente de malignidad. Se sugiere un intervalo libre de enfermedad de 5 años en la mayoría de los casos. En los pacientes con un bajo riesgo predicho de recurrencia puede aceptarse un intervalo libre de enfermedad de 2 años.

- Disfunción significativa no tratable de otro sistema u órgano principal (por ejemplo, corazón, hígado, riñón o cerebro) a menos que el trasplante de órganos combinado se pueda realizar.
- Enfermedad aterosclerótica no corregida con sospecha o confirmación de la isquemia de los órganos diana o disfunción y/o la enfermedad de la arteria coronaria no susceptible de revascularización.
- Inestabilidad médica aguda, incluyendo, pero no limitado a, sepsis aguda, infarto de miocardio e insuficiencia hepática.
- Diátesis hemorrágica incorregible.
- Infección crónica por microbios altamente virulentos y/o resistentes mal controlada pre-trasplante.
- Evidencia de infección activa por *Mycobacterium tuberculosis*.
- Deformidad severa de la pared torácica o de la columna que se espera cause una grave restricción después del trasplante.
- Obesidad clase II o III (índice de masa corporal [IMC] $\geq 35,0$ kg/m²).
- Falta actual de adherencia a la terapia médica o una historia de episodios repetidos o prolongados de falta de adherencia al tratamiento médico que se perciben van a aumentar el riesgo de no adherencia después del trasplante.
- Enfermedades psiquiátricas o psicológicas asociadas con la incapacidad para cooperar con el equipo de atención médica.
- Ausencia de un sistema de apoyo social adecuado o confiable.
- Limitación severa del estado funcional con pobre rehabilitación potencial.
- Abuso de sustancias o dependencia (por ejemplo, alcohol, tabaco, marihuana u otras sustancias ilícitas).

Contraindicaciones relativas

- Edad > 65 años en asociación con otras contraindicaciones relativas.
- Obesidad clase I (IMC 30,0-34,9 kg/m²), en particular la obesidad troncal (central).
- Desnutrición severa o progresiva.
- Osteoporosis grave sintomática.
- Cirugía extensa de tórax previa con resección pulmonar.
- La ventilación mecánica y/o de soporte vital extracorpóreo. Sin embargo, los candidatos cuidadosamente seleccionados sin otra disfunción orgánica aguda o crónica pueden ser trasplantados con éxito.
- La colonización o infección con bacterias altamente resistentes o altamente virulentas, hongos y ciertas cepas de micobacterias (por ejemplo, la infección crónica extrapulmonar se espera que empeore después del trasplante).
- Para los pacientes infectados con hepatitis B y/o C, el trasplante de pulmón puede ser considerado en ausencia de, clínica, radiología, o signos bioquímicos de cirrosis o hipertensión portal significativas y estables con la terapia adecuada.
- Para los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), un trasplante de pulmón puede ser considerado en pacientes con enfermedad controlada con niveles indetectables de ARN-VIH, y compatible con la terapia antirretroviral combinada.
- La infección por *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli*, y *Mycobacterium abscessus* multirresistentes.
- Enfermedad aterosclerótica suficiente como para poner al candidato en riesgo de enfermedad de los órganos diana después de un trasplante de pulmón.
- Otras condiciones médicas que no han dado lugar a daño de órganos en fase terminal, como la diabetes mellitus, la hipertensión sistémica, la

epilepsia, la obstrucción venosa central, enfermedad de úlcera péptica o reflujo gastroesofágico, deben ser tratados de manera óptima antes del trasplante.

Indicaciones

Las indicaciones de trasplante de pulmón se han ido ampliando a lo largo del tiempo. Actualmente abarcan todo el espectro de enfermedades pulmonares incluyendo la vía aérea, el parénquima o la vasculatura. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) sigue siendo la indicación más frecuente (43 % de los trasplantes). La causa más común de EPOC es el enfisema producido por el cigarrillo (35,5 %), seguido del déficit de la enzima α_1 -antitripsina (6,9 %). En segundo lugar de frecuencia se encuentra la fibrosis pulmonar idiopática (22,1 % de los trasplantes), que ha ido incrementándose en los últimos años, llegando a ser la primera causa de trasplante pulmonar en algunos lugares. La fibrosis quística ocupa el tercer lugar en orden de frecuencia (representa 16 % de los trasplantes) seguida de la hipertensión pulmonar idiopática (3,3 %). Otras indicaciones menos comunes incluyen las bronquiectasias, sarcoidosis, linfangioleiomiomatosis, retrasplantes por síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), enfermedades del tejido conectivo y otras raras indicaciones.

Selección del receptor

Debido a la limitada cantidad de órganos y donantes óptimos disponibles, es importante seleccionar aquellos pacientes con mayores chances de beneficiarse con el trasplante. Existen guías específicas para cada enfermedad pulmonar con el momento óptimo para derivar un paciente a trasplante pulmonar. Estas guías han sido definidas por el Consejo de Pulmón de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) y fueron actualizadas y publicadas a través de un consenso de expertos en 2014. La discusión detallada específica de cada enfermedad pulmonar, para derivar o

incluir en lista de espera a un paciente para trasplante pulmonar, escapa a los objetivos de este capítulo. Sin embargo es muy importante que los médicos especialistas en neumología, potenciales derivantes de los pacientes estén al tanto de estas guías. En la **TABLA 1** (ver página siguiente) se resumen los criterios específicos más importantes para la derivación o inclusión en lista de los pacientes correspondientes a las indicaciones más frecuentes de trasplante pulmonar.

DIAGNÓSTICO	CRITERIOS DE DERIVACIÓN	CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN LISTA	MODALIDAD DE TRANSPLANTE
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	<p>Progresión de enfermedad a pesar del tratamiento</p> <p>Índice de BODE de 5 a 6</p> <p>Volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) < 25 % del teórico predictivo</p> <p>Hipercapnia: presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) mayor de 50 mmHg</p> <p>Presión arterial de oxígeno (PaO₂) < 60 mmHg</p>	<p>Índice de BODE ≥ 7</p> <p>VEF1 < 15-20 % del teórico predictivo</p> <p>Tres o más exacerbaciones severas durante el último año</p> <p>Una exacerbación severa con insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda</p> <p>Hipertensión pulmonar moderada a severa</p>	<i>Trasplante pulmonar bilateral o en casos seleccionados unilateral</i>
Fibrosis quística	<p>VEF1 ≤ 30 % o pacientes con enfermedad avanzada y caída rápida del VEF1 a pesar de tratamiento óptimo (particularmente mujeres), infectados con micobacterias no tuberculosas o <i>Burkholderia cepacia complex</i> y/o diabetes</p> <p>Test de caminata 6-minutos distancia < 400 m</p> <p>Hipertensión pulmonar</p> <p>Deterioro clínico por exacerbaciones frecuentes asociadas a alguna de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Episodio de insuficiencia respiratoria aguda, ventilación no invasiva ■ Incremento de resistencia antibiótica ■ Empeoramiento del estado nutricional ■ Hemoptisis que amenaza la vida a pesar de la embolización de arterias bronquiales 	<p>Insuficiencia respiratoria crónica</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ con hipoxia (PaO₂ < 60 mmHg) ■ con hipercapnia (PaCO₂ > 50 mmHg) <p>Ventilación mecánica no invasiva prologada</p> <p>Hipertensión pulmonar</p> <p>Hospitalizaciones frecuentes</p> <p>Deterioro rápido de la función pulmonar</p> <p>World Health Organization clase funcional IV</p>	<i>Trasplante pulmonar bilateral</i>

<p>Hipertensión pulmonar primaria (PAH)</p>	<p>Síntomas de la New York Heart Association (NYHA) clase funcional III o IV intratratamiento</p> <p>Rápida progresión de la enfermedad</p> <p>Uso de tratamiento parenteral para la PAH independientemente de los síntomas o clasificación funcional de la NYHA</p> <p>Enfermedad pulmonar veno-oclusiva (PVOD) o hemangiomatosis capilar pulmonar</p>	<p>NYHA clase funcional III o IV a pesar de tratamiento durante al menos 3 meses con prostanoides</p> <p>Índice cardiaco < 2 lts/min/m²</p> <p>Test de caminata de 6-minutos < 350 m</p> <p>Desarrollo de hemoptisis, derrame pericárdico o signos de falla cardíaca derecha progresiva (insuficiencia renal, aumento de la bilirrubina, péptido natriurético cerebral o ascitis recurrente)</p>	<p><i>Evaluar trasplante pulmonar bilateral</i></p>
<p>Fibrosis pulmonar idiopática</p>	<p>Evidencia histopatológica o radiológica de neumonía intersticial usual (UIP) o neumonía intersticial no específica (NSIP), independientemente de la función pulmonar</p> <p>Capacidad vital forzada (FVC) < 80 % del predictivo o difusión del monóxido de carbono (DLCO) < 40 % del predictivo</p> <p>Cualquier disnea o limitación atribuible a enfermedad pulmonar</p> <p>Cualquier requerimiento de oxígeno aun durante el esfuerzo por enfermedad pulmonar intersticial</p>	<p>Deterioro del FVC ≥ 10 % durante 6 meses de seguimiento</p> <p>Deterioro de la DLCO ≥ 15 % durante 6 meses de seguimiento</p> <p>Desaturación < 88 % o distancia < 250 m en el test de caminata de 6-minutos o un deterioro > 50 m de distancia en 6 meses</p> <p>Hipertensión pulmonar</p> <p>Hospitalización por insuficiencia respiratoria, neumotórax o exacerbación aguda</p>	<p><i>Trasplante pulmonar unilateral</i></p> <p><i>Bilateral en caso de hipertensión pulmonar</i></p>

TABLA 1

Selección de candidatos pediátricos

Momento de la derivación:

- Enfermedad pulmonar progresiva con tratamiento médico máximo.
- Corta esperanza de vida prevista.
- Mala calidad de vida.
- Debido a que los tiempos en lista de espera, en particular para los niños más pequeños, son más largos, los potenciales candidatos deben ser remitidos a un centro de trasplante lo antes posible.
- Soporte familiar apropiado para el niño en su lugar. Es esencial que el niño, en particular, se comprometa en el procedimiento de trasplante y seguimiento a largo plazo.

La fibrosis quística es la principal indicación para el trasplante de pulmón en pacientes pediátricos, pero las indicaciones varían considerablemente según el grupo de edad. En los bebés, la enfermedad cardíaca congénita es la principal indicación. En los niños de 1 a 10 años de edad la fibrosis quística y la hipertensión pulmonar idiopática son las indicaciones más frecuentes. Las contraindicaciones tanto relativas como absolutas son similares en general a las de los adultos.

La falta de adherencia al tratamiento postrasplante es una de las principales causas de la disfunción crónica del injerto en los adolescentes, por este motivo es importante abordar este tema en la evaluación pre-trasplante. La ventilación mecánica y el soporte vital extracorpóreo (ECLS) como puente para el trasplante en niños se considera una contraindicación relativa en algunos centros, pero los datos más recientes sobre el uso de ECLS en casos pediátricos muestran que dichos candidatos pediátricos generalmente no están en desventaja si se seleccionan con cuidado. Algunos factores predictivos negativos de la supervivencia en los receptores de trasplante de pulmón para adultos pueden ser menos relevante en el ámbito pediátrico.

Algunos criterios para elegir el tipo de trasplante son:

- En presencia de patología infecciosa (fibrosis quística y bronquiectasias) se realizará trasplante pulmonar bilateral.
- La fibrosis pulmonar ha sido tratada exitosamente con trasplante pulmonar unilateral, generalmente del pulmón menos funcionante, constatado en la gammagrafía de perfusión.
- En EPOC se prefiere realizar un trasplante pulmonar bilateral en < 60 años, con predominio de enfermedad bullosa, reservando el unilateral para los mayores de esta edad.
- En la hipertensión pulmonar primaria optamos por un trasplante bilateral salvo en pacientes con cardiopatías congénitas complejas, enfermedad coronaria no accesible a la revascularización percutánea, disfunción establecida de ventrículo izquierdo o cuando la afectación del ventrículo derecho se considera irreversible. En estos casos se considera el trasplante cardiopulmonar.

En el resto de enfermedades, mucho menos frecuentes, se valorará cada caso individual.

Donantes

Existen dos tipos principales de donantes: donantes cadavéricos y donantes vivos. La mayor experiencia en trasplante de pulmón es con donantes muertos. Estos donantes mueren a causa de muerte cerebral o de paro cardíaco. En nuestro país actualmente no existen programas de trasplante de pulmón con donantes vivos o provenientes de parada cardíaca.

Existen criterios para determinar si los pulmones de un donante están en condiciones de ser aceptados para trasplante o no. En la primera etapa del trasplante pulmonar estos criterios se basaban en la experiencia de los expertos más que en la evidencia científica. De esta manera eran excluidos pulmones que podían ser trasplantados con buenos resultados. Con el tiempo y debido a la escasez de donantes estos criterios fueron modificados con el

fin de obtener una mayor cantidad de pulmones para trasplantar. Se habla así de criterios clásicos y criterios ampliados (TABLA 2).

CRITERIOS CLÁSICOS	CRITERIOS AMPLIADOS	CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS
Edad < a 55 años	Edad < a 65 años	
Radiografía de tórax normal	Radiografía de tórax anormal (en caso de infiltrados en un pulmón puede utilizarse el pulmón contralateral, algunos infiltrados pueden desaparecer luego del reclutamiento alveolar)	
Intercambio gaseoso normal PaO ₂ /FiO ₂ > 300 con FiO ₂ de 1 y PEEP de 5 cm H ₂ O	PaO ₂ /FiO ₂ < 300 antes de ventilación adecuada pero > 300 luego de reclutamiento alveolar u otras causas no pulmonares (obesidad, derrame pleural, malnutrición)	
Ausencia de trauma torácico	Presencia de trauma torácico pero destrucción de parénquima limitada o utilización de pulmón menos afectado.	
Ausencia de broncoaspiración o sepsis	Utilización de pulmón contralateral en caso de aspiración unilateral	Infección activa o sepsis
Ausencia de secreciones purulentas en broncoscopía		
Ausencia en esputo de microorganismos en la tinción de Gram	Tinción de Gram positiva en esputo – adecuar profilaxis	
Sin historia de enfermedades pulmonares o infección pulmonar activa		

CRITERIOS CLÁSICOS	CRITERIOS AMPLIADOS	CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS
Historia de tabaquismo < 20 <i>pack-years</i>	Tabaquismo > 20 <i>pack-years</i> sin evidencia de deterioro	
Compatibilidad ABO		Incompatibilidad ABO
Ausencia de cirugía cardiopulmonar previa	La presencia de cirugía cardíaca previa no contraindica la procuración del pulmón	
Adecuada coincidencia del tamaño pulmonar donante/receptor	Se puede reducir el tamaño del pulmón cuando es muy grande	
Ausencia de infección por HIV, HBV y HCV		Serología positiva para HIV, HBV y HCV (excepto HBsAg debido a vacunación)
Intubación > 48 horas	No hay contraindicación absoluta	
Ausencia de enfermedades malignas activas. Excepciones: <ul style="list-style-type: none"> ■ Tumores de piel de bajo grado ■ Carcinoma <i>in situ</i> de cuello uterino ■ Tumores primarios del sistema nervioso central excepto meduloblastomas, glioblastomas y astrocitomas de alto grado 		

TABLA 2. COMPARACIÓN DE LOS CRITERIOS CLÁSICOS Y LOS CRITERIOS UTILIZADOS ACTUALMENTE PARA LA SELECCIÓN DE LOS DONANTES

Donación tras muerte por parada cardíaca

Para muchos programas de trasplante de pulmón en el mundo, el uso de pulmones de donantes de corazón parado (DCP) ha aumentado significativamente la cantidad de pulmones disponibles para trasplantar y por ende la actividad de trasplante pulmonar, lo que genera una mejora en la reducción de la duración de los pacientes en la lista de espera y como consiguiente una baja en la mortalidad en dicha lista. La proporción de receptores que reciben pulmones de donantes de corazón parado informada por algunos centros es en muchos casos sustancial: Australia, 28 %; Países Bajos, 40 %; Londres (Inglaterra), 25 %; Canadá, 32 %.

Es importante señalar que existen diferencias biológicas, éticas, legales y de procedimiento entre los donantes de pulmón a corazón parado y donantes por muerte cerebral a corazón batiente. El criterio estándar para determinar la muerte circulatoria es la ausencia permanente de respiración y circulación sanguínea. Debido a que la muerte circulatoria ocurre en diferentes circunstancias, la gravedad de la lesión isquémica de los pulmones del donante puede variar; la clasificación de Maastricht se desarrolló para reflejar estas diferencias (TABLA 3). Se ha propuesto una modificación que permite una Categoría V para la eutanasia en países como Bélgica y los Países Bajos, donde la muerte circulatoria asistida médicamente es legal.

TIPO I (NO CONTROLADA)	Encontrado muerto IA: fuera del hospital IB: en el hospital	Parada cardíaca repentina e inesperada sin ningún intento de reanimación
TIPO II (NO CONTROLADA)	Presencia de paro cardíaco IIA: fuera del hospital IIB: en el hospital	Parada cardíaca repentina e inesperada e irreversible con reanimación fallida
TIPO III (CONTROLADA)	A la espera del paro cardíaco en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI)	Incluye pacientes a los que se le aplica limitación del soporte vital
TIPO IV (No CONTROLADA/CONTROLADA)	Paro cardíaco con muerte cerebral	La parada cardíaca ocurre repentinamente luego de diagnosticarse la muerte encefálica previa a la extracción de los órganos

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE MAASTRICHT

La distinción entre DCP controlado (donde un paro circulatorio es el resultado de una retirada planificada de soporte cardíaco y ventilatorio) y DCP no controlado (donde el paro circulatorio no es planeado e inesperado) es importante ya que esta última circunstancia implica una mayor probabilidad de lesión pulmonar. Los resultados del trasplante de pulmón con DCP no son diferentes de los del trasplante de pulmón con donantes de muerte encefálica a corazón batiente.

Técnica quirúrgica

Extracción pulmonar

La incisión usada es la esternotomía mediana extendida inferiormente hasta el pubis para realizar también la extracción de los órganos abdominales. Apertura amplia de ambas pleuras mediastínicas, inspección y palpación de ambos pulmones. Se comprueba la ausencia de atelectasias, sobre todo en las bases. En caso de observar atelectasias se le pedirá al anestesista que realice maniobras de reclutamiento alveolar. La persistencia de atelectasias tras las

maniobras mencionadas manifiesta la existencia de consolidaciones pulmonares que pueden invalidar el pulmón para ser trasplantado. Debe comprobarse la elasticidad pulmonar con el test del colapso pulmonar tras desconexión del respirador; pulmones rígidos, con edema o enfisematosos mostrarán una disminución en la capacidad de colapsarse.

Luego de que todos los equipos hayan terminado sus respectivas disecciones para las correspondientes ablaciones, el donante es heparinizado y se procede a la canulación de la arteria pulmonar para poder perfundir la solución de preservación en los pulmones.

Antes del clampaje de la raíz de la aorta se inyecta un bolo de 1 mg (1000 mcg) de prostaglandinas E1 diluido en 10 ml de suero fisiológico en la arteria pulmonar principal mediante una aguja de 25 G, para conseguir vasodilatación pulmonar.

Posteriormente los pasos son los siguientes:

- Ligadura de la vena cava superior intrapericárdica.
- Clampeo de la aorta ascendente.
- Sección de la vena cava inferior y orejuela aurícula izquierda.
- Tanto los pulmones como el corazón son cubiertos con hielo pilé durante todo el procedimiento.

La pulmonoplejía se realiza por la raíz de la arteria pulmonar manteniendo baja presión en el circuito menor y perfundiendo (a 25-35 mmHg). La solución utilizada es la de Perfadex enfriada a 4 °C, a razón de 60 ml/kg (en general de 4 a 5 l) dejando aproximadamente 1000 ml para la perfusión retrógrada por las venas pulmonares.

Durante el tiempo de perfusión pulmonar se debe mantener la ventilación aproximadamente con FiO₂ de 1.0 y PEEP de 5 cm H₂O. Luego de la cardioplejía y de la pulmonoplejía el corazón es extraído. Para ello se secciona la vena cava superior, la aorta y el tronco de la arteria pulmonar. La aurícula izquierda se secciona dejando un parche de aurícula que incluya la inserción de las venas pulmonares.

Una vez extraído el corazón los pasos a seguir son:

- Pericardiectomía.
- División de ambos ligamentos pulmonares inferiores.
- Disección digital de todo el tejido laxo mediastinal posterior entre la tráquea y el esófago.
- Transección de la aorta descendente.
- Con el pulmón expandido e insuflado a la mitad de su capacidad, con una FiO_2 de 1, se colocan dos suturas lineales sobre la tráquea.
- Extracción del *graft* pulmonar.
- Perfusión retrógrada con Perfadex por cada una de las venas pulmonares hasta que el líquido salga claro por la arteria pulmonar.

Los pulmones pueden dividirse en este momento para transportarlos separados. En ese caso se reseca el pericardio y tejido mediastínico remanente. La división de la arteria pulmonar se realiza a nivel de su origen. La aurícula izquierda se secciona en la línea media dejando margen para la anastomosis de ambos lados.

La división de la vía aérea pasa por el bronquio fuente izquierdo dejando dos anillos intactos entre la salida del bronquio del lóbulo superior y la carina.

Por último, se coloca cada pulmón en una bolsa con solución de Perfadex y se aíslan con tres bolsas sucesivas estériles, conservándose en una heladera portátil con hielo para su mantenimiento durante el transporte.

El tiempo de isquemia del órgano se mide desde el momento del clampaje aórtico hasta la reperfusión del injerto pulmonar.

Solución de preservación y tiempo de isquemia

El tiempo de isquemia aceptable del *graft* pulmonar es de 6 a 8 horas aunque a veces puede ser superior. La solución a emplear es la de Perfadex. Esta solución se emplea a 4 °C tanto en la perfusión del órgano como en la inmersión post-ablación para el transporte del órgano.

Ver [video XII 5: «Trasplante pulmonar y extracción pulmonar»](#).

Trasplante de pulmón unilateral

El paciente es colocado en decúbito dorsal con los brazos paralelos al eje mayor del cuerpo y colocando un rodillo en forma longitudinal (paralelo al eje del cuerpo) para elevar ligeramente el hemitórax que se va a abordar.

Neumonectomía (operación en el receptor)

Se utiliza una toracotomía anterior submamaria a través del cuarto espacio intercostal. La sección de los músculos intercostales debe ser amplia hacia anterior y posterior para evitar fracturas costales. Seguidamente se moviliza el pulmón liberándolo de posibles adherencias con especial cuidado en la hemostasia. Sección del ligamento pulmonar inferior. La arteria pulmonar es disecada y se procede a clampearla transitoriamente para probar la tolerancia del paciente a la neumonectomía y decidir si requerirá la colocación de soporte vital extracorpóreo. Esta maniobra es crítica.

Durante el clampeo arterial se deben controlar:

- Presión del circuito pulmonar
- Presión arterial sistémica
- Frecuencia cardíaca
- Saturación de oxígeno
- Gases en sangre arterial y estado ácido-base

Las indicaciones de colocación del enfermo en derivación cardiopulmonar son:

- Hipercapnia con acidosis no controlable
- Hipoxia menor de 50 mmHg
- Signos de inestabilidad hemodinámica

Luego de la neumonectomía, el pericardio alrededor de las venas pulmonares y de la arteria pulmonar es abierto disecándolos en forma intrapericárdica. De esta manera se tiene cómodo acceso a la aurícula izquierda, maniobra muy importante para poder colocar luego el *clamp* vascular con comodidad.

Implante

El implante comienza con la anastomosis bronquial. La porción membranosa del bronquio se realiza con una sutura continua (FIGURA 1), mientras que la porción cartilaginosa con puntos separados (FIGURA 2).

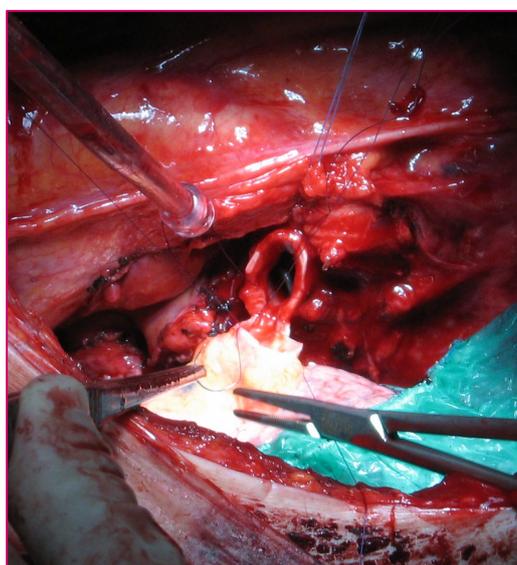


FIGURA 1

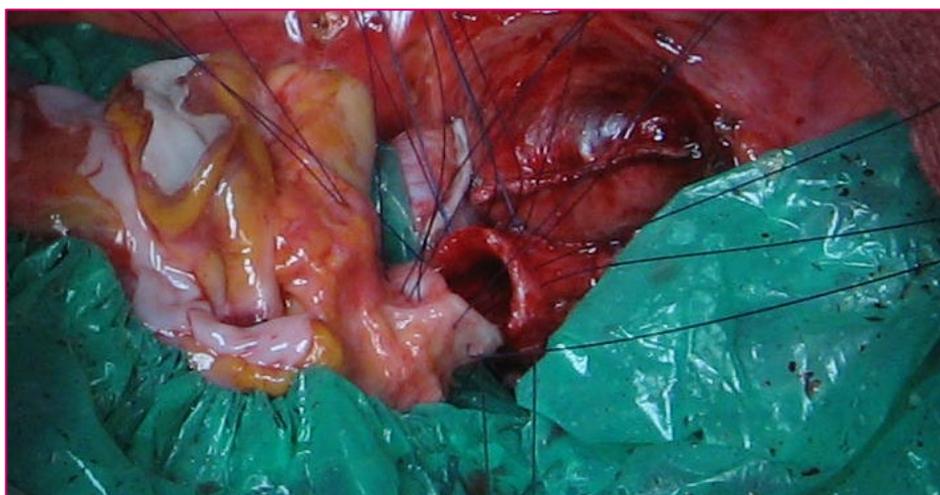


FIGURA 2

La siguiente anastomosis a realizar varía según la preferencia del cirujano, pudiéndose optar por la arterial primero y la venosa después o viceversa.

Anastomosis venosa: colocación de clamp en aurícula izquierda controlando el monitor cardíaco ante la eventual aparición de arritmias. Las dos venas pulmonares del receptor son unificadas creando un parche auricular (FIGURA 3). La anastomosis de la aurícula se realiza con sutura continua (FIGURA 4). El surget se termina en la mitad de la cara anterior y se deja sin anudar para poder efectuar el purgado final del circuito.



FIGURA 3

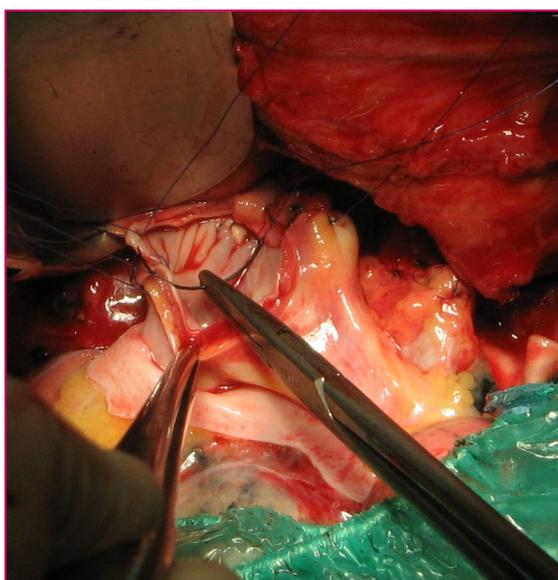


FIGURA 4

Anastomosis arterial: se coloca un *clamp* proximal y se secciona la línea de sutura con los agrafes (FIGURA 5). La arteria del donante es correctamente alineada con la del receptor (FIGURA 6), cuidando que la primera rama de la arteria del donante quede orientada hacia la cabeza del enfermo. También se recorta según la longitud necesaria. Estas dos maniobras son muy importantes para evitar la torsión de la arteria y las angulaciones. La anastomosis se realiza con sutura continua irreabsorbible (FIGURA 7). Hay que terminar el surget en la cara anterior dejándose también sin anudar para realizar posteriormente el purgado final de todo el sistema (FIGURA 8).



FIGURA 5



FIGURA 6

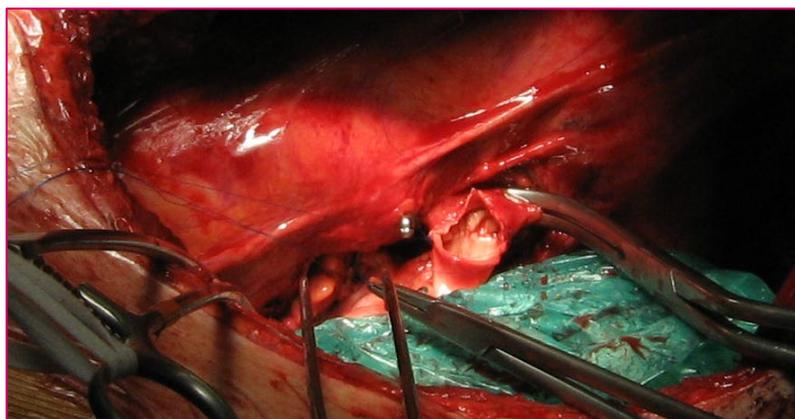


FIGURA 7

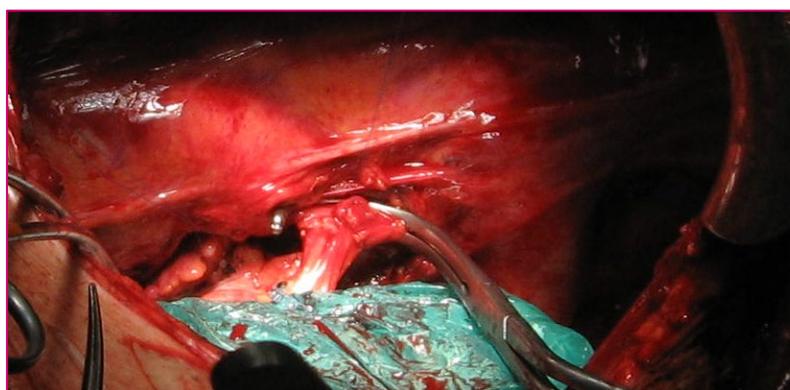


FIGURA 8

Purgado del circuito: terminadas las anastomosis, se insufla el pulmón y, con el pulmón ventilado, se libera parcialmente el clamp de la arteria pulmonar, evacuándose el aire y la solución de preservación del circuito pulmonar hasta observar la salida de sangre por la aurícula (perfusión anterógrada). En este momento se anuda la sutura de la aurícula previo reclampeonato de la arteria para no edematizar el pulmón, ya que la aurícula todavía está clampeada. Ahora se desclampea la aurícula y se espera hasta que salga sangre por la sutura de la arteria pulmonar todavía abierta (perfusión retrógrada). En este momento se anuda la sutura de la arteria y se comprueba que no haya sangrado a través de las anastomosis. De comprobarse una buena hemostasia se quita definitivamente el clamp de la aurícula izquierda. Luego se colapsa la arteria pulmonar con una mano

mientras que con la otra se quita el clamp de la arteria, comenzando la reperfusión progresiva del pulmón. Esta reperfusión debe realizarse lenta y progresivamente en aproximadamente 10 minutos para disminuir el edema de reperfusión.

Trasplante bilateral

La incisión utilizada generalmente es una toracotomía bilateral con esternotomía transversa (tipo *clamshell*) a nivel del cuarto espacio intercostal. La toracotomía se extiende hacia ambos lados hasta la línea medio-axilar. Esta incisión provee una excelente visualización y acceso al espacio pleural desde el ápex hasta el diafragma y del mediastino en toda su extensión permitiendo el seguro manejo de los elementos del hilio pulmonar.

La primera neumonectomía corresponde al pulmón menos perfundido por gammagrafía V/Q. La técnica de neumonectomía e implante es en todo similar a la del trasplante unilateral. En caso de entrar en bomba de circulación extracorpórea es posible realizar ambos implantes en forma simultánea para acortar los tiempos de isquemia.

Resultados y complicaciones

Según la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT, por su sigla en inglés: *International Society for Heart and Lung Transplantation*) la tasa de supervivencia global del trasplante pulmonar es del 89 % a los 3 meses, 80 % al primer año, 65 % a los 3 años, 54 % a los 5 años y 31 % a los 10 años.

El 36º reporte anual de trasplante de pulmón y corazón-pulmón en adultos, del Registro de la ISHLT publicado en 2019, incluye un total de 69.200 trasplantes de pulmón en adultos realizados entre enero de 1990 y junio de 2018. Dado que el registro abarca una amplia cantidad de años que van desde los inicios del trasplante hasta tiempos más modernos, la sobrevida fue analizada y dividida en tres épocas o eras de realización del trasplante, mejorando sucesivamente en cada período analizado. Para los adultos que

recibieron un trasplante de pulmón en la era más reciente analizada (2010 a junio 2017) (n= 29.872) la supervivencia media fue de 6,7 años. Cuando tomamos solo los pacientes trasplantados en la misma era que superaron el primer año de trasplante (sobrevivencia condicional 1 año) la supervivencia media se eleva a 8,9 años.

Los receptores que recibieron un trasplante bipulmonar presentaron una supervivencia global significativamente mejor que los que recibieron un trasplante unipulmonar (supervivencia media de 7,8 años vs. 4,8 años respectivamente; $p < 0.001$), y la diferencia se acrecienta si consideramos aquellos que sobrevivieron al primer año (supervivencia media de 10,2 años vs. 6,5 años respectivamente).

La supervivencia también fue diferente de acuerdo a la indicación del trasplante. Aquellos que se trasplantaron por fibrosis quística fue de 9,9 años; hipertensión pulmonar, 7,0 años; déficit de alfa 1-antitripsina, 7,1 años; EPOC 6,0 años; fibrosis pulmonar idiopática (FPI), 5,2 años y enfermedad pulmonar intersticial – no FPI, 7,7 años.

Sin embargo, para aquellos que sobrevivieron al primer año post-trasplante, la supervivencia media fue: fibrosis quística, 12,4 años; hipertensión pulmonar, 12,0 años; déficit de alfa 1-antitripsina, 9,3 años; EPOC, 7,4 años; fibrosis pulmonar idiopática (FPI), 7,3 años y enfermedad pulmonar intersticial – no FPI 8,5 años.

Las causas más frecuentes de muerte reportadas en los primeros 30 días después del trasplante fueron la falla del injerto (22 %) y las infecciones no-citomegalovirus (17,2 %). Luego del primer año posterior al trasplante el síndrome de bronquiolitis obliterante (25,5 %), las infecciones no-citomegalovirus (20,05 %) y la falla del injerto (19,3 %) son las causas de muerte más frecuentes.

En cuanto a la morbilidad y las complicaciones post-trasplante, están principalmente relacionadas con la terapia inmunosupresora (ej., hipertensión, insuficiencia renal, diabetes e hiperlipidemia), ocurren con frecuencia y aumentan con el tiempo de seguimiento. Luego de los 5 años del

trasplante, el 23 % de los pacientes presentan creatinina > 2,5 mg/dl, diálisis o trasplante renal y, luego de los 10 años del trasplante, el 40 % experimenta alguna de estas complicaciones.

La tasa global de enfermedades malignas aumenta con el tiempo de seguimiento después del trasplante siendo del 23 % a los 5 años y 43 % a los 10 años. El cáncer mas frecuente es el cáncer de piel.

El rechazo agudo celular ocurre aproximadamente en un tercio de los trasplantados durante el primer año. La biopsia transbronquial es el *gold standard* para el diagnóstico si la presentación clínica no es convincente. El tratamiento consiste en pulsos intravenosos de corticoides durante tres días, seguido de un descenso gradual. Recientemente se ha reconocido una segunda forma de rechazo agudo humoral mediada por presencia en el donante de anticuerpos específicos anti-HLA (*human leukocyte antigen*). El tratamiento en estos pacientes, además de los esteroides, consiste en plasmaféresis, inmunoglobulinas endovenosas y anticuerpos monoclonales anti-CD20.

El desarrollo de rechazo crónico sigue siendo el principal problema para la sobrevida a largo plazo de los pacientes. Se caracteriza por el descenso progresivo e irreversible del VEF1 en la espirometría y por el estrechamiento de la luz de la pequeña vía aérea, producto del proceso fibroproliferativo evidenciado histológicamente. Este desorden se define clínicamente como síndrome de bronquiolitis obliterante (SBo o BOS, del inglés *Bronchiolitis obliterans syndrome*). Según el registro de la ISHLT, el 49 % de los pacientes trasplantados desarrollaron BOS a los 5 años incrementándose a 75 % a los 10 años. Entre los factores de riesgo para el BOS se incluyen el rechazo celular agudo y la bronquiolitis linfocítica. En cuanto al tratamiento, recientemente se ha puesto la atención en la terapia con macrólidos debido a su efecto supresor de la inflamación a nivel de la vía aérea. En pacientes bien seleccionados el re-trasplante continúa siendo el único tratamiento definitivo para el BOS avanzado con resultados de sobrevida similares al del trasplante inicial.

Conclusión

El trasplante de pulmón es un procedimiento que durante muchos años no tuvo gran difusión debido a los resultados desfavorables que se obtuvieron inicialmente. El desarrollo de la técnica quirúrgica sumada a los avances tecnológicos permitió, en centros de alta complejidad, mejorar la evolución de los pacientes trasplantados y disminuir las complicaciones a corto y largo plazo. Esta mejoría en los resultados generó el aumento del número de trasplantes de pulmón en el mundo. Actualmente es una técnica mundialmente aceptada y en crecimiento, lo que ha llevado a un considerable incremento de las listas de espera dado la escasez de órganos. Hoy en día gran parte de los esfuerzos se concentran en la recuperación de un mayor número de pulmones aptos para implantar. En este sentido son alentadores los resultados obtenidos con la utilización de órganos provenientes de donantes corazón parado y con las técnicas de recuperación de pulmones inicialmente subóptimos como el *ex-vivo*.

Referencias bibliográficas

1. HARDY JD, WEBB WR, DALTON JR. ML, WALKER JR. GR. Lung Homotransplantation in Man. *JAMA*. 1963;186:1065-1074. doi:10.1001/jama.1963.63710120001010
2. TORONTO LUNG TRANSPLANT GROUP. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 1986;314(18):1140-1145. doi:10.1056/NEJM198605013141802
3. PATTERSON GA, COOPER JD, DARK JH, JONES MT. Experimental and clinical double lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;95(1):70-74.
4. WEILL D, BENDEN C, CORRIS PA, DARK JH, DAVIS RD, KESHAVJEE S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 —an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):1-15. doi:10.1016/j.healun.2014.06.014
5. VAN RAEMDONCK D, VERLEDEN GM, BRAVIO I, AIGNER C, LANG G, KLEPETKO W. Lung Transplantation. In: Kuźdzał J, et al., eds. *ESTS Textbook of thoracic surgery*. Cracovia: Medycyna Praktyczna; 2015.

6. YUSEN RD, EDWARDS LB, KUCHERYAVAYA AY, BENDEN CH, DIPCHAND AI, GOLDFARB SB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report – 2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(10):1264-1277. doi:10.1016/j.healun.2015.08.003
7. CHAMBERS DC, CHERIKH WS, HARHAY MO, HAYES JR. D, HSICH E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(10):1042-1055. doi:10.1016/j.healun.2019.08.001
8. COPELAND H, HAYANGA A, NEYRINCK A, MACDONALD P, DELLGREN G, et al. Donor heart and lung procurement: A consensus statement. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(6):501-517. doi:10.1016/j.healun.2020.03.020