

11210

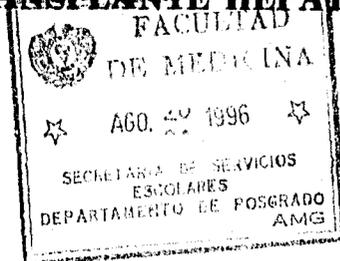


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

11  
27

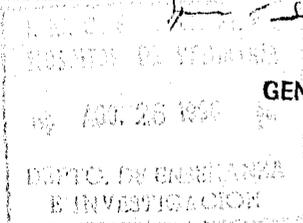
**MANUAL DE TRANSPLANTE HEPÁTICO**



**TESIS DE POSTGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**CIRUJANO PEDIATRA**  
P R E S E N T A E L  
DR. <sup>JOSE</sup> MIGUEL MACEDO PEREZ

ASESOR: DR. JOSE TREJO BELLIDO

MEXICO, D. F.  
**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**



GENERACION 1990-1996



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“ MANUAL DE TRANSPLANTE HEPATICO “**

**HOSPITAL DE PEDIATRIA**

**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**1994**

## ÍNDICE

I	COMITE DE TRANSPLANTES	1
II.-	INTRODUCCIÓN	3
III.-	ASPECTOS ÉTICOS DEL TRANSPLANTE DE ÓRGANOS	6
IV.-	SELECCIÓN DE CANDIDATOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO	14
V.-	EVALUACIÓN DEL PACIENTE CANDIDATO A TRANSPLANTE HEPÁTICO	22
VI.-	NUTRICIÓN DEL CANDIDATO A TRANSPLANTE HEPÁTICO	27
VII.-	EVALUACIÓN DEL DONADOR CADAVERICO Y MANEJO	32
VIII.-	TÉCNICA DE OBTENCIÓN MÚLTIPLE DE ÓRGANOS	43
IX.-	CIRUGÍA DE PREPARACIÓN DEL INJERTO	49
X.-	EVALUACIÓN PREOPERATORIA Y MANEJO ANESTÉSICO	52
XI.-	TÉCNICA QUIRÚRGICA DEL RECEPTOR	62
XII.-	ASPECTOS HEMATOLOGICOS	68
XIII.-	MANEJO POSTQUIRURGICO INMEDIATO ( UCI )	72
XIV.-	INMUNOSUPRESION Y RECHAZO	77
XV.-	ASPECTOS ANATOMOPATOLOGICOS	94
XVI.-	INFECCIONES EN EL PACIENTE TRANSPLANTADO	99
XVII.-	ASPECTOS PSICOLÓGICOS	106
XVIII.-	SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRANSPLANTADO	109
XIX.-	BIBLIOGRAFÍA	113

**COMITE DE TRANSPLANTES**

**DEFINICIÓN:**

**GRUPO PROFESIONAL DE TRABAJO, APROBADO POR LA SECRETARIA DE SALUD CON SEDE EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, PARA COORDINAR ACTOS DE DISPOSICIÓN DE ÓRGANOS Y TEJIDOS, CON FINES TERAPÉUTICOS.**

**CONSTITUCIÓN:**

**PRESIDENTE:**

**DR. LUIS JASSO GUTIÉRREZ**

**DIRECTOR DE LA UNIDAD**

**COORDINADOR GENERAL:**

**DR. LUIS MARIO VILLAFANA G.**

**JEFE DE DIVISIÓN DE CIRUGÍA**

**SECRETARIO TECNICO:**

**DR. JOSE TREJO BELLIDO**

**JEFE DEL SERVICIO DE TRANSPLANTES**

**VOCALES:**

**DRA. ELVIA GARCIA LOPEZ**

**JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA**

**DR. ARMANDO MADRAZO DE LA GARZA**

**JEFE DE SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA**

**DR. JOSE FARFAN CANTO**

**JEFE DE SERVICIO DE HEMATOLOGÍA**

**DR. CARLOS CARAZA PEREGRINA**

**JEFE DE DIVISIÓN DE AUXILIARES DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO.**

**DRA. LOURDES CABRERA**

**PATÓLOGA**

**DR. GUILLERMO RAMOS**

**PATÓLOGO**

**DR. LUIS MIGUEL MARQUEZ E.**

**JEFE DE TERAPIA INTENSIVA**

**DR. JUAN MANUEL SAUCEDA**

**JEFE DE HIGIENE MENTAL**

**DRA. BARBARA NOVELA**

**BANCO CENTRAL DE SANGRE**

**PROF. JORGE ARELLANO**

**INMUNOLOGÍA**

**DR. MARIO VIDAL PINEDA DÍAZ**

**JEFE DE ANESTESIA**

**DR. FORTINO SOLORZANO**

**JEFE DE INFECTOLOGIA**

PARA UN FUNCIONAMIENTO EFICIENTE, SE FORMAN SUBCOMITES DE  
TRANSPLANTES DE ACUERDO A LA ESPECIALIDAD PRINCIPAL:

- I. SUBCOMITE DE TRANSPLANTE RENAL
- II.- SUBCOMITE DE TRANSPLANTE DE CORNEA
- III.- SUBCOMITE DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSEA
- IV.- SUBCOMITE DE TRANSPLANTE HEPÁTICO.

PRESIDENTE:	DR. JOSE TREJO BELLIDO	
COORDINADOR:	DR. ARMANDO MADRAZO	
VOCALES:	DRA. JUDITH ROJAS	GASTROENTEROLOGIA
	DR. ALFONSO YAMAMOTO	CIRUGIA TRANSPLANTES
	DR. NOE SORIA	CLINICA TRANSPLANTES
	PROF. JORGE ARELLANO	INMUNOLOGIA
	DR. JESUS VALENCIA	TERAPIA INTENSIVA
	DRA. PILAR GONZALEZ	ANESTESIOLOGIA
	PSIC. PATRICIA ESCALANTE	PSICOLOGIA
	DR. HUMBERTO DIAZ P.	INFECTOLOGIA
	DRA. MA. TERESA BELTRAN	RADIODIAGNOSTICO
	DR. JOSE M. FARFAN	HEMATOLOGIA

## **INTRODUCCIÓN**

## TRANSPLANTE HEPÁTICO

### INTRODUCCIÓN

Uno de los procedimientos terapéuticos más importantes en los últimos tiempos han sido los trasplantes de órganos, que iniciados hace pocos más de tres décadas han tenido un desarrollo vertiginoso favoreciendo y estimulando a su vez el campo de la investigación clínica, fundamentalmente en la inmunosupresión farmacológica, así como en investigación básica de Inmunología, principalmente en el conocimiento de la identidad antigénica y de los fenómenos que condicionan la respuesta de rechazo. Son los avances en estas áreas los que han llevado a un tratamiento inmunosupresor más específico de la respuesta de rechazo con una disminución en los efectos colaterales o indeseables; el resultado ha sido claro, un aumento en el número de trasplantes y de los centros en que se realizan con un mayor y mejor calidad de vida que es finalmente el objetivo del procedimiento.

Si bien los trasplantes se iniciaron con el renal, esto se debió en gran parte a que el riñón es un órgano privilegiado: tolera mejor la isquemia, su función puede ser sustituida y por lo tanto el paciente puede esperar el mejor momento de un trasplante, es un órgano par y da con ello la posibilidad de poder ser transplantado de un donador vivo, como de hecho fue el inicio, y puede ser colocado en posición heterotópica, siendo la técnica quirúrgica más sencilla. Todos estos factores lo hacen el órgano más transplantado hasta la fecha y es la unidad de comparación para evaluar otro tipo de trasplantes.

Por el contrario, el trasplante hepático aunque iniciado en 1963 en el campo clínico por el Dr. Thomas Starzl, en Denver, Colorado, afrontó dificultades técnicas iniciales y los pobres resultados que se obtuvieron en un principio lo mantuvieron en la categoría de procedimiento experimental hasta finales de la década de los 80's, en que el adventimiento de una nueva droga inmunosupresora, la ciclosporina, permitió una mejoría en la supervivencia, que en 1983<sup>a</sup> dejó de considerarse dentro del campo experimental y se le señaló como el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad hepática terminal, iniciándose así una amplia experiencia en el área clínica que aún continúa abarcando pacientes con tumor hepático no reseccable y en algunos padecimientos metabólicos o deficiencias enzimáticas que pueden ser mejoradas substancialmente o incluso corregidas, mediante el trasplante hepático. Aunque en las series iniciales se mostró una mayor supervivencia en pacientes pediátricos, esto quizás este condicionado por una mejor tolerancia a los cambios hemodinámicos transoperatorios; sin embargo en la actualidad se obtienen resultados similares en casi los grupos etarios gracias a: mejoría en la técnica operatoria, tanto en la obtención de órganos como en el implante; un mejor conocimiento y manejo de los eventos transoperatorios principalmente en la fase anhepática y en período de reperfusión; a mejores recursos tecnológicos (bomba parcial de circulación extracorpórea, bomba de infusión rápida, tromboelastografía, coagulador de argón entre otros con el adventimiento de la solución de la Universidad de Wisconsin (UW).

Hasta hace poco existía una gran mortalidad en los pacientes en lista de espera, sobretudo de pacientes pediátricos, debido a la escasez de donantes; y han sido estos mismos avances en la preservación de órganos que han permitido la "manipulación ex-vivo" pudiendo con ello reducir el tamaño del hígado o dividirlo para ser utilizado en dos receptores, y más recientemente en la realización de transplantes segmentarios de donador vivo relacionado, cuyos resultados al momento actual no son todavía concluyentes pero sí muy alentadores.

Nuevas drogas inmunosupresoras están siendo utilizadas clínicamente, como la FK-506, que es más potente que la Ciclosporina como inmunosupresor, y se ha considerado el transplante hepático como su mejor indicación, particularmente en niños (1er. Congreso Internacional de FK-506, 21-24 Agosto 1991). Otras drogas están aún en fase inicial, ellas son: la R15mpiclna y la RS-61443 (Ac. Micofenólico), cuyo efecto parece ser sinérgico con la Ciclosporina y más selectivo sobre las células inmunocompetentes; todo ello permitirá nuevas estrategias inmunosupresoras que nos acerquen al ideal de la inmunosupresión en transplantes: especificidad para la respuesta de rechazo, preservación de los mecanismos de inmunidad sobretudo a las infecciones, ausencia de efectos indeseables o toxicidad. Todo hace vislumbrar aún mejores resultados en los transplantes de órganos en un futuro próximo.

## **ASPECTOS ÉTICOS DEL TRANSPLANTE DE ÓRGANOS**

## LOS DERECHOS HUMANOS Y LA ÉTICA MÉDICA EN EL TRANSPLANTE DE ÓRGANOS

### INTRODUCCIÓN

La atención médica en la era moderna constituye un complejo problema económico y social. Algunas de las concepciones éticas tradicionales en la relación médico-paciente han sido transformadas, y en nuestros días es cada vez más evidente que son el resultado de los criterios y valores que tiene la colectividad sobre la vida humana y la justicia.

Expresando de otra forma, los principios filosóficos (ontológicos ó teológicos) en que se sustentan la organización de una sociedad, determinan en gran parte el contexto ético de las relaciones humanas entre el médico y el enfermo. Desde el punto de vista, los principios y deberes de un médico que ejercer en el seno de una sociedad caracterizada por una forma de gobierno autocrática, esto es vertical y absolutista serán cualitativamente diferentes a las de aquel que se desenvuelve en una sociedad democrática y plural. Por tal razón es difícil entender la ética médica de nuestra época al margen del desarrollo histórico de las ideas que dieron origen al concepto de derechos humanos.

El humanismo, por definición, centra su pensamiento en torno a la preocupación del hombre sobre su destino y se inicia con la reflexión de sí mismo y su sitio en el universo. En la cultura occidental los primeros testimonios filosóficos se encuentran en el periodo greco-romano del siglo VII A.C.; al siglo III de nuestra era, con Tales de Mileto, Sócrates, Aristóteles, Platón, etc. Posteriormente la filosofía cristiana iluminó la época medieval con el pensamiento de San Agustín, San Anselmo, Sto. Tomás de Aquino y San Pablo entre otros.

Con el Renacimiento en el siglo XV se volvió a la filosofía de los clásicos griegos y romanos. Su evolución ulterior tuvo como expresión política más clara y general el reconocimiento del hombre como única fuente de derechos en contraposición a un orden divino y natural.

La legitimación de estas ideas las encontramos en el siglo XVII en los escritos de Hugo Grocio, Thomas Hobbes y John Locke. Para Locke, el estado natural del hombre es consustancial a la libertad y a la igualdad. De aquí que sus convicciones políticas constituyan una afirmación de la voluntad del individuo contra el poder del estado, las cuales encuentran su expresión legal en la carta inglesa de derechos de 1689, documento histórico que asentó definitivamente el sistema parlamentario Británico. Con éste espíritu su estructura posteriormente la Declaración Francesa de los Derechos del Hombre y el Ciudadano de 1789. Jean Jaques Rousseau (1712-1778) filósofo precursor de la Revolución Francesa, escribió en el Contrato Social que "el hombre ha nacido libre y para que vuelva a ser libre es necesario establecer las bases de un contrato social".

A su vez el filósofo Emmanuel Kant (1724-1804) **han influido enormemente en nuestra cultura a partir de su teoría ética sustentada en los principios morales sobre la voluntad y el deber. Su tesis fundamental se basa en el imperio categórico, el cual enuncia en los siguientes términos: "Obra de tal modo que la máxima de tu voluntad pueda valerse siempre, al mismo tiempo, como principio de una legislación universal"**.

En una época más reciente esta línea de pensamiento fue rebustecida por el código de Nuremberg de 1947, que culminó los procesos invocados contra los responsables de los abusos cometidos en los prisioneros de guerra. Tales abusos incluyeron una gran variedad de experimentos médicos. Este documento de postguerra prescribió un cuerpo doctrinal y jurídico de alcance, el cual centralizó sus intereses en el respeto y preservación de la vida dignidad humana. Postuló el consentimiento voluntario como requisito indispensable para la realización de experimentos en seres humanos esto último es el antecedente inmediato de lo que conocemos como consentimiento informado.

#### LA DECLARACIÓN

Son estos algunos de los antecedentes más relevantes de la Declaración Universal de los Derechos Humanos, suscrita por los países miembros de la Organización de las Naciones Unidas la noche del 10 de Diciembre de 1948. De su doctrina se derivaron dos documentos afines : el Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales y el Pacto de Derechos Civiles y Políticos.

La Declaración tiene el carácter de un manifiesto genérico y de referencia, sin fuerza legal, en tanto que los Pactos obligan a todos los estados que lo ratifican o suscriben. Con frecuencia los Derechos Civiles y Políticos (derecho a la vida, libertad, igualdad ante la Ley, Salud, etc.) se les denomina derechos negativos ya que son previos a la Constitución del Estado, son innatos e inherentes a la naturaleza humana. Los Derechos Positivos por que solo adquieren validez a través de la legislación y puede ser puestos en práctica por el Estado.

La diferencia establecida entre ambos tipos de derechos no es artificiosa. Los Derechos Políticos y Civiles los posee el individuo por su propia naturaleza humana, son inalienables e indescriptibles, y la responsabilidad de los gobiernos es salvaguardarlos inclusive ante decisiones que, en un momento histórico determinado, puede llegar a ser tomadas por la mayoría de la Sociedad en una especie de "democracia ciega ó dirigida".

Los Derechos económicos, sociales y culturales son, en cambio, el resultado de acciones predefinidas y planeadas por el estado y con frecuencia constituyen un propósito de mejorar el bien común. Este tipo de derechos sólo pueden ser reivindicados por las sociedades en acciones conjuntas, como por ejemplo elevar los niveles de educación y

salud. Debe tenerse presente que lo que constituyen los niveles básicos de educación y salud hasta donde deben ser asegurados por estado, no es una responsabilidad que pueda adoptar cada individuo en forma independiente. Es necesario señalar que tanto los derechos civiles y políticos como los económicos sociales y culturales son enunciados como derechos individuales en la Declaración y en los Pactos ya citados.

Estos derechos no constituyen un ejercicio de retórica, han sido la fuente de otros documentos y acuerdos Internacionales, y la fuerza moral de sus principios doctrinarios han adquirido tal relevancia en nuestros días que sirven de límite y contrapeso a las acciones arbitrarias de algunos estados.

Los derechos humanos son, por tanto, el hilo de oro conductor que nos lleva hasta la adopción de códigos internacionales que tienen por objetivo proteger a los pacientes y establecer los principios de ética con que deben regularse las funciones del personal de salud. Entre estos textos normativos cabe destacar: la Declaración de Helsinki I (1964) y II (Tokio 1975), la propuesta de normas internacionales para la Investigación Biomédica en sujetos humanos OMS 1982, los derechos del paciente (Lisboa 1981), así como aquellos que en el ámbito internacional reconocen como a la salud como un derecho universal.

Como una extensión de los documentos anteriores, la expedición de normas para la investigación en animales señala las responsabilidades que deben considerarse en los estudios de medicina humana con apoyo en el manejo y utilización de animales.

#### **PREFERENCIAS PROXIMAS**

Como en este escrito nos referimos a los problemas de derechos humanos en relación al trasplante de órganos, señalamos en seguida algunos textos donde se hace alusión, al derecho a la salud.

En primer término, la Declaración Universal de los Derechos Humanos dispone en el artículo 25:

1. Todo ser humano tiene el derecho a un nivel de vida que le permita a él mismo y a su familia gozar de salud y bienestar que incluyan la alimentación, el vestido, la vivienda, la asistencia médica y los servicios sociales necesarios.

2. La maternidad y la infancia han de ser objeto de especial cuidado y asistencia. Todos los niños nacidos ó no de matrimonio, tiene derecho a igual protección social.

Así mismo, el Pacto Internacional de Derechos Económicos, sociales y Culturales establece:

1. Los estados partes en el presente pacto reconocen el derecho de toda persona al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental.

Entre las medidas que deberán adaptarse los Estados Partes en el Pacto, figurarán las necesarias para lograr:

- a) La reducción de la mortalidad y la mortalidad infantil y el sano desarrollo de los niños.
- b) El mejoramiento en todos sus aspectos de la higiene del trabajo y del medio ambiente.
- c) La prevención y tratamiento de las enfermedades epidémicas, endémicas, profesionales y de otra índole y la lucha contra ellas.
- d) La creación de condiciones que aseguren a todos la asistencia médica y servicios médicos en caso de enfermedad.

A su vez, el Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos expresa:

El derecho a la vida es inherente a la persona humana. Este derecho está protegido por la Ley. Nadie puede ser privado de la vida arbitrariamente.

Nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos ó científicos.

En México, los principios de la Declaración Universal de los Derechos Humanos y de documentos afines han sido incorporados a la legislación vigente. En relación con la seguridad social a partir de la Constitución de 1917, los estados de la Federación quedaron facultados de acuerdo con el artículo 123, fracción XXIX para legislar en el sentido de promover el establecimiento de cajas de seguro de invalidez, de vida, de cese involuntario de trabajo, de accidentes y de otros fines análogos. Posteriormente, el 6 de septiembre de 1929, se promulgó una reforma a la fracción XXIX, para dar lugar a la creación del Seguro Social con carácter obligatorio, expresándose textualmente: Se considera de utilidad pública la expedición de la Ley del Seguro Social y ella comprenderá seguros de invalidez, de vida, de cesación involuntaria de trabajo, de trabajo y accidentes y otros con fines análogos.

#### EL TRANSPLANTE DE ÓRGANO

El transplante de órganos ha proporcionado salud a miles de personas en todo el mundo. Sin embargo, ha planteado al mismo tiempo numerosos problemas financieros, éticos y legales que solo pueden resolverse dentro de un marco de observancia de los derechos humanos. Nos referimos en seguida a algunas de las áreas de mayor conflicto:

**DONADORES VIVOS:** En nuestros días hay pocas objeciones para el uso de injertos renales ó de médula ósea procedente de donadores vivos que tienen relación consanguínea con los receptores con motivo de controversia la aceptación de menores de edad, personas mentalmente discapacitadas y personas sin relación familiar con el receptor. En México no se acepta la donación de órganos de menores de edad, ni de los incompetentes mentales, con objeto de evitar abusos. En los casos donde no existe relación familiar de la pareja donador-receptor deben excluirse presiones corruptivas y la venta de órganos.

Mayores problemas plantean las donaciones parciales de órganos sólidos, como el hígado y el páncreas, donde el riesgo aparente para el donante es mayor que en el caso de los trasplantes renales. A éste respecto, Stutherman y Najarian, en Minnesota, U.S.A., han desarrollado el trasplante segmentario de páncreas para enfermos con Diabetes Mellitus tipo I con donadores vivos a quienes se le realiza pancreatectomía parcial; el segmento de páncreas posteriormente se revasculariza con los vasos ilíacos del receptor. Más recientemente se han realizado trasplantes de un lóbulo hepático de la madre o del padre a su hijo. Estas intervenciones han sido realizadas con la aprobación de los Comités de Ética de los Hospitales respectivos.

**DIAGNOSTICO DE MUERTE CEREBRAL.** El derecho a la salud y la vida deben respetarse cuando se plantea el diagnóstico de muerte cerebral (MC), ya sea que se trate de un donador de órganos ó no.

Debe evitarse el diagnóstico de MC en forma prematura y el cuerpo de los donadores debe tratarse con el mayor respeto.

**RECEPTORES DE ÓRGANOS DE CADÁVER.** Aún en países desarrollados la disponibilidad de órganos de cadáveres es insuficiente para el número de receptores potenciales. Por tanto, es necesario instrumentar un proceso selectivo. Este puede adquirir diferentes características de acuerdo a la institución o país donde se desarrolla. Así dichas características podrían discernirse de la siguiente manera:

- a) Individuales de carácter médico: Por ejemplo, el estado clínico del enfermo, los factores de riesgo inmunológico, la enfermedad que dio origen a la falla del órgano, tiempo de espera en el programa de trasplantes, etc.
- b) Individuales de carácter no médico: Nivel socioeconómico y relevancia social de los receptores. Este aspecto tiene mayor o menor significado de acuerdo con el sitio donde se lleva a cabo la selección.
- c) Sociales: Se expresan por medio de políticas generales de salud.

**XENOINJERTOS.** En el momento actual no es factible el uso de órganos de animales para trasplante en humanos, este tipo de trasplantes se encuentran en fase experimental y su justificación en el futuro dependerá de la disponibilidad de órganos de cadáver para responder a las crecientes demandas y de su aceptación social. Hoy por hoy si se consideran las necesidades de órganos para enfermos con insuficiencia renal crónica, daño hepático y cardiopatías, las posibilidades de satisfacer las necesidades venideras se presentan como imposibles. En el pasado se han cometido abusos con la realización de xenoinjertos, ahí donde la sustentación científica del experimento era muy pobre. Por ello, el Dr. Francis D. Moore de la Escuela de Medicina de Harvard, en Boston, USA, ha propuesto los siguientes requisitos para permitir los intentos ocasionales de xenoinjertos:

- a) Apoyo de investigación experimental en el laboratorio.
- b) Un equipo quirúrgico experimentado en la realización de los procedimientos.
- c) Un ambiente ético adecuado.

**MENORES DE EDAD ANENCEFALOS.** En general se acepta la aplicación de los criterios de MC en el adulto a niños mayores de 5 años de edad, si bien para algunos autores podría aplicarse desde los 3 meses de edad. No obstante existen recomendaciones para el uso de métodos de estudios confirmatorios, tales como la angiografía cerebral con medio de contraste o radiosótotos y ultrasonografía doppler craneal, además de la electroencefalografía.

Los criterios que deben aplicarse para el fallecimiento en anencéfalos deben ser los mismos que se rigen para los demás; esto es, si se encuentran funciones de tallo cerebral en un anencéfalo no debe aceptarse como donador.

**Uso de tejido fetal.** No existe consenso sobre el uso de tejidos vivos procedentes de un feto, para efectos de trasplante, en forma concomitante debe enfrentarse el problema (cuando menos teórico) de los abortos inducidos con el propósito de aprovechar los tejidos viables.

**Asignaciones presupuestales.** Las políticas sanitarias tienen como objetivo proporcionar las mejores condiciones de salud a la comunidad con el óptimo aprovechamiento de los recursos económicos. Independientemente del carácter que adquiera un concepto de justicia particular, desde el punto de vista ético no se justifica la inversión injustificada de presupuestos a programas que afecten la ejecución de servicios que atiendan necesidades básicas de salud.

De esta forma después del fallecimiento y en los casos de muerte cerebral, la comunidad podrá disponer de los órganos necesarios para distribuirlos equitativamente entre los enfermos que los necesitan.

**Uso de tejido fetal.** No existe consenso sobre el uso de tejidos vivos procedentes de un feto, para efectos de trasplante. En forma concomitante debe enfrentarse el problema (cuando menos teórico) de los abortos inducidos con el propósito de aprovechar los tejidos viables.

**Asignaciones presupuestales.** Las políticas sanitarias tienen como objetivo proporcionar las mejores condiciones de salud a la comunidad con el óptimo aprovechamiento de los recursos económicos. Independientemente del carácter que adquiera un concepto de justicia particular, desde el punto de vista ético no se justifica la inversión injustificada de presupuestos a programas que afecten la ejecución de servicios que atiendan necesidades básicas de salud.

De esta forma después del fallecimiento y en los casos de muerte cerebral, la comunidad podría disponer de los órganos necesarios para distribuirlos equitativamente entre los enfermos que los necesitan.

Por lo comentado se entiende que cualquier institución en donde exista un programa de trasplante de órganos y/o tejidos, debe contar con los medios médicos y administrativos que aseguren el respeto a la dignidad de las personas; los derechos humanos de los enfermos y de sus familiares que deben de estar protegidos de acuerdo con las normas establecidas en diferentes documentos internacionales de aceptación universal, específicamente en nuestro país han sido incorporados a la legislación vigente (Código de Nuremberg, Declaración de Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas 1981).

En el Hospital de Pediatría C.M.N. Siglo XXI se cuenta con un COMITÉ DE ÉTICA que supervisa el contenido moral de los procedimientos de estudio y tratamiento en los pacientes y especialmente sanciona la aplicación de nuevos métodos terapéuticos.

Al mismo tiempo, el COMITÉ DE TRANSPLANTE, está constituido por médicos especialistas que desempeñan sus funciones de acuerdo a lo establecido por la Ley General de Salud.

**SELECCIÓN DE CANDIDATOS A TRANSPLANTE  
HEPÁTICO**

## SELECCION DE CANDIDATOS

El trasplante hepático deberá ser considerado en todo paciente con evidencia de falla hepática terminal; sin embargo el aspecto más importante es considerar el trasplante antes de que el paciente se encuentre en estado agónico, o bien cuando otras formas de tratamiento han incrementado el riesgo de trasplante.

Los parámetros más importantes en la selección del candidato a trasplante son en mayor medida: el estado clínico del paciente, la presencia de posibles contraindicaciones que pueden ser absolutas o relativas y las guías de selección propias del centro de trasplante según la experiencia del mismo, o bien en centros que comienzan a tomar la experiencia de centros ya conocidos.

Los candidatos en general serán seleccionados por el gastroenterólogo y el cirujano en conjunto, y solo en casos de debate discutirse con todo el comité de trasplante antes de incluirlos en una "LISTA DE ESPERA". En esta lista se clasificará a los pacientes de supervivencia, teniendo siempre presente lo siguiente en los pacientes:

Cualquier paciente podrá ceder su lugar en caso de una urgencia en la que el trasplante sea el tratamiento prioritario de otro paciente.

### O B J E T I V O S

Los objetivos en la evaluación de un paciente candidato a trasplante hepático son:

- a) Confirmar el diagnóstico
- b) Estadificar al paciente de acuerdo a la urgencia del trasplante
- c) Definir las condiciones anatómicas ( fundamentalmente vasculares )
- d) Identificar y descartar focos infecciosos, así como un perfil virológico.
- e) Evaluar e iniciar el apoyo psicosocial tanto para el paciente como para el núcleo familiar, así como un estudio socioeconómico que nos permita plantear posibles soluciones tanto durante el periodo perioperatorio que suele ser prolongado como a largo plazo.

A continuación enumeramos y analizamos las indicaciones, contraindicaciones y tiempo ideal para el trasplante en diferentes patologías que cursan con insuficiencia hepática.

En general se consideran candidatos a trasplante hepático:

**I. ENFERMEDAD HEPÁTICA PROGRESIVA QUE LLEVA  
INVARIABLEMENTE A INSUFICIENCIA HEPÁTICA GRAVE.**

**1. ATRESIA DE VIAS BILIARES (Indicación más frecuente en Pediatría).**

**2. COLESTASIS INTRAHEPÁTICA**

- a) Hepatitis neonatal idiopática
- b) Escasez de conductos biliares no sindrómica
- c) Colestasis intrahepática familiar (Enf. de Byler).

**3. HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA-CIRROSIS**

- a) Hepatitis B
- b) Hepatitis C (No A No B)
- c) Autoinmune
- d) Idiopática

**4. HEPATITIS FULMINANTE**

- a) Hepatitis viral aguda
- b) Inducidas por drogas o tóxicos
- c) Enfermedad de Wilson

**II. ENFERMEDADES HEPÁTICAS EN LAS QUE EXISTE GRAN MORBILIDAD Y SOBREPASA EL RIESGO DEL TRANSPLANTE.**

1. Escasez de conductos biliares sindrómica ( Síndrome de Alagille )
2. Enfermedades metabólicas (por defectos enzimáticos) por sus efectos multisistémicos.
  - a) Crigler Najjar y deficiencia de Ornitil-transcarbamilasa ( por efectos irreversibles en el sistema nervioso central ).
  - b) Hipercolesterolemia familiar ( por sus efectos cardiovasculares ).
  - c) Deficiencia de alfa -1- antitripsina ( por el desarrollo de enfisema pulmonar y nefritis membrana proliferativa ).
  - d) Enfermedades de almacenamiento de glucógeno. Glucogénesis tipo IV, III y I ( cuando no es posible llevar control médico metabólico ).
  - e) Tirosinemia ( por el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma ).

**III. ENFERMEDADES QUE AFECTAN SECUNDARIAMENTE AL HÍGADO.**

- a) Fibrosis quística
- b) Colangitis esclerosante secundaria.

**IV. TUMORES HEPÁTICOS PRIMARIOS SIN METÁSTASIS**

- a) Hepatoblastoma
- b) Carcinoma hepatocelular
- c) Sarcoma
- d) Hemangioma

**V. MISCELÁNEOS**

- a) Cirrosis criptogénica
- b) Fibrosis hepática congénita (rara vez desarrollan insuficiencia hepática severa)
- c) Enfermedad de Caroli
- d) Cirrosis secundaria a administración prolongada de nutrición parenteral.
- e) Síndrome de Budd-Chiari

## ATRESÍA DE VÍAS BILIARES

El 90% de los candidatos a trasplante hepático menores de 2 años tienen atresia de vías biliares, y en un 50 y 75% del total de trasplantes corresponden a esta patología. Aunque la portoenterostomía de Kasai ha mejorado la vida de estos pacientes, según la serie de Alagille, 40% no obtiene flujo biliar satisfactorio, 30% tienen colestasis persistente a pesar de un éxito inicial en la cirugía y el 5% tienen buena respuesta, pero pueden desarrollar Cirrosis por recurrencia o persistencia de la colestasis. El primer grupo necesita el trasplante antes de los 2 años de edad y los otros 2 grupos entre los 2 y 15 años de edad, ya que los niños con atresia de vías biliares no operada y en quienes ha fallado el Kasai llegan a un estado terminal entre los 9 y 18 meses de edad, es decir, los pacientes en los que ha fallado la obtención del flujo biliar después de la cirugía, con descompensación hepática progresiva y complicaciones tales como hipertensión portal con sangrado por varices esofágicas, son candidatos inmediatos a trasplante, a diferencia de aquellos pacientes con descompensación hepática y complicaciones que no ponen en peligro la vida, en ellos el trasplante se puede realizar hasta permitir un máximo crecimiento. En general la supervivencia a un año alcanza 75-80%.

Es importante cuando un niño es diagnosticado con atresia de vías biliares antes de los 3 meses de vida realizar portoenterostomía, ya que cualquier procedimiento que prolongue la supervivencia de estos niños los hace susceptibles que esperen un donador. También es importante que el cirujano que realice la intervención de Kasai, sea experto en el área ya que la manipulación excesiva y las revisiones múltiples aumentan el grado de dificultad del trasplante.

## HEPATITIS CRÓNICA

A diferencia de la atresia de vías biliares en que se conoce perfectamente la historia de la enfermedad, la hepatitis crónica tiene múltiples causas y por lo tanto su curso es impredecible. No obstante cuando la descompensación hepática es severa e irreversible, se siguen los lineamientos generales para el trasplante.

## HIPOPLASIA DE VÍAS BILIARES

Aunque su fisiopatología es siempre de la atresia de vías biliares su comportamiento en general es mucho más benigno, permitiendo al paciente llegar a una edad en que el procedimiento tiene mayor probabilidad de éxito y por el otro lado, la probabilidad de contar con un donador se incrementa.

## **ENFERMEDADES METABOLICAS HEPATICAS**

Esta también incluye una amplia gama de padecimientos, errores del metabolismo que pueden causar falla hepática irreversible y enfermedad con manifestaciones extrahepáticas.

### **DEFICIENCIA DE ALFA 1 ANTITRIPSINA**

Es un padecimiento relativamente común, autosómico recesivo, que se presenta en 1:200 individuos, no obstante las manifestaciones de la enfermedad en etapas tempranas de la vida son variables, y el trasplante hepático se deberá llevar a cabo cuando existan manifestaciones de descompensación hepática o sus complicaciones, ya que la prevalencia de enfermedad pulmonar asociada es alta. El trasplante corrige el defecto enzimático reportándose hasta el momento buenos resultados en 11 años la supervivencia en promedio, sin evidencia de que hayan desarrollado enfermedad pulmonar.

### **ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO DE GLUCÓGENO**

En este caso el trasplante se indica por el descontrol metabólico que no se puede manejar desde el punto de vista médico. El trasplante corrige por completo el defecto metabólico llevando a normalización de la glucemia. Se han realizado sobre todo en los tipos I y IV.

### **HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR (HIPERLIPOPROTEINEMIA)**

No se conoce con exactitud la historia natural, pero se identifican alteraciones cardiovasculares en época temprana de la vida ; el trasplante hepático modificará substancialmente su evolución.

### **ENFERMEDAD DE WILSON**

Con el tratamiento con Penicilina y Trientina, está indicado el trasplante solo en casos de presentación de hepatitis fulminante o ante falla en el tratamiento médico, antes de que haya desarrollo de complicaciones neurológicas.

## OTROS TRASTORNOS METABÓLICOS

Entre otras alteraciones metabólicas que son indicación de trasplante están: Síndrome de Crigler - Najjar tipo I, protoporfiria, galactosemia, fructosemia ( cuando hay cirrosis o bien hay desarrollo de neoplasias ).

## CIRROSIS POSTNECROTICA

En la serie de adultos representa con mucho I grupo más grande de candidatos a trasplante, en cambio, en el grupo pediátrico es una enfermedad poco común. Este grupo incluye pacientes que han tenido hepatitis no A no B o hepatitis B que desarrollan cirrosis, o bien aquellos con hepatitis neonatal. Las indicaciones de trasplante son las generales para hepatitis con daño fundamentalmente hepatocelular, en general es posible predecir su evolución o su estado en base a ello se establece el momento del trasplante o bien cuando se presentan complicaciones como sangrado por varices, peritonitis, ascitis intratable, Sx. hepatorenal.

## HEPATITIS FULMINANTE

La etiología suele ser variable. La mayoría es secundaria a hepatitis viral, aunque raramente se identifica el virus. Otro grupo más pequeño es de las hepatitis tóxicas o enfermedades metabólicas que pueden presentarse como manifestación inicial de una falla hepática aguda tales como enfermedad de Wilson o tirosinemia.

El trasplante esta indicado con el desarrollo de encefalopatía y coagulopatía. El problema es este caso es hacerlo en el momento preciso ya que los fracasos se deben en la mayor parte de las veces a Hepatitis fulminante. Infiuye en la decisión del trasplante la etiología de la hepatitis y el estado de encefalopatía con la limitante más grande de contar con un donador en el momento adecuado. Este último factor es decisivo para llevar a cabo el trasplante.

## CONTRAINDICACIONES PARA EL TRANSPLANTE HEPÁTICO

En general las contraindicaciones son consideradas relativas y absolutas:

### RELATIVAS:

1. Enfermedades en las que existen alternativas aceptables en la terapéutica médica.
2. Enfermedades en las que por daño neurológico la calidad de vida no es aceptable.
3. Enfermedades con afección multisistémica ya sea primaria o secundaria a la enfermedad hepática que pone en peligro el éxito del trasplante.
4. Infección sistémica de origen extrahepático que no ha podido ser erradicada antes del trasplante.
5. Enfermedades de las que se espera tengan recurrencia como tumores o infecciones.
6. Enfermedades cardíacas o pulmonares que produzcan cortocircuitos con presión arterial de  $02 < \text{de } 50 \text{ mmHg}$  con fracción inspirada de  $02$  del  $100\%$ .
7. Trombosis portal

### ABSOLUTAS:

1. Sx. de Inmunodeficiencia Adquirida
2. Enfermedad maligna no controlada
3. Sepsis

**EVALUACIÓN DEL PACIENTE CANDIDATO A  
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

## EVALUACIÓN PRETRANSPLANTE

En general debe incluir:

- Historia clínica completa y exploración física
- Función hepatocelular
- Resultados de biopsia hepática
- Complicaciones secundarias a la hepatopatía y tiempo de evolución de las mismas
- Grado de disfunción hepática

Estos datos deberán ser los mínimos llenados para incluir a un paciente en el protocolo de trasplantes y deberán ser realizados en la unidad de referencia.

Cuando el paciente es referido al centro del trasplante, el receptor y su familiar deberán ser entrevistados por:

- a) el equipo de gastroenterólogos pediatras,
- b) una enfermera pediatra especializada en nutrición, crecimiento y desarrollo,
- c) los cirujanos de trasplante,
- e) por trabajo social,
- f) por el departamento de salud mental.

Estas entrevistas iniciales servirán para detectar problemas en la dinámica familiar que son importantes para la realización y seguimiento del niño transplantado y para que el familiar se vaya interrelacionado con el equipo de trasplantes y tenga la confianza de realizar preguntas. Una vez efectuadas estas entrevistas y en base a datos clínicos, de laboratorio y de gabinete el caso deberá ser discutido por el equipo de trasplante que se reunirá periódicamente para presentación de casos clínicos, sesiones en las cuales se decidirá si se incluye o no a un paciente como candidato a trasplante y se registrará de acuerdo a la urgencia del tratamiento.

La primera fase de la evaluación consistirá en confirmar el diagnóstico y en seguida ver el grado de falla hepática. Tomando en consideración la CLASIFICACIÓN DE CHILD se detectará las complicaciones y, por último se colocará al candidato de acuerdo a la prontitud con que el trasplante se deberá realizar.

## **EVALUACIÓN DEL CANDIDATO A TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Los datos de la evaluación incluirá:

- Nombre
- Sexo
- Edad
- Nombre del padre
- Nombre de la madre
- Dirección
- Teléfono
- Peso, talla e índices somatométricos
- Diagnóstico
- Estado de hepatopatía ( Clasificación de Child )
- Centro de referencia
- Pediatra del centro de referencia
- Estudio socioeconómico
- Resumen clínico
- Resumen quirúrgico ( en caso de cirugías previas de hígado y vías biliares )
- Inmunizaciones

## **ESTUDIOS RADIOLOGICOS**

1. **ULTRASONIDO RADIOLOGICO:** Para documentar permeabilidad de la vena porta sobretodo en pacientes postoperados de portoenterostomía, es decir, en pacientes con atresia de vías biliares o con cirugías previas hepatobiliares o extensas.
2. **EDAD ÓSEA RADIOLOGICA:** Para documentar la presencia de anomalías en la mineralización ósea y la afección en el crecimiento.
3. **RX. DE TÓRAX Y SENOS PARANASALES:** Para descartar procesos infecciosos inherentes.

#### **ESTUDIOS DE LABORATORIO:**

1. **Biometría hemática con índices eritrocíticos, diferencial, plaquetas y reticulocitos.**
2. **TP, TPT, TT, Tiempo de sangrado ( Método de Ivy ), agregación plaquetaria con factor de ristocetina, fibrinógeno, productos líticos de fibrina, factor de Von Willebrand, factor VIII, tHs en euglobulina y antitrombina III.**
3. **Pruebas de función hepática: ALT, AST, GGT, fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, proteínas totales por electroforesis, albúmina, globulina, bilirrubinas, perfil de lípidos completo incluyendo electroforesis de lipoproteínas.**
4. **Alfa fetoproteínas.**
5. **Alfa 1 antitripsina**
6. **Urea, creatinina y nitrógeno urélico séricos**
7. **Examen general de orina**
8. **Electrolitos séricos completos incluyendo calcio iónico, fósforo, magnesio.**
9. **pH y CO<sub>2</sub> T**
10. **Niveles séricos de vitamina D, vitamina E y A**
11. **Grupo y Rh**

#### **ESTUDIOS SEROLOGICOS**

1. **Citomegalovirus**
2. **Varicela Zoster**
3. **Ebstein Barr**
4. **HIV**
5. **Rubéola**
6. **Herpes virus**
7. **Ag de superficie de hepatitis B ( HBsAg )**
8. **Hb Core**
9. **IgM e IgG anti A**
10. **Hepatitis C**

Los criterios clínicos y bioquímicos para decidir el tiempo del trasplante en hepatopatía crónica son:

Para enfermedad crónica:

**CLÍNICOS:** Enfermedad ósea refractaria a tratamiento  
Falla en el crecimiento  
Prurito intratable  
Datos clínicos de falla hepática progresiva  
Sangrado por várices esofágicas recurrentes  
Ascitis resistente a diuréticos  
Encefalopatía hepática  
Síndrome hepatorenal  
Peritonitis bacteriana recurrente  
Septicemia recurrente  
Presencia o sospecha de carcinoma hepatocelular

**LABORATORIO:** Bilirrubina sérica de 10-15 mg/dl  
Colesterol menor de 100 mg/dl  
Albumina < a 2.5 g/dl  
Tiempo de protrombina > 10" con respecto al control que no corrige con vitamina K.  
Encefalopatía progresiva ( Estadio III o mayor )

Para falla hepática aguda:

Bilirrubina sérica > de 20 mg/dl o > de 10 pero en incremento  
Tiempo de protrombina > 10" con respecto al control que no corrige con vitamina K  
Encefalopatía progresiva ( Estadio III o mayor ).

Con todo aquello, el momento preciso e idóneo del trasplante es difícil de determinar ya que este debe realizarse antes que la falla hepática sea irreversible.

**NUTRICIÓN DEL CANDIDATO A  
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

## NUTRICION DEL CANDIDATO A TRANSPLANTE HEPATICO

El apoyo nutricional es esencial en los candidatos a trasplante hepático así como en los ya transplantados. En general el estado nutricional del paciente con hepatopatía crónica es precario, el flujo inadecuado de bilis hace que la cantidad de sales biliares que llega a la porción proximal del intestino delgado sea insuficiente, afectando la absorción de grasas y vitaminas liposolubles. Se sabe que los niños tienen aumento del gasto energético en reposo por lo que necesitan dietas hipercalóricas cuya aceptación es difícil, ya que a medida que progresa el daño hepático, el paciente se torna anoréxico y se agregan otras alteraciones metabólicas a otros niveles que se enlistan a continuación:

### METABOLISMO PROTEICO

- 1) Disminución de las enzimas del ciclo de la urea.
- 2) Alteración en el aminoácido con aumento de los aminoácidos aromáticos, y disminución de los ramificados taurina y cisteína.
- 3) Aumento en el catabolismo proteico por el hipercatabolismo per sé aún en situaciones de stress, así como por la acidosis metabólica originada por la disminución del potasio corporal total.
- 4) Aumento en la producción de amoníaco.
- 5) Disminución de la síntesis de albúmina.

Alteraciones que se traducen clínicamente por pérdida de las masas musculares, edema y riesgo de desarrollar encefalopatía hepática.

### METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

- 1) Aumento de la actividad de la glucosa 6 fosfatasa para mantener la glucemia en límites normales.
- 2) Aumento de la gluconeogénesis a expensas de tejido muscular.
- 3) Aumento en la resistencia a la insulina.

Alteraciones que contribuyen al desarrollo de desnutrición, pérdida de masas musculares, mal aprovechamiento de la glucosa y riesgo de desarrollar hipoglucemia.

### METABOLISMO DE LÍPIDOS

- 1) Aumento de la beta-oxidación de ácidos grasos.
- 2) Aumento de los ácidos grasos libres en plasma.
- 3) Disminución de los triglicéridos.
- 4) Disminución de la síntesis de colesterol.
- 5) Disminución de la emulsificación y absorción de grasas y vitaminas liposolubles.

Alteraciones que contribuyen al desarrollo de desnutrición por pérdidas de la reserva y manifestaciones clínicas de deficiencias de ácidos grasos y vitaminas liposolubles.

Los pacientes con atresia de vías biliares extrahepática y con otros problemas que cursen con disminución del drenaje biliar al Intestino delgado, requieren de fórmulas especiales que suministren no solo aportes calóricos y proteicos adecuados, sino además cantidades suficientes de ácidos grasos esenciales. La fórmula a base de hidrolizados de caseína (Pregestimil) es hasta la fecha la más adecuada por su composición con concentraciones altas de ácidos grasos esenciales y suficiente aporte calórico a través de los triglicéridos de cadena media.

---

**PREGESTIMIL** con aporte de 0.66 Kcal/ml: Calcular requerimientos calóricos basales por 1.25

**DIETA COMPLEMENTARIA:** Calcular 50% de carbohidratos, 30% de lípidos y 20% de proteínas de origen vegetal preferentemente.

---

La absorción de vitaminas liposolubles está disminuida en los pacientes con atresia de vías biliares o hepatopatías crónicas que cursan con colestasis, por lo que se recomienda la suplementación oral con preparaciones hidrosolubles. Así también, aunque en general las vitaminas hidrosolubles no se encuentran disminuidas, se recomienda suplementar al doble en la etapa pretransplante. Además para tratar de evitar mayor colestasis, controlar el prurito producido por hiperbilirrubinemia, la retención de líquidos y formación de ascitis, se requiere de medicamentos tales como fenobarbital, resinas de intercambio aniónico y diuréticos.

---

VITAMINA A 10 000 - 15 000 U/día  
VITAMINA D colecalciferol 1 200 - 5 000 U/día  
25 hidroxivitamina 3.5 mg/l/día  
1-25 hidroxivitamina 0.05 - 0.2 mg/l/día  
VITAMINA E Alfa tocoferol 20 U/kg/día ó 100 - 400 U/día  
VITAMINA K Menadiona 2.5 - 5 mg en días alternos VO ó IM  
CALCIO ELEMENTAL 25 - 100 mg/l/día  
FÓSFORO 25 - 50 mg/l/día  
ZINC en forma de sulfato de zinc 1 mg/l/día  
SODIO no pasar de 1 mg/l/día  
COLESTIRAMINA 0.25 mg/l/día con los alimentos  
ESPIRONOLACTONA 300 mg/l/día  
FUROSEMIDA 1 - 2 mg/l/día

---

#### EVALUACIÓN NUTRICIONAL DEL CANDIDATO A TRANSPLANTE HEPÁTICO

Para evaluar el estado nutricional del paciente se requiere la utilización de los diferentes parámetros nutricionales, ya que el edema y el líquido de ascitis enmascaran el peso, la medición del pliegue subcutáneo y la circunferencia media del brazo. Las concentraciones de albúmina, prealbúmina y transferrina se pueden ver alteradas por el compromiso de la síntesis hepática o por la evolución nutricional.

#### ÍNDICES SOMATOMETRICOS

1. Peso
2. Peso/Edad
3. Talla
4. Talla/Edad
5. Peso/Talla
6. Índice de masa corporal
7. Circunferencia del brazo
8. Pliegue bicípital, subilíaco y subescapular
9. Porcentaje de tejido magro

La circunferencia del brazo indica la reserva muscular (proteica), así como el porcentaje de tejido magro que se calcula por el producto de la circunferencia del brazo multiplicado por el pliegue tricípital.

La medición del pliegues indica la reserva grasa, siendo el mejor el pliegue subescapular.

## **ÍNDICES BIOQUÍMICOS**

- 1. Albúmina.** Se deberá interpretar con reserva por la disminución de la síntesis hepática.
- 2. Calcio, fósforo y magnesio séricos.** En ocasiones se podrán solicitar al Departamento de Medicina del Trabajo zinc y cobre séricos.
- 3. Excreción de grasas en heces de 72 hrs.**
- 4. Nitrógeno en orina de 24 hrs.**
- 5. Índice creatinina/talla .** Puede dar valores falsos por cambios en la dieta, circunstancias en que se colecta la orina ó estado infeccioso.
- 6. Balance nitrogenado. Que se calcula:**  
Ingreso de Nitrógeno - Nitrógeno urinario - 2

## **ÍNDICES DE INMUNOCOMPETENCIA**

- 1. Cuenta total de linfocitos.**
- 2. Inmunoglobulinas.**
- 3. Proteínas por electroforésis.**

**EVALUACIÓN DEL DONADOR CADAVERICO Y  
MANEJO**

## EVALUACIÓN DEL DONADOR CADAVERICO Y MANEJO

**Órganos para trasplante.** Los injertos obtenidos de un cadáver deben ser órganos vivos y con función suficiente, por tanto deben ser tomados de un individuo con lesión cerebral extensa e irreversible y con el corazón latiendo ( MUERTE CEREBRAL ). Esto es especialmente diferente a los requerimientos de tejidos como las córneas, donde la viabilidad se prolonga por varias horas después de varias horas después del cese del latido cardíaco. Por lo anterior en todo donador potencial de órganos para trasplantes, es indispensable un tratamiento médico de apoyo para la función cardíaca y la ventilación pulmonar, con el propósito de retardar los cambios histopatológicos asociados a la muerte cerebral, que conducen al paro cardíaco irreversible en 48 a 72 hrs.

### DIAGNOSTICO DE MUERTE CEREBRAL

#### AUSENCIA DE FUNCIONES CEREBRALES

- Coma profundo de etiología conocida.
- Ausencia de movimientos espontáneos y posturas de descerebración ó decorticación.
- Ausencia de respuesta a estímulos dolorosos aplicados a cabeza y cuello.

#### AUSENCIA DE FUNCIONES DEL TALLO

-Apnea. El diagnóstico de ausencia de respiración espontánea debe establecerse de acuerdo al siguiente procedimiento secuencial:

1. Oxigenación del paciente al 100% durante 10 minutos.
2. Desconexión del ventilador.
3. Colocar un catéter de oxígeno en las cánulas endotraqueales a 8 litros x min.<sup>1</sup>.
4. Observación durante 3 minutos cuando menos, para obtener la evidencia de apnea.
5. Tomar gases arteriales y comprobar que la PaO<sub>2</sub> sea > 60 mmHg.
6. Reconectar el ventilador.

- Ausencia de reflejos en pares craneales.
  1. Pupilas fijas y dilatadas, sin respuesta a estímulos luminosos.
  2. Ausencia de reflejo oculocefálico.
  3. Ausencia de reflejos córneos.
  4. Ausencia de respuesta a estímulos de la vía aérea superior e inferior ( faríngea, succión endotraqueal ).

#### IRREVERSIBILIDAD

- 1.- Hipotermia (< 35°C).
- 2.- Ausencia de intoxicación con depresores del SNC.
- 3.- Ausencia de efectos bloqueadores neuromusculares.
- 4.- Ausencia de anomalías electrolíticas severas.
- 5.- Ausencia de trastornos endócrinos severos.

**ELECTROENCEFALOGRAMA:** La mayoría de los autores aceptan que el EEG es un elemento útil para confirmar el diagnóstico de muerte cerebral aunque no es indispensable. De hecho se ha establecido que puede ser omitido cuando se encuentran los signos previamente enunciados.

En nuestro país la Ley General de Salud establece como requisito legal, la obtención de 2 trazos de EEG Isoeléctricos con intervalo de 6 horas.

#### **EVALUACIÓN DEL DONADOR CADAVERÍCO**

El cuidado preoperatorio del donador es determinante para la función postoperatoria del injerto conforme se acumula experiencia, los criterios de selección son más flexibles y el tratamiento más complejo y diverso; existe, sin embargo, un acuerdo general sobre principios básicos. Conviene hacer hincapié en que rara vez se tiene la oportunidad de tratar a un paciente con lesión neurológica extensa y el resto de los órganos y sistemas funcionando normalmente. Habitualmente las causas que llevaron a la muerte cerebral más los cambios fisiopatológicos de la misma, dan lugar a fallas orgánicas y/o exámenes de laboratorio anormales. En muchos casos, esos cambios son reversibles y no contraindican la toma de órganos para trasplantes.

#### **ETAPAS EN LA OBTENCIÓN DE ÓRGANOS**

- 1.- Identificar a los donadores potenciales.
- 2.- Verificar la viabilidad del órgano ó de los órganos considerados para trasplantes.
- 3.- Identificar el tratamiento médico apropiado para conseguir la perfusión suficiente de los órganos.
- 4.- Cumplir con los reglamentos que establece la Ley General de Salud ( Título décimo cuarto y el Reglamento correspondiente ). En materia de control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y cadáveres de seres humanos.
- 5.- Informar a los familiares del diagnóstico.
- 6.- Solicitar la donación.
- 7.- Realizar la cirugía para la toma de órganos y tejidos.
- 8.- Asignar los órganos y tejidos a los centros de trasplantes de referencia.

**IDENTIFICACIÓN:** Deben ser considerados como donadores potenciales de órganos para trasplante a los pacientes para COMA PROFUNDO por daño cerebral irreversible de etiología conocida. En la mayoría de los casos el evento desencadenante es de aparición súbita en sujetos considerados previamente sanos.

Las causas más frecuentes de muerte cerebral (MC) son: Traumatismo craneoencefálico, hemorragia epidural ó subaracnoidea, infarto cerebral, tumores primarios de cerebro, anoxia cerebral, (paro cardíaco prolongado, asfixia, ahogamiento y envenenamiento).

En los casos de muerte cerebral por envenenamiento el agente causal debe ser identificado sin lugar a dudas y debe demostrarse que no existen niveles detectables en sangre, antes de que el paciente sea tomado en cuenta como candidato a donador.

Son contraindicaciones para la donación:

- 1.- Enfermedades que afectan el funcionamiento del órgano de interés para la donación.
- 2.- En caso de fallecimiento por traumatismo, que este haya dañado el órgano de interés.
- 3.- Tumores malignos, excepto los primarios de cerebro.
- 4.- Isquemia prolongada debido a hipotensión ó paro cardíaco.
- 5.- Diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica de evolución prolongada y con repercusión.
- 6.- Infección, sepsis (bacteriana o por hongos); infecciones virales (hepatitis viral, citomegalovirus, herpes sistémico, VIH).
- 7.- Donadores potenciales drogadictos, homosexuales o alcohólicos.

Deben descartarse infecciones bacterianas cuando existan fracturas expuestas o heridas.

La presencia de gérmenes en el esputo y la orina sin datos de infección sistémica no contraindican la donación de otros órganos no involucrados.

Los pacientes infectados con tratamiento antibiótico, deben ser analizados individualmente, tomando en cuenta la especificidad de los antibióticos utilizados y el tiempo de tratamiento.

**VIABILIDAD:** En la evaluación del donador potencial, es posible que un órgano o algunos órganos deben ser excluidos por daño o falla funcional.

En todos los casos la evaluación debe incluir:

- Historia clínica
- Diagnóstico etiológico de la muerte cerebral
- Edad, peso y talla
- Volumen urinario por hora
- Biometría hemática y grupo sanguíneo
- Examen general de orina
- Química sanguínea

Esta información debe proporcionarse a quienes se refieren los órganos.

**TRATAMIENTO:** El tratamiento médico del paciente con MC tiene como objetivo mantener en condiciones satisfactorias presión arterial, estado de hidratación, oxigenación, diuresis y temperatura corporal, además de evitar y tratar cualquier infección. En caso de paro cardíaco, las condiciones hemodinámicas apropiadas deberán restablecerse antes de 15 minutos.

Las causas más frecuentes de hipotensión arterial en un paciente con muerte cerebral son:

1. Neurogénica por disminución de las resistencias vasculares periféricas.
2. Hipovolemia por deshidratación secundaria a la restricción de líquidos para tratar el edema cerebral, hemorragia y diabetes insípida.
3. Insuficiencia ventricular izquierda secundaria a contusión del miocardio, desequilibrio hidroelectrolítico, hipertensión pulmonar aguda y disfunción del centro vasomotor.
4. Alteraciones endocrinas consecutivas a reducción de cortisol, hormonas tiroideas y catecolaminas.

La infusión de soluciones coloides y cristaloides debe ser suficientemente agresiva para mantener la presión arterial sistémica  $\geq$  de 100 mmHg y el volumen urinario de más de 1 ml/kg/h; esta diuresis indica que existe una presión de perfusión adecuada. No se recomienda el uso de soluciones glucosadas para evitar la diuresis osmótica, deshidratación (intracelular y acidosis metabólica). En la mayoría de los pacientes, la infusión de líquidos puede dirigirse con los cambios de PVC (no debe ser  $>$  15 cms H<sub>2</sub>O), aunque algunas veces por problemas subyacentes en el enfermo debe usarse la presión en cuffa.

Cuando la presión arterial sistólica es  $<$  de 100 mmHg se sugiere la administración de solución fisiológica 5 ml/h en 10 minutos hasta lograr una TA de 100 mmHg ó más. Una vez que la presión arterial se ha estabilizado se continúa con cristaloides en cantidad necesaria para obtener una diuresis igual ó mayor a 1 ml/kg/h. El uso del potasio depende del nivel sérico encontrado y del gasto urinario. Cuando se desea una mayor expansión del volumen puede utilizarse Albúmina salina al 25% y en caso necesario transfusión sanguínea y factores de coagulación.

De las sustancias vasoactivas se recomienda el uso de Dopamina endovenosa de 200 -400 mg en 500 ml de solución salina a un goteo suficiente para mantener una presión arterial sistólica  $\geq$  a 100 mmHg. La ideal es no sobrepasar una dosis de 10 mcg/kg/min ya que dosis mayores producen vasoconstricción esplácnica.

Los alfa - adrenérgicos no se recomiendan porque disminuyen el flujo sanguíneo al hígado, páncreas y riñón, producen hiperglicemia y porque produce vasoconstricción que puede interferir con la medición de la PVC. Sin embargo, cuando existe choque espinal y es necesario emplearlos, se aconseja su aplicación (Epinefrina 0.1 mcg/kg/min por un tiempo corto menor de 4 hrs) y su combinación con dopamina en dosis bajas ( $<$  de 4 mcg/kg/min).

**OXIGENACIÓN:** El cuidado de la función pulmonar es primordial, por ello es imperativo detectar oportunamente los problemas más frecuentemente asociados a la ventilación mecánica: Neumonía, Edema pulmonar, Neumotórax y Atelectasia con objeto de instituir el tratamiento médico conveniente y llevar a cabo los ajustes necesarios del ventilador mecánico.

La vigilancia se lleva a cabo con medición de gases arteriales con la periodicidad que el caso requiera. El objetivo es mantener la PaO<sub>2</sub> entre 70 - 100 mmHg, la SaO<sub>2</sub> de 95% y el pH entre 7.35 - 7.45, la FiO<sub>2</sub> debe incrementarse al 100% antes de que el paciente con MC sea trasladado al quirófano para la obtención de los órganos.

Cuando se desea aumentar el gasto urinario se sugiere Furosemide de 40 - 200 mg y/o manitol 12.5 - 25 g.

**Diabetes insípida:** Con frecuencia los volúmenes urinarios son excesivos debido a diabetes insípida. Esta puede ser resultado de un déficit parcial o total en la producción o liberación de hormona antidiurética ( Diabetes insípida central ) o por una pérdida de la sensibilidad de los conductos colectores a la acción de la misma hormona ( Diabetes insípida nefrogénica ).

La reposición de líquidos debe ser de volumen a volumen en relación con los diuréticos a base de solución hipotónica (0.45%).

Los datos par el diagnóstico son los siguientes: Diferencia entre la osmolaridad plasmática ( > a 300 mOsm/l ) y urinaria ( < 300 mOsm/l ), densidad urinaria < a 1.005, poliuria hipotónica con gasto urinario > a 4 ml/h e hiponatremia con Na sérico de 145 mOsm.

Si la posición del volumen es difícil, conviene indicar hormona antidiurética 50 U en 250 ml de solución a un goteo suficiente para mantener la diuresis alrededor de 100 ml/h. No es adecuada la aplicación de hormona antidiurética IM ó SC.

**TEMPERATURA:** La hipotermia es una consecuencia común de las lesiones del SNC y puede dar lugar a bradicardia, arritmias, poliuria coagulopatia e hipoxia tisular. Para evitar estos problemas, se sugiere calentar la sangre y los líquidos para infusión, usar cobertores y lámparas además de ajustar la temperatura del humidificador del ventilador.

**ARRITMIAS:** Como consecuencia de los cambios fisiopatológicos de la MC, las arritmias ventriculares y auriculares son frecuentes. Lo mejor es evitarlas mediante la corrección de las cifras de TA, oxigenación, temperatura corporal y equilibrio hidroelectrolítico. el paro cardíaco habitualmente es precedido de arritmias, por tanto, el uso de marcapaso debe considerarse en base a la evolución de cada paciente en particular.

**NUEVAS PERSPECTIVAS:** Un enfoque novedoso en el tratamiento es el relacionado con los cambios hormonales observados en los pacientes con MC. Se ha comprobado que una inhibición del metabolismo aeróbico afecta a todo el organismo. Existen en consecuencia una reducción de las reservas energéticas demostrada experimentalmente en corazón y riñón. Se han detectado descensos en los niveles séricos de T3, T4, Cortisol, Insulina y Hormona antidiurética. Novitzky y col., han informado del efecto benéfico de la aplicación de Insulina (30U), Cortisol (100 mg) T3 (2 mcg) para revertir los cambios endocrinos mencionados previamente en donadores cadavéricos.

## EVALUACIÓN INDIVIDUAL DE LOS ÓRGANOS PARA TRANSPLANTES

### RIÑÓN

La edad de los donadores aceptada es de 6 meses a 60 años. Deben cumplir con las siguientes consideraciones:

- 1.- Ausencia de antecedentes personales de enfermedades que afecten la función renal.
- 2.- Volumen urinario por hora > 1 ml/h.
- 3.- Presión arterial normal.
- 4.- Pruebas de laboratorio para evaluar la función renal normales (creatinina sérica y urea en sangre). Si en la evaluación inicial los elementos azoados se encuentran elevados, deben descartarse que sea secundario a deshidratación y/o hipotensión. Si al corregirse esos problemas las cifras de urea y creatinina tienden a normalizarse, el paciente debe ser considerado candidato a donador. Se excluyen donadores con examen anormal (Piuria, bacteriuria, hemoglobiuria y/o proteinuria).

### HÍGADO

Los donadores deben tener entre 6 meses y 45 años de edad, deben cumplir los siguientes aspectos:

- 1.- Antecedentes personales negativos de hepatopatías, enfermedades de vías biliares, contacto directo con sustancias hepatotóxicas o heridas penetrantes del abdomen.
- 2.- Presión arterial normal. Debe evitarse la sobrehidratación; una PVC > 15 cmH<sub>2</sub>O con hígado congestivo es causa de disfunción hepática después del trasplante.
- 3.- Gases arteriales. La PaO<sub>2</sub> < 50 mmHg por más de 4 hrs es factor de exclusión.
- 4.- Pruebas de laboratorio para evaluar la función:
  - Tiempo de protrombina
  - Tiempo parcial de tromboplastina
  - Tiempo de trombina
  - Aminaspartato transferasa (TGOS)
  - Fosfatasa alcalina
  - Gammaglutamil transpeptidasa
  - Amilasa sérica

Valores 2 veces por arriba de los normales son aceptados, si la tendencia es a la normalización.

## CORAZÓN

La edad de los donadores debe ser de 8 a 45 años, las condiciones:

- 1.- Antecedentes personales negativos de cualquier enfermedad que altere la función cardiovascular ( cardiomiopatías, valvulopatías, enfermedades congénitas ).
- 2.- Presión arterial normal.
- 3.- Electrocardiograma normal. Habitualmente es difícil encontrar un donador con la función cardíaca normal. La compresión del tallo cerebral puede producir taquicardia, bradicardia, hipertensión, hipotensión y arritmias. Esto no necesariamente contraindica la donación.
- 4.- Radiografía de tórax normal.
- 5.- Gases arteriales. La PaO<sub>2</sub> < 50 mmHg por más de 4 hrs es factor excluyente.

La fracción MB de creatinincinasa es la prueba de laboratorio utilizada para la evaluación funcional. En general no se aceptan valores mayores del 5%. No se consideran candidatos idóneos para la donación los pacientes con paro cardíaco ni a los que se les haya realizado masaje cardíaco a tórax abierto.

## PÁNCREAS

Son considerados donadores desde los 8 meses hasta los 50 años de edad. Las consideraciones que deben cumplir son:

- 1.- Los antecedentes personales deben ser negativos para enfermedades del páncreas ( diabetes mellitus, pancreatitis ), hipertensión arterial sistémica de evolución prolongada, traumatismo directo del páncreas, esplenectomía. Antecedentes negativos de diabetes mellitus en familiares de primer grado.
- 2.- Presión arterial normal.
- 3.- Las pruebas de laboratorio para la evaluación funcional incluye la determinación de glucemia y amilasa sérica. Debe tomarse en cuenta que en un paciente con muerte cerebral es usual encontrar hiperglicemia (mas de 3 veces al valor normal) secundaria a la aplicación de esteroides para tratar el edema cerebral y la infusión de soluciones glucosadas. Igualmente los niveles elevados de amilasa sérica son hallazgos frecuentes en enfermos politraumatizados; esto no contraindica la donación.

## **FASES DEL PROTOCOLO PARA TRANSPLANTE DE DONADOR CADAVÉRICO**

### **FASE 1: ENFERMO EN ESTADO DE COMA.**

#### **SERVICIO: UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.**

- 1.1 Inicia estudios clínicos, de laboratorio y gabinete para diagnóstico de certeza del enfermo en estado de coma e inicia tratamiento.**
- 1.2 Establece diagnóstico clínico de muerte cerebral.**
- 1.3 Excluye causas reversibles de muerte cerebral ( medicamentos depresores del SNC, hipotermia, alteraciones metabólicas o endocrinas graves ).**

### **FASE 2: MUERTE CEREBRAL.**

#### **SERVICIO: UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.**

#### **SERVICIO DE APOYO: NEUROLOGÍA. DEPARTAMENTO DE ELECTRODIAGNOSTICO.**

- 2.1 Solicita EEG al depto. de electrodiagnóstico.**
- 2.2 Interconsulta al Neurólogo o Neurocirujano para confirmar el diagnóstico de muerte cerebral de acuerdo a los requisitos a la Ley General de Salud.**
- 2.3 Verifica la nota en el expediente del diagnóstico de muerte cerebral con los datos clínicos, de laboratorio y EEG.**

### **FASE 3: ADECUADO PARA DONACION.**

#### **SERVICIO: UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.**

#### **SERVICIO DE APOYO: TRANSPLANTES, GASTROENTEROLOGÍA, NEUROLOGÍA Y TRABAJO SOCIAL.**

- 3.1 Investiga factores que contraindiquen la donación.**
- 3.2 Avisa la servicio de transplantes, Nefrología, Gastroenterología, Trabajo Social e Higiene Mental cuando el potencial es adecuado para donación.**

**FASE 4: DONACIÓN AUTORIZADA.**

**SERVICIO: UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.**

**SERVICIO DE APOYO: TRABAJO SOCIAL, HIGIENE MENTAL.**

- 4.1 Solicita la donación a los disponentes secundarios ( familiares ) de acuerdo con la Ley General de Salud junto con Trabajo Social e Higiene Mental.
- 4.2 Avisa a transplantes, Gastroenterología y Nefrología cuando la donación es autorizada por los familiares con objeto de que se inicie la selección de receptores.
- 4.3 Comunica la existencia del donador a otros Hospitales del IMSS y al Centro Nacional de Transplantes, para que evalúe la posibilidad de donación.

**FASE 5A: CASO LEGAL.**

**SERVICIO: TRABAJO SOCIAL.**

**SERVICIO DE APOYO: TRANSPLANTES Y UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.**

- 5A.1 Verifica que el expediente y los estudios electroencefalográficos del donador potencial (CASO LEGAL), este disponible.
- 5A.2 Coordina con el servicio de Transplantes la presencia de los cirujanos ( autorizados por el Hospital) y los familiares del donador en la Unidad de Cuidados Intensivos para solicitar la comparecencia del Agente del Ministerio Público ( AMP ).

**FASE 5B: CASO NO LEGAL.**

**SERVICIO: TRABAJO SOCIAL.**

- 5B.1 Verifica que la documentación de la donación de Caso no Legal este completa. Anexa una copia al expediente y otra al archivo de Trabajo Social.

**FASE 6: SOLICITAR COMPARECENCIA DEL AMP CON LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS.**

**SERVICIO: TRABAJO SOCIAL.**

- 6.1 Solicita telefónicamente la comparecencia del Agente del Ministerio Público.
- 6.2 Verifica el procedimiento de Caso Legal de donación con el AMP, anexa una copia de los documentos al expediente del donador y otra copia al archivo de Trabajo Social.

**FASE 7: CIRUGÍA DE TRANSPLANTE.**

**SERVICIO: TRANSPLANTES.**

**SERVICIOS DE APOYO: QUIRÓFANOS, ANESTESIOLOGÍA, NEFROLOGÍA Y GASTROENTEROLOGÍA.**

- 7.1 Programa de cirugía del donador en coordinación con el servicio de Anestesiología y Quirófanos.**
- 7.2 Indica la preparación preoperatoria del Donador en la Unidad de Cuidados Intensivos.**
- 7.3 Coordina la cirugía de donación múltiple con los grupos quirúrgicos de otros hospitales.**
- 7.4 Coordina la preparación de receptores para la cirugía con los servicios de Nefrología y Gastroenterología.**
- 7.5 Solicita a enfermería de quirófanos la preparación del material y equipo necesario para la preparación de órganos.**
- 7.6 Prepara la nota quirúrgica del donador que será enviada a SEMEFO junto con el cadáver en los casos legales.**
- 7.7 Coordina con el personal de enfermería el envío del cadáver al servicio de Patología en los casos no legales.**

## **TÉCNICA DE OBTENCIÓN MÚLTIPLE DE ÓRGANOS**

## TÉCNICA DE OBTENCIÓN MÚLTIPLE DE ÓRGANOS.

La relación entre los diferentes equipos de trabajo durante la obtención simultánea de órganos es un acto más bien de diplomacia, la jerarquía esta dada por razones biológicas en la relación a la tolerancia a la isquemia que los diferentes órganos tienen y otras veces también influye la urgencia del receptor como el caso de la falla hepática fulminante. El entendimiento y la cooperación debe ser un esfuerzo común que redunde en el beneficio del mayor número de receptores posibles.

Cada vez se reconoce y da mayor importancia al procedimiento de la obtención de órganos en el resultado final del complejo proceso del trasplante y debe subrayarse la trascendencia que tiene un buen manejo pre y transoperatorio del donador. La técnica quirúrgica, la perfusión y la preservación siendo en estos últimos el tipo de soluciones los que han mejorado substancialmente los resultados en cuanto a la calidad de los órganos.

En general la jerarquización esta dada inicialmente al equipo de cirugía cardiovascular porque el corazón tiene la menor tolerancia a la isquemia, por esta misma razón es por regla que los requisitos necesarios para ser donador de corazón rebasen o cumplan por mucho los de los otros órganos, ( edad, estabilidad hemodinámica, etc. ). Es una norma establecer de común acuerdo entre los diferentes equipos la estrategia del abordaje quirúrgico como son el momento y sitio del pinzamiento aórtico o el nivel de transección de la vena cava inferior. También debe acordarse el momento de la heparinización sistémica del donador y de los tiempos aproximados de cada uno de los diferentes equipos requerirá para la disección de sus órganos de interés previo a la perfusión.

Lo habitual es el abordaje simultáneo toracoabdominal medio de los equipos cardíaco y hepático. El equipo de corazón realiza pericardiotomía y evalúa por inspección directa la calidad y características del corazón, realizando una disección mínima que consiste en pasar ligaduras en ambas cavas y aorta descendente. Acto seguido se establece un tiempo probable de la disección del hígado.

El equipo de hígado como paso inicial identifica la calidad del órgano, por ejemplo puede reconocerse sobrehidratación por edema, aumento de volumen y consistencia, lo que le hará la administración o no de diuréticos y disminuir la velocidad de los líquidos administrados, por el contrario puede conocerse hipovolemia por un hígado flácido, escaso líquido abdominal, colapso venoso inclusive, que hará decidir el uso de mayor cantidad de volumen, coloides y/o manitol. También puede reconocerse patologías preexistentes en el órgano o daño obvio por isquemia, como son el hígado graso. Una vez explorado se completa la revisión del resto de la cavidad y se procede a la disección de la aorta distal ( infrarenal ) para asegurar desde el inicio una vía de canalización en caso de deterioro súbito del paciente que nos permita la canulación y perfusión expeditas.

La disección de la aorta distal va desde la arteria mesentérica inferior hasta la bifurcación ligando la primera así como las ramas lumbares y dejando una referencia con cinta umbilical.

Se continúa con la disección propiamente del hígado identificando primero por palpación del hilo hepático la presencia de variantes anatómicas vasculares que son muy comunes ( hasta del 40% ), principalmente el origen de una rama hepática izquierda proveniente de la arteria mesentérica superior. Acto seguido se inicia la disección de la parte externa hacia la zona medial del hilo generalmente ligando los pequeños vasos del epilión menor e identificando los elementos principales del hilo: Primero el colédoco, al cual se le coloca una sola ligadura distal al hígado y se secciona dejando fluir la bilis; en ese momento se realiza una ventana en el fondo de la vesícula y se irriga profusamente con solución salina hasta obtener el líquido claro por el colédoco ( para evitar el daño al epitelio biliar durante el periodo de isquemia ).

Se continúa la disección hasta identificar la arteria gastroduodenal la cual se liga y secciona lo más distal a la arteria hepática; después se disecan los elementos que restan en el ligamento gastrohepático incluyendo la arteria gástrica derecha (rama de la arteria hepática común). En un plano más profundo se identifica la vena esplénica, la cual se diseca y se refiere con doble seda (para su posterior canalización); lo mismo para la vena mesentérica superior. La disección se continúa identificando y ligando la arteria gástrica izquierda y la arteria esplénica. Esto con el fin de que una vez iniciada la perfusión del tronco celíaco, esta sea exclusivamente para el hígado. Finalmente se realiza una disección de los elementos de fijación (ligamentos falciforme, coronarios y triangulares) con el fin de evitar laceraciones por tracción durante la fase de extracción.

No se recomienda efectuar ninguna disección renal previa a la perfusión, si bien en ocasiones como en pacientes muy obesos o con cirugías previas se hacen incisiones en el peritoneo posterior para permitir y facilitar el enfriamiento por contacto de los riñones (hipotermia de superficie), la cual se realiza simultánea a la perfusión con solución congelada de Hartmann o salina.

En ese momento se reintegra el equipo cardíaco y se inicia la cardiotomía previa heparinización sistémica (300 U/kg I.V.).

Un aspecto importante es la preparación de las soluciones de perfusión (solución de Wisconsin) a la que se le adicionan antes de su administración antibiótico (trimetoprim + sulfametoxazol) y dexametasona; también en este momento se preparan dos recipientes en los que se había que colocar los órganos al momento de la extracción, por una parte y otro se prepara con solución salina o solución de Hartmann congelada y fragmentada (helo frappé) agregando 1 litro de solución de esta preparación se utilizará para enfriamiento por superficie de los órganos abdominales simultánea la inicio de la perfusión de las soluciones de preservación. Cabe señalar que cada equipo realiza la misma preparación para el corazón, riñones, páncreas, etc., (dependiendo de los órganos que se tomen); se procede a la canulación aórtica generalmente con una cánula gruesa del tipo utilizado para conexión extracorpórea, esto con el fin de que la perfusión sea fácil y rápida a través de la aorta. Inicialmente se traccionan las referencias que se dejaron durante la disección de la aorta infrarenal y se incluye transversalmente lo suficiente para permitir el paso de la cánula, asegurando que la punta quede por debajo de las arterias renales, se ligan

firmemente sobre la cánula la referencia proximal y la distal únicamente sobre la aorta, se conecta la cánula a las soluciones de perfusión y chequeado su permeabilidad, se coloca pinza cercana al campo operatorio para controlar su flujo. Posteriormente se procede a la canulación de la vena esplénica de igual manera que con la aorta, comprobando que la pinza quede a un centímetro proximal a la confluencia con la vena mesentérica superior.

Existen 2 excepciones en las que se prefiere canular la vena mesentérica inferior que corre a la izquierda de la aorta infrarenal y que es relativamente fácil de identificar, éstas son: cuando existe dificultad para canular la vena esplénica (niños pequeños, sangrado, pacientes obesos) ó, cuando el donante se encuentra inestable.

Se procede a la heparinización sistémica y se esperan 2 - 3 minutos para su difusión; el equipo de corazón inicia la extracción cardiaca previa instalación por punción de la solución de cardioplejía en el cayado aórtico, en ese momento se pinza la aorta y se abren ambas soluciones de perfusión (aórtica y esplénica). Es importante que el primer litro en cada una de las soluciones pase lo más rápido posible sin ejercer presión y con las bolsas a un metro de altura del paciente. Se colocan las segundas bolsas de perfusión de ambas cánulas y se disminuye la velocidad de infusión, para entonces se habrá terminado la extracción cardiaca, que toma de 10 - 15 minutos.

Seccionando la vena cava inferior supradiaphragmática para la evacuación de la sangre residual y las soluciones de perfusión.

Casi simultáneamente con el inicio de la perfusión se aplica el hielo frappé con solución helada en la cavidad abdominal, vigilando con esta esté en contacto con el hígado y los riñones.

La extracción se inicia con la ligadura y sección de la arteria esplénica lo más distal posible y de la arteria gástrica izquierda, de tal manera que el tronco celiaco sólo mantiene su integridad con la arteria hepática; ambas ligaduras se quedan referidas para su identificación y manejo. Las tributarias de la vena porta son ligadas y seccionan, si se canuló la esplénica se seccionan distal a la cánula y éste se conserva tanto para la perfusión ex-vivo como para la irrigación durante el implante. Las ligaduras venosas se dejan también referidas, se desplazan suavemente hacia la derecha dejando ver al páncreas; se expone el margen superior del mismo en toda su extensión y se seccionan para permitir visualizar el tronco celiaco y la arteria mesentérica superior. Mediante maniobra de Kocher se localiza por palpación la arteria mesentérica superior y se secciona el tejido suprayacente hasta su origen en la aorta, continuando la disección de esta última por su margen izquierdo. En este momento que se pueden identificar ramas hepáticas provenientes de la mesentérica superior, en cuyo caso dicha arteria sería extraída junto con el hígado. Por el contrario cuando no hay rama hepática derecha se procede a seccionar la aorta sobre la ostium de la mesentérica y una vez expuesta la luz se visualizan tanto el origen de las renales como el tronco celiaco decidiéndose el sitio de sección proximal de la aorta subdiaphragmática lo más lejano posible al origen del tronco celiaco. Se corta el diafragma, primero el izquierdo identificando el hiato esofágico y dirige el corte a la derecha hacia la columna. El asistente

toma el hígado y lo desplaza hacia la izquierda realizando la sección del diafragma derecho a un pulso margen para no lesionar parénquima hepático ni vena cava. Después de identificar la porción infrahéptica de la vena cava inferior, en ese momento el asistente traccionará el riñón derecho para mejor identificación y prevención de daño de la vena renal, identificada esta se secciona la vena cava en su totalidad por arriba de la renal. Es importante visualizar también la desembocadura de la vena renal izquierda antes de contemplar la sección de la cava. Con esto termina la disección de todos los elementos vasculares, procediéndose a elevar el hígado junto con los elementos del hilo referidos y se secciona el tejido de la cara posterior cercano al ligamento vertebral anterior con el objeto de evitar lesionar la vena cava. Completándose así la extracción del órgano.

El recipiente previamente preparado con solución helada se coloca una bolsa estéril y en ella se introduce el hígado, el cual se perfunde nuevamente con solución de preservación (500 ml en el tronco celiaco y 500 ml en la vena esplénica) y se cierra con ligadura dicha bolsa; quedando así inmerso en solución de preservación. Una segunda bolsa con hielo y solución helada lo contendrá con el doble fin de mantener estéril el hígado en hipotermia.

Para su transporte y almacenamiento se coloca en una hielera con suficiente hielo para garantizar la hipotermia hasta su utilización. Es importante colocar una identificación con nombre del donador, edad, hora del pinzamiento aórtico y grupo sanguíneo.

Durante el tiempo que se realiza la perfusión ex-vivo y el empaquetamiento el equipo renal procede a la extracción en bloque de los riñones; siempre importante señalar la disección inicial de los ureteres, la liberación de la grasa perirenal y la referencia de identificación de la cava y aorta tanto proximal como distalmente para terminar seccionando la fascia prevertebral y extrayendo así el bloque en conjunto. Ex-vivo se procede a la separación primero de la aorta porque su cara posterior para poder visualizar la presencia tanto de arterias polares como el sitio de emergencia de ambas arterias renales; así proceder al corte de la cara anterior de la aorta. Se secciona la vena cava inferior dejando un parche para el lado izquierdo y el resto para la vena renal derecha, que es más corta. Una vez separado se perfunde en forma individual y se empaquetan y almacenan de la misma forma que el hígado, identificándose con los mismos datos del donador y especificando el riñón que contiene.

Con fines de facilitar la realización de las pruebas cruzadas sobre todo cuando los trasplantes se llevarán a cabo en diferentes instituciones se procede a la toma de ganglios mesentéricos y retroperitoneales así como de fragmento esplénico, los que se colocan en diferentes recipientes. Esto es además de la toma de muestra sanguínea (50 ml) que con el mismo fin se toma al iniciar la extracción de órganos.

Finalmente se disecan la aorta distal y vasos ilíacos seccionando los vasos internos hasta el inicio de sus ramificaciones terminales y los externos hasta su visualización en el canal inguinal. De igual manera se procede con la vena cava y sus afluentes; colorándose ambos hijeros vasculares en solución de Terasaki e igualmente se identifica.

**Todos los órganos y tejidos se colocan en la hilera de igual manera que el hígado, dándose por terminado el procedimiento de obtención de órganos con el cierre en un solo plano de la incisión toracoabdominal.**

**CIRUGIA DE PREPARACION DEL INJERTO**  
**(BACK TABLE)**

## CIRUGÍA DE PREPARACION DEL INJERTO

La cirugía de banco tiene por objeto preparar el injerto para que durante el implante las anastomosis fundamentalmente vasculares puedan ser realizadas en forma rápida y segura, esto se logra a través de una cuidadosa disección de los elementos vasculares, el reconocimiento de sus posibles variantes anatómicas y la reconstrucción de las mismas cuando se requieran.

Es importante que durante el procedimiento se continúe en lo posible con el principio básico de la preservación que es la hipotermia, para ello, se prepara previamente una solución con hielo en un recipiente de acero y con la mesa protegida con un plástico para su aislamiento y evitar con ello la contaminación; una vez preparado el recipiente el injerto se extrae de la hielera y se extrae de la bolsa externa colocándolo en el lebrillo previamente preparado, evitando la mezcla de la solución de preservación la solución helada evitando los bordes de la bolsa contenedora.

Inicialmente se refiere ambos extremos de la vena cava superior con 4 referencias cardinales y el inferior con 2, esto permite mantener una tracción uniforme que facilite la exposición. Se hace una incisión sobre el tejido laxo y muscular de la parte posterior de la vena cava en dirección cefalocaudal hasta identificar en su parte inferior la vena adrenal, la cual se liga, con ello se identifican 2 colgajos de tejido, el derecho que es fundamentalmente diafragma se continúa disecando de la superficie y parénquima hepático ahora en dirección cefálica hasta llegar a su parte tendinosa en vecindad con la vena cava donde deben identificarse las venas frénicas que de ella nacen ligándolas para poder completar la separación del tejido tendinoso; el lado izquierdo, generalmente es una pequeña porción que se mantiene unida por la vena frénica izquierda la cual se identifica y se liga completándose así la disección en la parte superior de la cava. Se continúa ahora con el extremo inferior que generalmente tiene poco tejido adventicio y al cual se le ligarán si es necesario algunas ramas hepáticas con el fin de darle una longitud de 2 ó 3 cms al cabo. Se verifica permeabilidad y ausencia de fuga con una jeringa aseptó obstruyendo en forma alterna uno y otro cabo.

Paso seguido el asistente expone y orienta la vena porta traccionando el catéter desde la vena esplénica y la ligadura de la vena mesentérica superior; con ello el cirujano fácilmente disecciona el tejido laxo periportal en sentido proximal al hilo cuidando de ligar las pequeñas afluentes, extendiendo la disección aproximadamente hasta donde se cruza la vena porta con la arteria hepática. Se procede a la verificación de permeabilidad a través de la cánula portal.

La disección final es la arterial colocando puntos de referencia al parche aórtico y sus extremos cefálico y caudal; es importante que la vesícula quede en el lado opuesto al cirujano y las referencias arteriales cercanos a él, quedando así la arteria esplénica a su izquierda y la gástrica a su derecha. El asistente pinza la vena esplénica y el cirujano puede proceder a la disección del tejido perivascular en forma longitudinal al eje aorto esplénico.

Una vez diseccionada la vena esplénica se realiza maniobra similar con la arteria gástrica izquierda y finalmente con la arteria hepática en una extensión no mayor de 1 cm. Se verifica permeabilidad a través del tronco celiac. La vía biliar se deja intacta terminándose el procedimiento se toma de biopsia por punción en el borde libre del hígado para evaluar " la calidad " del injerto. Se empaqueta el hígado en doble bolsa estéril colocándose en la helera hasta el momento en que se realiza el implante.

Existen algunas modificaciones a éstas técnicas cuando hay variantes anatómicas arteriales. En el caso de que se presente una rama hepática izquierda proveniente de la arteria gástrica la disección de esta última se extenderá hasta el origen de dicha rama ligando la porción distal de la coronaria estomacal. Por otro lado si presenta una rama derecha que proviene de la mesentérica superior será necesario realizar una anastomosis termino-terminal entre ésta y la arteria esplénica.

**EVALUACIÓN PREOPERATORIA Y MANEJO  
ANESTÉSICO**

## EVALUACIÓN Y MANEJO PREOPERATORIO

Los pacientes programados para trasplante pueden proceder de su domicilio en cuyo caso deberá verificarse su protocolo de evaluación ( capítulo # 5 ), o bien, ser paciente hospitalizado en estado crítico que desde su ingreso habrá de iniciarse su evaluación como posible receptor con los mismos requisitos mencionados.

### INDICACIONES

1. Ingreso a la Unidad de Trasplantes.
2. Ayuno.
3. Evaluación por Anestesia y Terapia Intensiva.
4. Evaluación por el grupo de Trasplante Hepático.
5. Aviso al equipo quirúrgico.
6. Firma de autorización para el procedimiento.
7. Solicitudes de: Paquete globular 10 Us.  
Plasma fresco 10 Us.  
Concentrados plaquetarios 10 Us.
8. Muestras para serología e histocompatibilidad.
9. Tele de tórax.
10. ECG, Ecocardiograma y Valoración Cardiológica.
11. BHC con plaquetas.
12. Química sanguínea.
13. Electrolitos séricos ( Na, K, Cl, P, Mg, Ca ).
14. Pruebas de función hepática ( Proteínas totales, colesterol, TP, TPT, Triglicéridos ).
15. Inicio de inmunosupresión:
  - a) Prednisona 2 mg/kg/dosis única VO preoperatoria.
  - b) Azatioprina 2 mg/kg/dosis única VO preoperatoria.
16. Ultrasonido Doppler Hepático.
17. Rutina de la Unidad de Trasplante.
18. Evaluación por Nefrología en caso de falla renal.
19. Preparar solución de inotrópico ( DOPAMINA ) 2 mcg/kg/min para iniciar infusión como profilaxis de daño renal. ( En pacientes con daño renal se inicia a su ingreso, en caso contrario a partir del transoperatorio ).

---

FORMULA:  $\text{Peso} \times 2 \text{ mcg} \times 6$   
Aforados a 100 ml de SG 5% = 2 mcg / dosis  
Velocidad de infusión: 1 ml / hr

---

**20. Descontaminación Intestinal. Preparar solución con:**

**Coliticina 100 mg en 20 ml**  
**Gentamicina 80 mg en 2 ml**  
**Nistatina 2 millones U en 20 ml**

**Vol. total 42 ml**

**Se administra cada 6 hrs VO por SNG, iniciándose desde su ingreso.**

## MANEJO ANESTÉSICO DEL PACIENTE PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO

### I. INTRODUCCIÓN

La anestesia para el transplante de hígado representa en la actualidad un verdadero desafío para el Anestesiólogo ya que enfrenta una gran variedad de cambios en las distintas fases de la cirugía, manejo de transfusiones masivas, del choque hemorrágico, cambios cardiorrespiratorios, coagulopatías, desequilibrio hidroelectrolítico y ácido-base.

El Anestesiólogo debe recibir un adiestramiento especial para el cuidado transoperatorio del paciente para transplante hepático y desarrollar la habilidad del para monitoreo invasivo de esta cirugía de alto grado de complejidad.

### II. ORGANIZACIÓN

El organizador del equipo de transplante debe de notificar del caso al equipo quirúrgico una vez confirmada la donación; el personal del equipo no debe de estar comprometido con otras actividades.

---

#### EQUIPO DE ANESTESIA PARA EL MANEJO INTRAOPERATORIO DEL TRANSPLANTE HEPÁTICO.

Maquina de anestesia con flujometro de aire comprimido.

Ventilador integrado con PEEP.

Humidificador para gases.

Cardioscopio con múltiples canales.

\* Computadora para medición de gases corrientes.

Pulso-oxímetro.

Capnógrafo.

\*\* Tromboelastógrafo.

Sistema de infusión rápida.

Bombas de infusión.

Estimulador de nervios periféricos.

Colchón térmico.

\* Máquina para autotransfusión

    \* Opcional

    \*\* Sustituido por monitoreo horario en laboratorio.

### III. EVALUACION PREOPERATORIA.

#### SISTEMA CARDIOVASCULAR

El paciente con falla hepática final se caracteriza por presentar una circulación hiperdinámica con elevado gasto cardíaco y una disminución en las resistencias periféricas, la patogénesis de esta vasoplejía se debe a un incremento de los cortocircuitos arteriovenosos, a una disminución en la sensibilidad a las catecolaminas y a la liberación de sustancias vasoactivas por el hígado enfermo. Una tercera parte de los pacientes con falla hepática puede desarrollar complicaciones cardíacas secundarias a depósito de hierro en los tejidos de conducción. El paciente con antecedente de alcoholismo puede presentar una cardiopatía congestiva por deficiencia de tiamina y un determinado número de pacientes pueden tener antecedentes de una cardiopatía isquémica que en ocasiones puede contraindicar la cirugía.

#### SISTEMA RESPIRATORIO

La mayor complicación asociada a la falla hepática final es la hipoxemia. Los factores que intervienen en la fisiopatología de la hipoxemia son:

1. Encefalopatía hepática ó coma. El paciente puede presentar una pérdida de los reflejos de las vías aéreas, broncoaspiración, neumonitis, etc., que ocasiona una alteración en la ventilación/perfusión.
2. Ascitis. Provoca un incremento de la presión intraabdominal con una disminución de la compliance pulmonar, disminución de la capacidad vital pulmonar total y disminución de la capacidad funcional residual.
3. Hipertensión portal. Se debe al aumento de la presión venosa portal que ocasiona comunicaciones entre el sistema venoso portal y la vena cava superior ó el sistema venoso pulmonar a través de las venas del mediastino, paraesofágico y álgos.
4. Cortocircuitos intrapulmonares. Por vasodilatación capilar.
5. Derrame pleural. secundario a hipoproteinemia ó por la misma hipertensión de la vena álgos.
6. Falla renal. Secundario al síndrome hepatorenal.
7. Síndrome de distress respiratorio del adulto.
8. Cortocircuitos pleurales. Por dilatación precapilar.

#### ALTERACIONES DE ELECTROLITOS

1. Incremento del sodio total, secundario al aldosteronismo.
2. Hipokalemia.
3. Hipomagnesemia.

#### ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO ACIDO-BASE

1. Acidosis respiratoria. Se presenta en pacientes que están bajo la influencia de algunas depresoras del sistema nervioso central.
2. Acidosis metabólica. Ocurre en pacientes con falla hepática, falla renal, sepsis.
3. Alcalosis metabólica. Se observa en pacientes que requieren un trasplante.

#### ALTERACIONES DE LA COAGULACION

Cuando el hígado sufre un daño particularmente en un caso avanzado de cirrosis, es frecuente que ocurran anomalías en la coagulación, que puede resultar en un sero sangrado. Las más frecuentemente afectadas son: Tiempo de Protrombina, Tiempo Parcial de Tromboplastina activado y Antitrombina III.

#### IV. INDICACIONES PREANESTESICAS

Si la cirugía es programada se indica ayuno de acuerdo a la edad del paciente (6 hrs desde el lactante hasta el escolar y 8 hrs para los de mayor edad).

Medicación preanestésica: Midazolam 0.3 mg/kg IM, 30 minutos antes de la cirugía; ó Pentobarbital 3 - 5 mg/kg IM el mismo tiempo previo a la cirugía. Atropina 10-20 mcg/kg IM, 30 min antes de la cirugía.

#### V. POSICION

El paciente se coloca en posición supina sobre la mesa de operaciones con los brazos extendidos y los codos flexionados; se tiene cuidado para no ocasionar lesión del plexo braquial; también es importante que los brazos no sean empujados por el equipo quirúrgico mediante presión directa. Cuidar que los puntos de apoyo a codos, sacro, talones sean protegidos por un cojín de hule espuma, además de que se reduce la pérdida de calor.

#### VI. PREINDUCCION

Monitoreo básico: Estetoscopio precordial, baumanómetro (registro no invasivo de la presión arterial diastólica, sistólica y media), ECG (DII) y oxímetro de pulso.

## VII. INDUCCION

En general una línea venosa y una línea arterial para el monitoreo de la presión arterial media son indispensables para la inducción. Obviamente el estado del paciente dicta la necesidad de un monitoreo adicional como la cateterización con Swan Ganz. Todas las demás líneas son insertadas después de la inducción de la anestesia, como el sensor de la temperatura rectal, sonda nasogástrica y sonda vesical. Todos los pacientes deben ser tratados potencialmente con estómago lleno (vaciamiento gástrico prolongado), la ascitis incrementa la presión intraabdominal y algunos pacientes tienen alterado el estado neurológico. Se debe preoxigenar al paciente, seguido por una secuencia de inducción rápida. La intubación del paciente despierto es usada en todos los pacientes que tienen deterioro del estado neurológico ó compromiso de la vía aérea.

Según la experiencia del equipo de anestesiología la selección de los agentes para la inducción deben ser determinados por la presión arterial basal. Los pacientes con una significativa hipertensión portal, con cortocircuitos arterio-venosos periféricos tienen relativamente más a la hipotensión durante el estado de stress, siendo la ketamina de 1-2 mg como el agente de elección en este caso; el tiopental a 4 mg /kg puede ser usado en pacientes con parámetros cardiovasculares estables. El etomidato (0.3 mg/kg) es usado en pacientes con historia de enfermedad de isquemia de miocardio; la succinilcolina es usada para facilitar la intubación. El atracurium es de elección si el paciente presenta hiperkalemia ó por lesión renal preexistente.

### MEDICAMENTOS NECESARIOS PARA EL TRANSPLANTE HEPATICO

AGENTE	CANTIDAD
Tiopental	1000 mg ( 25 mg/ml )
Etomidato	40 mg ( 1 mg/ml )
Ketamina	200 mg ( 10 mg/ml )
Lorazepam	8 mg ( 2 mg/ml )
Succinilcolina	200 mg ( 20 mg/ml )
B. Pancuronium	20 mg ( 2 mg/ml )
B. Atracurium	500 mg
Fentanyl	500 mcg ( 50 mcg/ml )
Atropina	2 mg ( 1 mg/ml )
Efedrina	50 mg ( 5 mg/ml )
Ephedrinum	100 mg ( 10 mg/ml )
Dopamina	200 mg en 250 ml sol. salina
Cloruro de calcio	300 mg ( 100 mg/ml )
Bicarbonato de sodio	2 amp ( 80 meq )
Insulina	Rápida
Ciclosporina	2 mg/ml
Metilprednisolona	1 g
Sulfato de magnesio	1 g

## VIII. MANTENIMIENTO

El paciente es ventilado con un volumen corriente de 10 a 15 ml/l (mezcla de O<sub>2</sub>/aire) y la frecuencia respiratoria se ajusta para mantener la paCO<sub>2</sub> entre 35 a 40 torr. Se le agregará al circuito respiratorio presión positiva al final de la espiración de 5 cmH<sub>2</sub>O (esto reduce la tendencia de colapso pulmonar debido a la retracción quirúrgica) y la fracción inspirada de O<sub>2</sub> es controlada entre 50 a 70%.

El agente inhalatorio de elección es el Isoflurane, ya que se metaboliza a fluoruros inorgánicos (.2%) y las concentraciones séricas de fluoruros reportadas son menores de 10 mM. Estos niveles son muy bajos y la toxicidad hepatorenal es nula y el compuesto biológicamente más estable en la actualidad, ya que la depleción del sistema cardiovascular es menor que con otros agentes.

El agente que generalmente se usa es el Citrato de Fentanyl de 3 -5 mcg/kg; la corta duración de acción permite una valoración neurológica temprana en el postoperatorio.

Se debe recordar que la hemodilución secundaria a las pérdidas sanguíneas y transfusiones pueden incrementar los requerimientos de narcóticos. El Isoflurane puede ser descontinuado por algunos periodos durante la cirugía, debido a la inestabilidad hemodinámica que presenta el paciente. Lorazepam 2 - 4 mg puede ser facilitado para facilitar la amnesia.

El Bromuro de Pancuronio es comúnmente el bloqueador neuromuscular usado para el mantenimiento de la relajación. Debe recordarse que estos pacientes con falla hepática en estadio terminal, tienen aumentado el volumen de distribución y pueden requerirse mayores dosis.

Cada fase (prehepática, anhepática y postanhepática) presentan problemas particulares, sin embargo los mayores problemas encontrados durante el trasplante hepático son: inestabilidad hemodinámica, hipotensión, arritmias, hemorragias masivas, desequilibrio hidroelectrolítico y ácido base, coagulopatías y recambio de fluidos masivos.

Al final de cada caso todas las líneas venosas y arteriales deben de ser aseguradas y el paciente trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos monitorizado con estetoscopio esofágico y si hay duda de inestabilidad cardiovascular la presión arterial media debe de ser monitorizada durante el traslado.

## ETAPAS DEL TRANSPLANTE HEPÁTICO

1. PREANHEPÁTICA: Desde la inducción hasta la extracción del hígado del paciente.

PROBLEMA	TRATAMIENTO
Sangrado masivo	Administrar paquete globular, plaquetas ó plasma fresco congelado.
Hipocalcemia por intoxicación con citrato	Dicarbonato de sodio (de acuerdo a gasometría)
Hipotensión	Expansores del plasma; Dopamina en infusión continua 3 - 5 mcg/kg/min Epinefrina 5 - 10 mg/dosis.
Oliguria o anuria	Furosemida 1 mg/kg/dosis

**Exámenes de laboratorio:** Debe reportarse cada 20 min Na, K, Ca iónico, presión coloidosmótica, gasometría arterial y venosa, Hb y Hto. Las siguientes determinaciones llevan una hora para su reporte: Ca total, creatinina, glucosa, TP, TPT y plaquetas.

**Comentario:** En casos de hipotensión o hipovolemia por sangrado transoperatorio, la bomba de infusión rápida es útil para su control, protegido potencialmente contra los efectos tardíos (IRA, Pulmón de Choque, Acidosis).

2. ANHEPÁTICA: Desde la extracción hepática hasta la revascularización del hígado donado.

PROBLEMA	TRATAMIENTO
Embolla gaseosa	Mantener PEEP 5 cmH <sub>2</sub> O
Hipotensión	Expansores del plasma, paquete globular, Cloruro de calcio 10 - 15 mg/kg ó Gluconato de calcio 15 - 30 mg/kg.
Hiperglicemia	Insulina regular 0.1 U/kg.
Hemodilución	Incrementar dosis de fentanyl y relajante muscular, mantener PVC en 7 cmH <sub>2</sub> O.

Continuar con las mismas pruebas de laboratorio de la fase previa.

**3. POSTANHEPÁTICA O DE REPERFUSION:** Se establece la circulación del hígado donado, ilteración del pinzamiento de la vena porta, vena cava inferior infrahepática, vena cava inferior suprahepática, se perfunde y termina la anastomosis de la arteria hepática, reconstrucción de las vías biliares y cierre de la pared. Se aplica metilprednisolona al terminar la anastomosis de la vena cava inferior (dosis 10-15 mg/kg).

Se presentan cambios hemodinámicos severos debido al lavado del hígado donado. Actualmente con la solución de Wisconsin éstas alteraciones son menos severas. Al iniciar esta fase se aplica Ciclosportina 2 mg/kg en infusión continua para 1 hr.

<b>PROBLEMA</b>	<b>TRATAMIENTO</b>
Disminución FC, PAM, RVS	Epinefrina 5 -10 mcg según respuesta Dopamina infusión continua 5 mcg/kg/min Bicarbonato de sodio de acuerdo a gasometrías Cloruro de calcio 10 - 15 mg Gluconato de calcio 15 - 30 mg/kg
Aumento de PVC, PWAP	Transfundir paquete globular, plasma, plaquetas, crioprecipitados (de acuerdo a la determinación del fibrinógeno).

Al finalizar el cierre de la pared, el paciente pasa intubado a UCI monitorizándose durante su traslado ECG, PAM, PVC; siendo trasladado con ambú y dos tanques portátiles de O<sub>2</sub>, el monitoreo invasivo se continúa en la UCI.

**Comentario:** El progreso del manejo anestésico en el trasplante hepático se debe al perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas, anestésicas y monitoreo intraoperatorio contribuyendo a disminuir la morbimortalidad intraoperatoria. En resumen podemos decir que la mejor comprensión de los cuidados pre, trans y postoperatorios, los avances quirúrgicos y anestésicos así como el mejor conocimiento sobre coagulopatías y nuevas alternativas de manejo inmunosupresor, han hecho posible que la supervivencia a 5 años sea del 85% con una mejor calidad de vida.

## **TECNICA QUIRURGICA DEL RECEPTOR**

## TECNICA QUIRURGICA DEL RECEPTOR

La cirugía del receptor se divide por razones técnicas en fases de HEPATECTOMIA, ANHEPATICA Y POSTANHEPATICA.

### FASE DE HEPATECTOMIA

En general el paciente adulto requiere para el trasplante la instalación de los siguientes accesos vasculares: un catéter venoso central, uno para la presión en cuña, una línea venosa periférica y dos líneas arteriales que servirán para toma de muestras gasométricas y monitoreo de la presión arterial respectivamente. en niños sin embargo, sólo se instalan un catéter venoso central, una línea venosa periférica y una línea arterial para el control transoperatorio.

Se inicia el procedimiento con la antisepsia de la piel del paciente con Isodine. Se colocan campos dobles delimitando el área operatoria, los que se fijan mediante grapas ó con puntos de seda a piel. En el lado derecho de la cabecera de la mesa se coloca la barra vertical que servirá de apoyo a los separadores costales (Separador Iron-Intern ó Rochard). Se van colocando los campos dobles que van a formar el definitivo campo estéril, dejando libre la ingle y la axila en caso de requerir By-pass. También se respeta la barra anteriormente mencionada ( dentro del campo ) fijándose todo con grapas ó pinzas.

Sobre el campo se coloca un Steri-drape que llega a ocupar los flancos del paciente. Después se hace una especie de bolsa en cada flanco para que retenga las pérdidas de sangre y líquidos durante la intervención. Un bisturí eléctrico y un aspirador se colocan en la cabecera y otros similares junto con el coagulador de argón en la parte inferior del paciente.

La instrumentista prepara su área dejando todo el instrumental a su alcance, y colocándolo en una segunda mesa auxiliar las bateas que servirán para preparar los tubos del by-pass, el hígado del donante para su implantación e instrumental de poco uso.

El primer ayudante realiza la disección de la vena axilar utilizando un separador ortostático de Welllander. Deja una cinta umbilical circulándola y tapa la incisión con gasa estéril. Mientras tanto el cirujano y el segundo ayudante disecan de igual manera la vena safena dejándola preparada para el by-pass.

Se inicia la incisión abdominal, generalmente una doble subcostal más larga en el lado derecho y con prolongación esternal, extirpando el apéndice xifoides. el resultado semja una Y invertida y proporciona un campo muy amplio que permite un fácil acceso a la cava suprahepática. Una vez abierto el abdomen se procede a la individualización y sección del ligamento redondo. Se fija el peritoneo a la parte superior del esternón con puntos simples procediéndose a realizar una inspección y palpación del hígado enfermo valorando el grado de hipertensión portal y el patrón anatómico arterial. Las adherencias, si las hay, se ligan y seccionan para facilitar la exposición. Se coloca la barra horizontal del separador automático y se ponen los dos separadores subcostales, fijados a la barra mediante ganchos.

La hepatectomía comienza por la disección del hilio hepático, utilizando seda 4/0 para ligar todos los tejidos perivasculares. Una vez identificado, se anuda y secciona el colédoco ( seda 2/0 ) lo más proximal al cístico, dejándolo referido. Se identifica la arteria hepática, disecándola hasta la arteria gastroduodenal, que es ligada si no hay una rama derecha anómala. En este último caso, hay que respetarla para asegurar la perfusión del hígado que se implanta. Lo mismo ocurre si el receptor tiene una arteria izquierda anómala. Finalmente se encuentra la vena porta, a nivel de la unión entre las venas esplénica y mesentérica. Su disección se efectúa desde dicho nivel ( tronco común ) hasta su bifurcación en derecha e izquierda, dejando la vena preparada para el by-pass. Es la única estructura del hilio que se deja limpia en toda su longitud. La arteria hepática y el colédoco son disecados lo menos posible.

Se ligan y seccionan los ligamentos suspensorios del hígado, tratándose de aislar la vena cava inferior en su trayecto suprahepático. La disección es roma con una pequeña torunda hasta cerciarla. Se disecciona la vena infrahepática justo por encima de las venas renales, su cara posterior es movilizada también con dos torundas. Hay que tener muy en cuenta la vena adrenal derecha para no desgarrarla. Una vez controlada la cava se realiza una manobra de cerclaje.

En caso de requerir by-pass el paciente está listo para entrar en él. Se conectan los tubos de la femoral y la porta mediante la conexión en Y. El tubo de la vena axilar es el más delgado. Todas estas conexiones se hacen con suero heparinizado para evitar la entrada de burbujas de aire en el sistema.

El cirujano y el segundo ayudante introducen el tubo mediano en la vena femoral, mientras que los ayudantes primero y tercero hacen lo mismo con el tubo pequeño, en la vena axilar. Se fijan mediante pasadores de plástico y se aseguran con cintas umbilicales. Por ahora, todo el sistema está clampedo.

Cuando todo está listo, el primer ayudante pasa una cinta umbilical por la vena porta y prepara tres pinzas que ayudarán a abrir la vena. El cirujano procede a sujetar la vena porta con su mano izquierda y la secciona con la derecha. Se abre la vena con las pinzas y el cirujano introduce el tubo grande en su interior, no sin antes haberla dejado sangrar un poco. El ayudante fija el tubo con la cinta umbilical.

Para entrar en by-pass se reciben dos tubos estériles del perfusionista y se conectan, uno a la Y porto-femoral y otro al tubo axilar. Entonces se retiran las pinzas al mismo tiempo de las 3 venas. Se comprueba que el flujo de la bomba de perfusión se mantenga superior a un litro por segundo. Se fija todo el sistema a los campos estériles mediante pinzas. Se vuelve a comprobar el flujo y, si es correcto, se procede a completar la hepatectomía del receptor.

Una vez completada la disección de la vena suprahepática, se realiza su clampaje y se procede a su sección. Se hace el mismo procedimiento con la vena infrahepática, ligando las venas colaterales. La sección de ambas cavas se realiza lo más pegado posible al hígado incluso entrando ligeramente a su parénquima. Por último se seccionan los tejidos

laxos que sujetan el hígado al retroperitoneo y entonces se puede retirar el órgano enfermo.

#### FASE ANHEPÁTICA

Esta se inicia con una cuidadosa hemostasia de todo el lecho hepático, mediante cauterio con argón y puntos de sutura de material no absorbible. Cuando se ha controlado la hemorragia se suturan los bordes peritoneales con prolene 2/0 y puntos de Sarnoff continuo. Es esencial realizar una buena hemostasia.

Este es el momento de implantar el hígado del donante. La enfermera circulante lo saca de la hielera y abre la bolsa estéril. Un ayudante extrae la bolsa estéril y presenta el hígado en el campo operatorio.

Se dan dos puntos de referencia, diametralmente opuestos en la cava suprahepática. Se utiliza prolene 3/0 con dos agujas, teniendo cuidado para que los nudos queden fuera de la luz. Se anuda al punto situado en la parte izquierda del paciente y se inicia la sutura con el cabo más largo. Se inclina toda la pared vascular, pero entrando y saliendo siempre por la íntima. De esta manera el endotelio queda evertido. Mientras tanto, el tercer ayudante mantiene tensado el otro punto para facilitar la sutura. Una vez iniciada la cara anterior en su porción derecha, se inicia la sutura del resto de dicha cara con el cabo más corto de la sutura.

Con la sutura ya completa, se anuda la punto circunferencial y el punto extremo que ha estado tensado la cava. No se deja factor de crecimiento. Se comprueba visualmente que la sutura ha quedado bien. Se colocan dos gasas sobre la anastomosis realizada y se realiza la misma operación con la cava infrahepática. La técnica utilizada es idéntica, pero con prolene 4/0. el segundo ayudante mantiene ligeramente el campo subhepático y el tercero sujeta el hígado suavemente con una gasa que engloba el hilio hepático y el lóbulo caudado, y además mantiene tensado el punto externo. antes de terminar la anastomosis de la cava inferior se perfunde a través de la cánula porta) de 300 a 500 ml de solución hartmann frío, con el objeto de eliminar la solución de perfusión de potasio y del aire que se encuentra en el árbol vascular. La parte final de la sutura de la cara anterior se hace la salida de la solución hartmann por la vena cava infrahepática.

El cirujano vuelve a circundar con su mano izquierda la porta y el primer ayudante corta la cinta umbilical para extraer la cánula si es que se ha utilizado by-pass. Una vez retirada y tras dejar sangrar un poco a la vena se coloca una pinza vascular sobre la porta del receptor. el by-pass continúa solo entre las venas femoral y axilar.

La técnica que se sigue con la anastomosis de la vena porta es similar a la ya descrita. se utiliza, prolene 6/0. Cuando se está finalizando la cara anterior, se inyecta suero heparinizado mediante una jeringa con punta roma. al anudar el punto circunferencial se deja un factor de crecimiento. En este momento se desplazan las venas cava suprahepática, porta y cava infrahepática, esperando unos instantes para ver si el hígado comienza a reperfundir con normalidad.

## FASE POSTANHEPÁTICA

Es importante que a partir de este momento la anastomosis arterial se realice lo más rápido posible para terminar con el periodo de isquemia. Se disecciona la arteria del receptor en una longitud corta, pero suficiente. Se comprueba su flujo dejándola sangrar. Se inyecta suero heparinizado y se pinza.

Se verifica la ausencia de fuga de la arteria donante, siempre con suero heparinizado y se secciona a un nivel apropiado para permitir su sutura sin que quede demasiado larga. Es pinzada con dos pequeños clamps tipo bulldog. La anastomosis se realiza con protene 7/0. El cirujano se coloca unos lentes de 2.5 aumentos. Se dan los dos puntos a los extremos y se anudan. Entonces se realiza la sutura de la cara anterior y se gira la arteria para la sutura posterior. Por último se desclanpean las arterias y las anastomosis vasculares quedan finalizadas. A veces se inyecta papaverina para evitar o disminuir el espasmo arterial.

En ocasiones no es posible utilizar la arteria hepática del receptor, tal es el caso de pacientes con hepatitis, cuando la irrigación del hígado tiene variantes anatómicas o por flujo insuficiente de la misma. En esa situación se coloca un injerto de iliaca del donante. La anastomosis se efectúa en la aorta, por debajo de la salida de las arterias renales y respetando la mesentérica inferior.

Se procede a salir del by-pass, extrayendo la cánula de las venas femoral y axilar. La safena es ligada y la axilar reconstruida. Se retiran todas las cánulas del by-pass.

Se realiza una revisión en las diferentes anastomosis asegurando la ausencia de sangrados mayores y colocándose gasas en todas ellas. El cirujano determina una espera que permite a los anestesiólogos estabilizar las condiciones del paciente y en caso necesario corregir alteraciones hemodinámicas y electrolíticas. Este periodo es utilizado para la reconstrucción de la vena axilar y para cerrar las incisiones inguinal y axilar utilizadas para el by-pass.

La operación se realiza con la comprobación de la hemostasia en una secuencia establecida de forma antihoraria: lado izquierdo de la cava suprahepática, cava infrahepática y arteria hepática. Después se levanta el lóbulo derecho y se examina el lado derecho de las anastomosis y el lecho hepático. Se colocan puntos de seda en las zonas sangrantes y se utiliza el coagulador de argón para las extensiones más grandes.

Si todo está correcto, se puede pasar a efectuar la anastomosis biliar. Se diseccionan ambos conductos biliares y se observa si no hay grandes discrepancias. Si es factible se prefiere una unión entre ambas estructuras dejándose una férula (sonda en T). La sutura se realiza con PDS de 7/0 y puede ser continua o con puntos separados. Se suturan las dos caras bajo visión, anudando los puntos hasta el final.

Lo común en pacientes pediátricos es practicar una colédoco-yeyunostomía sobre asa desfuncionalizada en Y de Roux. La anastomosis se realiza de forma similar, dejándose una férula interna de silastic que se fija a la mucosa intestinal.

En el primer caso es obligada una colangiografía a través de la sonda en T que verifique la integridad y permeabilidad de la anastomosis.

Una vez terminadas todas las anastomosis es obligado llevar a cabo una nueva revisión hemostática, empezando en las estructuras vasculares y acabando en la pared abdominal. Es necesario que no se observe ninguna hemorragia para evitar reintervenciones ó pérdidas postoperatorias.

Se efectúa un lavado peritoneal rutinario con una solución antibiótica que lleva un gramo de cefalosporina y 5 mg de anfotericina B por cada litro de suero fisiológico.

Se colocan dos ó tres drenajes drenajes de silastic que cubran los espacios suprahepático derecho, subhepático y subfrénico izquierdo, colocándose a receptores de vacío.

Si se ha colocado una sonda en T ésta se exterioriza por encima de la incisión subcostal derecha. Se procede al cierre de la pared abdominal por planos con puntos simples. el tejido subcutáneo es lavado con la misma solución que la usada para la cavidad peritoneal. La piel se cierra de preferencia con grapas.

Se realiza una radiografía abdominal que compruebe la colocación de los drenajes y la ausencia de material extraño dentro del abdomen del paciente. Se procede al lavado del paciente y la colocación de los apósitos estériles.

Cuando los Anestesiólogos verifican la normalidad de su estado, el paciente se traslada a la Unidad de Terapia Intensiva Pedlátrica ( UTIP ) en una área de aislamiento. Es importante que el paciente vaya monitorizado durante el traslado. Así comienza el periodo postoperatorio inmediato.

## **ASPECTOS HEMATOLOGICOS**

## ASPECTOS HEMATOLOGICOS EN TRANSPLANTE HEPATICO

Desde el inicio de los trasplantes de hígado, se observó que las alteraciones en la coagulación, implicaban una morbilidad importante en el procedimiento.

A pesar de importantes avances en el reconocimiento y manejo de estas alteraciones la patogénesis de las mismas aún resulta contradictoria.

Entre los factores que influyen en esas alteraciones se encuentran:

- a) **Enfermedad original.**- Las enfermedades parenquimatosas ( cirrosis ) muestran mayores y más severas alteraciones de coagulación que las enfermedades colestáticas por ejemplo.
- b) **Hipertensión portal.**- Hay una relación clara entre la magnitud del sangrado, sobretudo en la fase preanhepática y el grado de hipertensión portal.
- c) **Cirugía previa.**- En relación a sangrado es evidente que cirugías previas, sobretudo en el hilio hepático ( atresia de vías biliares ) conlleva a una mayor disección, y si bien las necesidades de transfusión son mayores, no hay una clara influencia en la mortalidad postquirúrgica tanto en presencia de hipertensión portal como en pacientes con cirugía previa. Es el factor humano, es decir, la experiencia del cirujano lo que influye en forma determinante en el manejo y control del sangrado.

Es importante mencionar que el estado de la función de la síntesis de factores de coagulación guarda una relación directa con la magnitud del sangrado transoperatorio, por ello es necesario evaluar las condiciones del paciente para la cirugía optimizando en lo posible los derivados sanguíneos, incluyendo el uso de factores de coagulación ( plasma, plaquetas, crioprecipitados ) en el preoperatorio.

Dado que el trasplante hepático en la actualidad es la fuente cadavérica, el manejo preoperatorio suele estar restringido al periodo entre el conocimiento del potencial donador y la identificación de los potenciales receptores, si bien un periodo de 8-12 hrs de preoperatorio generalmente permite un manejo aceptable para la corrección ó mejoría de estos factores.

Las alteraciones más frecuentes son: la disminución de la síntesis de factores de coagulación, presencia de factores anormales ( disfibrinogenemia, CID ), alteraciones cuali y cuantitativas de las plaquetas y fibrinolisis entre otras.

En el transoperatorio el periodo de mayores alteraciones se inicia en la fase anhepática y continúa en la fase postanhepática ( reperfusión del injerto ) y la " calidad " de éste último así como los eventos de isquemia y sangrados previos determinan la recuperación de la coagulación.

Entre los factores que condicionan fibrinolisis se menciona la presencia de factor activador de plasminógeno tisular ( t-PA ) el cual es liberado a la circulación por las células endoteliales y su " depuración " depende en forma importante de una buena función hepática; su presencia en niveles altos se asocia a hiperfibrinolisis y a un sangrado transoperatorio mayor.

Es un hecho de observación que el manejo adecuado con plasma y hemoderivados en la fase anhepática y el monitoreo y detección oportuna en las alteraciones de coagulación y en consecuencia los cambios así observados suelen ser menores.

A partir del reconocimiento que la "calidad" del injerto, influye en la recuperación o mejoría de la coagulación. Los intentos por mejorar las condiciones del donador ( la preservación, disminuir el período de isquemia ) y de las alteraciones hemodinámicas en el receptor han conducido a una disminución en la severidad de la alteración en la coagulación ( CID ) referida como comunes hasta hace poco.

La presencia de una actividad fibrinolítica aumentada en el período de reperfusión se ha relacionado a liberación del activador del plasminógeno por el endotelio hepático y generalmente es pasajera y autolimitada; se han utilizado agentes antifibrinolíticos que si bien deben de considerarse su uso reservado en pacientes con excesiva actividad fibrinolítica y sangrado profuso.

La plaquetopenia es un fenómeno común en la fase de reperfusión y suele persistir por 3-5 días; cuando es severa puede contribuir a una mayor incidencia de sangrado peroperatorio.

Aunque parece ser que nuevamente las condiciones del injerto son un factor importante en presencia de plaquetopenia ( y/o alteraciones cualitativas de éstas ) el mecanismo causal no está bien establecido.

Otras alteraciones observadas se han atribuido a la presencia de la heparina o sustancias semejantes liberadas por la reperfusión del injerto; si bien cuando es por presencia de heparina; el uso de protamina, puede controlarlo en forma rápida y sencilla.

Las alteraciones de la coagulación puede persistir durante los primeros días postrasplante, la magnitud y control dependerán fundamentalmente de su severidad, la función del injerto y una oportuna detección y manejo de las mismas.

La tromboelastografía transoperatoria ( aunque no es universalmente utilizada ) tiene una importante ventaja ya que puede precisar un aumento en la actividad fibrinolítica, en forma precoz y dinámica que con los métodos convencionales de laboratorio.

Para conocer detalladamente las alteraciones de la hemostasis que se han comentado es necesario llevar a cabo pruebas de laboratorio en las diferentes etapas que corresponden al pretrasplante en la que debe estudiarse con el siguiente perfil:

- 1) Tiempo de sangrado ( técnica de Mielke )
- 2) Tiempo de tromboplastina parcial
- 3) Tiempo de protrombina
- 4) Tiempo de trombina
- 5) Cuenta de plaquetas
- 6) Tiempo de lisís de cuglobina y
- 7) Tiempo de reptilasa.

Si estas pruebas se encuentran anormales será necesario efectuar dosificación individualizada de los distintos factores que intervienen en la hemostasia. Durante el procedimiento quirúrgico la hemostasia se monitorizará utilizando tromboelastógrafo y de acuerdo a los resultados de los trazos se efectuará la dosificación de los factores que se consideren para una corrección adecuada, esta conducta se seguirá al trasplante y por varios días hasta que se considere estable el paciente. La dosificación de factores incluirá: plasminógeno, activador del plasminógeno tisular, antitrombina III, proteínas C y S.

**MANEJO POSTOPERATORIO INMEDIATO  
(U C I)**

## MANEJO POSTOPERATORIO INMEDIATO (U C I)

El manejo postoperatorio inmediato es complejo y vital para el logro de una buena evolución, no se insistirá demasiado en que es probablemente aquí donde el trabajo multidisciplinario tiene su mejor aplicación y logro, ya que el éxito dependerá fundamentalmente de una oportuna intervención en las eventualidades y complicaciones que generalmente se suceden en el periodo postoperatorio de los pacientes con trasplante hepático.

Varios son los aspectos que deben vigilarse estrechamente: la recuperación anestésica de un procedimiento generalmente prolongado. La evolución y vigilancia de funciones previamente comprometidas y/o en ocasiones agravadas con el procedimiento ( función renal, coagulopatía, encefalopatía ).

La evolución de la función del injerto " persé ", así como la presencia de fallas técnicas que pueden comprometer su función ( trombosis ). La vigilancia del desarrollo de complicaciones quirúrgicas en las que pueda requerirse de reintervención ( sangrado, trombosis, obstrucción ó perforación intestinal, fuga ó estenosis de la anastomosis biliodigestiva ó drenaje de colecciones hemáticas ó biliares ), ó bien médicas como hipertensión ó falla renal.

En relación a la función ventilatoria y mientras se estabiliza el paciente se recomienda administrar FIO<sub>2</sub> de 1.0 reduciendo progresivamente hasta 0.4 y agregando si es necesario PEEP ( 3-4 ) cm ), para lograr mantener una PaO<sub>2</sub> > 60. Debe mantenerse con una buena oxigenación tisular. Una vez que las condiciones lo permiten ( habitualmente 36-48 hrs del postoperatorio ) se procede a la extubación ( vol. corriente > 10 ml/s ). Debe continuarse oxigenación con máscara y con monitoreo clínico y gasométrico. Una higiene bronquial y adecuada evitará el desarrollo de complicaciones.

El mejor parámetro para medir la actividad y la intensidad de sangrado postoperatorio son los drenajes, y si bien existen factores que predisponen a un mayor riesgo de sangrado postoperatorio ( cirugía previa, coagulopatía previa, sangrado transoperatorio importante ), el factor que más influye es la función del injerto.

Es frecuente ( no rutina ) que se requiera de la administración de sangre y/o sus derivados en las primeras 24 hrs del postoperatorio, sin embargo, el requerimiento de más de 20 - 30 ml/kg/día de sangre y sus derivados es un signo de mal pronóstico, sobretudo si se acompaña de alteraciones en los factores de la coagulación ( TP > 30 seg y que no se corrige con la administración de plasma ), en ausencia de signos de coagulopatía y un sangrado de esta magnitud es tributario de reexploración y sugestivo de un problema técnico.

En los pacientes con coagulopatía crónica suele existir un estado de hiperdinamia con un índice cardíaco aumentado y disminución de las resistencias periféricas, que suele revertir rápidamente en el periodo postoperatorio del trasplante ( 36 - 48 hrs ), su persistencia sobre todo con hipotensión sostenida que amerite manejo con catecolaminas ( dopamina ) suele ser indicativo de falla del injerto.

Aunque aproximadamente 50% de los pacientes presenta compromiso de la función renal manifestada por oliguria e incremento de los elementos azoados, que se manifiesta al primer día del postoperatorio, suele responder a un manejo mediante restricción de líquidos, uso de diuréticos y administración de catecolaminas; solamente 10% requerirá de procedimiento dialítico, sin bien ello suele ser un signo de mal pronóstico; en pacientes hemodinámicamente inestables, sépticos ó con peritonitis la hemofiltración ha demostrado ser útil.

En pacientes que previo al trasplante estaban en estado comatoso, la persistencia del mismo es difícil valorar en cuanto a su etiología, ya que puede ser un agravamiento de la preexistente, ó bien una manifestación grave del injerto, sobretudo en presencia de otros signos de disfunción del injerto, es un signo de mal pronóstico y de hecho es la causa de muerte más común secundaria a falla del injerto.

Otras causas de daño neurológico son embolia gaseosa, hemorragia intracraneana y alteraciones hidroelectrolíticas.

La Ciclosporina tiene entre sus efectos secundarios, sobretudo cuando se administra parenteralmente, una gama de afección al SNC; siendo el más común el temblor, convulsiones, ceguera central y afasia; las cuales suelen ser reversibles y parecer ser dependientes.

En un porcentaje elevado ( hasta 70% ), se observa hipertensión arterial, cuya etiología suele ser multifactorial y debe ser tratada enérgicamente ya que su persistencia tiene un efecto deletéreo sobre la función del injerto; aproximadamente el 50% de los pacientes ameritará continuar con terapia antihipertensiva a su egresa y el 10% requerirá a largo plazo ó en forma permanente.

## INDICACIONES POSTOPERATORIAS DEL TRASPLANTE DE HIGADO

### I. GENERALES

1. Ingreso a UCI sección de trasplantes.
2. Verificar permeabilidad de: vía aérea  
líneas venoarteriales
3. Ayuno
4. Signos vitales cada 15 min: FC, FR, TA, PVC hasta estabilización,  
posteriormente cada hora.
5. Balance de líquidos cada 2 hrs.
6. Sonda de Foley a derivación en drenaje cerrado.
7. Sondas de drenaje abdominal a derivación en sistemas de succión cerrado.
8. Sonda nasogástrica a derivación e irrigarla con 5-10 ml de solución salina cada 2 hrs.
9. Vigilar sangrado.

### II. SOLUCIONES

- a) Mantenimiento: Volumen 500 - 600 ml/m<sup>2</sup>sc/24 h  
Dextrosa 5 - 7 ml/kg/min
- b) Específicas: Reposición de sangrados con plasma y concentrados plaquetarios.

### III. ANALGESICOS

- a) Meperidina 1 mg/kg/dosis IM
- b) Fentanyl 1 - 3 mcg/kg/dosis IV

### IV. ANTIBIOTICOS

1. Cefalotina 100 mg/kg/d IV
2. Amikacina 21 mg/kg/d IV
3. Tópicos: Crema oral a base de Nistatina 2%, Polimixina 2% y Neomicina 2% aplicada c/6 hrs.

### V. INMUNOSUPRESION

1. Ciclosporina en infusión continua  
Dosis inicial 2 mg/kg c/8 hrs  
Modificar de acuerdo a niveles séricos (N 200-300 mcg/ml).
2. Metilprednisolona  
1er. día 3 mg/kg/dosis c/8 hrs IV  
2o. día 2 mg/kg/dosis c/8 hrs IV  
3er. día 2 mg/kg/dosis c/12 hrs IV  
Posteriormente cambiar a prednisona VO (si es posible) con dosis de 2 mg/kg/día.

### VI. ANTIHIPERTENSIVOS

- Inicialmente: Nifedipina 0.03-0.05 mg/kg/dosis sublingual  
Si persiste se puede emplear uno ó varios de los siguientes medicamentos:
- Verapamil 4-10 mg/kg/día c/8 h VO
  - Hidralazina 2-10 mg/kg/día c/8 h VO
  - Captopril 1-5 mg/kg/día c/8 h VO
  - Metoprolol 2-10 mg/kg/día c/8 h VO (No asociar con verapamil).
  - Furosemide 0.5-2 mg/kg/dosis IV ó VO
- En crisis hipertensiva:  
Nitroprusiato de sodio en infusión a dosis respuesta iniciar 2 mcg/kg/min.

### VII. ANTICOAGULANTES

- a) Dextrán de bajo peso molecular 5 ml/l. en infusión continua hasta que las condiciones del paciente permitan cambiar a heparina.
- b) Heparina 50 U/kg c/12 h. Si el TP es < 18" subcutánea
- c) Dipyridamol 1 mg/kg/dosis IV ó VO c/8 h.

### VIII. ANTIACIDOS

- a) Gel de aluminio 10-30 ml/dosis c/2-4 h VO ó por SNG  
Modificar dosis de acuerdo a pH, mantenerlo arriba de 5.0
- b) Ranitidina 1-2 mg/kg/día c/8-12 h IV
- c) Sucralfato 0.5-1 g/dosis VO c/8 h

### IX. OTROS

Continuar con DOPAMINA hasta la estabilización hemodinámica, generalmente por 24-48 h, no exceder de 5 mcg/kg/min.

#### **X. ASISTENCIA VENTILATORIA**

Para mantener una  $PO_2 > 60$  mmHg y una saturación no invasiva por arriba de 90%

#### **XI. MONITOREO**

- 1. BIOQUIMICO (BH, Plaquetas, Electrolitos séricos, TP, TPT, Pruebas de funcionamiento hepático c/6 hrs ).**
- 2. Ultrasonido Doppler hepático c/24 h.**
- 3. Tele de tórax c/12 h.**
- 4. Arteriografía/Gammagrafía hepáticas por razón necesaria.**

## **INMUNOSUPRESION Y RECHAZO**

## INMUNOSUPRESION

A pesar de los programas realizados en el conocimiento de los mecanismos inmunológicos que intervienen en el fenómeno del rechazo, no es posible aún inducir la tolerancia inmunológica en el trasplante de órganos.

La inmunosupresión es uno de los factores críticos para el éxito del trasplante, su evolución ha sido en gran medida empírica desde los primeros agentes utilizados que ejercen una acción indiscriminada sobre todas las células de crecimiento rápido ( radiaciones y azatoprina ), hasta los más recientes que tienen efecto específico sobre subpoblaciones de linfocitos T como Ciclosporina, FK 506, globulina antilinfocítica y anticuerpos monoclonales. El inmunosupresor ideal se ha definido como aquel capaz de inhibir la respuesta inmunológica específica en contra del injerto sin alterar la respuesta contra gérmenes invasores, ni producir efectos tóxicos.

La estrategia de la inmunosupresión tiene los siguientes fundamentos:

- a) Preparación cuidadosa del paciente y la selección del mejor receptor desde el punto de vista inmunológico.
- b) Utilizar diferentes agentes inmunosupresores al mismo tiempo con objeto de aprovechar su efecto sinérgico.
- c) Las dosis máximas de inmunosupresores se utilizan en el periodo de inducción con reducción hasta dosis modestas en el periodo de mantenimiento.
- d) Investigación cuidadosa de cada episodio de disfunción renal.
- e) La inmunosupresión se disminuye ó inclusive puede suspenderse transitoriamente en caso de infecciones ó toxicidad graves.

Desde hace aproximadamente 10 años en que se inició el desarrollo del trasplante hepático en el campo clínico ha sido la ciclosporina la droga base de los esquemas de inmunosupresión, si bien, en una búsqueda de disminuir los efectos tóxicos de la misma casi también desde su inicio se le ha combinado en esquemas con esteroides fundamentalmente y con azatoprina ( Esquema triple ); otras drogas como los anticuerpos monoclonales ( OKT 3 ) ó policlonales son utilizados en esquemas llamados secuenciales ó más comúnmente como terapia de " rescate " para rechazo refractario a administración de esteroides o en forma rutinaria ó profiláctica en retransplante.

Aunque existe gran diversidad en cuanto a la dosis y esquema de reducción, todos en general tienden a la menor dosis de ciclosporina para poder minimizar sus efectos tóxicos, principalmente nefrotoxicidad o hipertensión, utilizando esteroides en dosis bajas y con reducción rápida para evitar la afectación que sobre el crecimiento y desarrollo tienen estos; la azatoprina es agregada cuando se inicia con esquema doble con el fin de controlar los efectos tóxicos de la ciclosporina evidenciados con niveles considerados terapéuticos.

Se considera indispensable para poder llevar a cabo un manejo adecuado de la ciclosporina su monitoreo en sangre mediante la medición de los niveles séricos siendo la técnica más utilizada el radioinmunoanálisis. La razón para llevar a cabo este monitoreo es debido a que existe una gran variación individual para la absorción de la droga además de que influye mucho la integridad de la vía digestiva. La producción de bilis (frecuentemente en pacientes de trasplante hepático, ésta es derivada por un tubo en T al exterior), asimismo, existe interacción con otros fármacos utilizados frecuentemente en éstos pacientes (amiloglucósidos, anfotericina B, trimetoprim, itaconazol, ranitidina, furosemida, cefalosporinas, bloqueadores de canales de calcio, entre otras) que incrementan o disminuyen sus efectos de nefrotoxicidad; por ello, se considera que los niveles séricos son el mejor parámetro para su dosificación. Los rangos considerados terapéuticos están basados en que con dichos niveles se observa menor número de cuadros de rechazo sin evidencia o con menor incidencia de efectos tóxicos; dichos niveles terapéuticos se modifican de acuerdo al período postoperatorio: Niveles iniciales de 200 a 300 mg/ml, y después de 3 a 6 meses 150 - 200 mg/ml.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## AGENTES INMUNOSUPRESORES

### CORTICOSTEROIDES

Los esteroides son compuestos con diferentes acciones inmunológicas, antiinflamatorias y metabólicas. Se han utilizado en trasplante para evitar el rechazo celular agudo y para revertirlo una vez que se ha establecido. Se ha observado una disminución en la intensidad de sus efectos colaterales con el uso de dosis más reducidas y la asociación de otros medicamentos inmunosupresores ( Ciclosporina y anticuerpos monoclonales ).

Los esteroides actúan en la cascada de activación de los linfocitos T en su fase más próxima. Penetran la membrana celular y se fijan a receptores plasmáticos específicos formando un complejo que se introduce al núcleo, ahí bloquean la activación de los genes de Interleucina 1 (IL-1 ), de manera que no se produce el RNAm que codifica la producción de IL-1. Indirectamente inhibe la producción de IL-2 al bloquear la estimulación de los linfocitos T cooperadores/inductores.

Hay diferencias entre el hombre y diferentes especies animales, como el ratón, la rata y el conejo, que son sensibles a la acción corticoide; la destrucción del tejido linfoide en su mecanismo de acción principal en el mecanismo inmunológico.

Al contrario, el hombre, el mono y el caballo son " resistentes ". En el hombre el efecto de los esteroides es mayor cuando los linfocitos se encuentran en etapa de proliferación, que cuando han alcanzado la fase efectora ( citotóxica ).

Los corticosteroides tienen un efecto profundo sobre la cinética de los leucocitos, producen linfocitopenia, eosinopenia, monocitopenia y neutrofilia.

Como se mencionó previamente, en el hombre la linfocitopenia no es debida a lisis celular sino a una redistribución preferencial de linfocitos. Estudios realizados de sangre periférica han demostrado una disminución predominante de los linfocitos T cooperadores/inductores. Consecuentemente con la linfocitopenia se encuentra una disminución del índice T4/T8.

Los estudios *in vitro* han demostrado que las células T supresoras son resistentes a la acción de los esteroides. La linfocitopenia de células B es moderada en tanto que la producción de IgG, IgA y en menor extensión la de IgM se encuentran levemente disminuidos en humanos; el efecto máximo se observa a las 2 - 4 semanas de tratamiento.

La eosinopenia también es resultado de la redistribución celular fuera de la circulación.

Efectos sobre los monocitos y macrófagos: la monocitopenia es secundaria a un fenómeno de redistribución, se observa además una disminución en la transformación de monocitos a macrófagos y reducción en su capacidad microbicida y respuesta al MIF.

La administración de esteroides produce neutrofilia por los siguientes mecanismos: liberación de neutrófilos jóvenes desde la médula ósea, prolongación de la vida media de los neutrófilos circulantes y bloqueo de su acumulación a nivel de los focos de inflamación al impedir su adherencia al endotelio vascular.

No se ha demostrado que los corticoesteroides inhiban los procesos de citotoxicidad ( linfocitosis mediada por células, citotoxicidad celular mediada por anticuerpos y células asesinas naturales ). En la fase de sensibilización los corticoesteroides pueden inhibir la formación de células citotóxicas tanto específicas como inespecíficas.

La actividad biológica de los esteroides depende de la presencia de un hidróxido en el carbono 11. La prednisona es un compuesto 11-cetona y debe ser convertida a prednisolona en el hígado por una reacción de reducción. Después de su administración por vía oral, su concentración máxima en plasma se alcanza en 1 - 3 hrs, el 80% es biotransformada a prednisolona en el hígado.

En pacientes con insuficiencia hepática es mejor utilizar prednisolona. Para coincidir con el ritmo circadiano del cortisol, es mejor administrar la prednisona en dosis única por la mañana. Al igual que otros pacientes que toman esteroides por tiempo prolongado, las dosis utilizadas para obtener una inmunosupresión adecuada en trasplante, utilizadas para obtener una inmunosupresión adecuada en trasplante, producen supresión del eje Hipotálamo - Hipófisis - Corteza suprarrenal. Debe tenerse en cuenta el uso de dosis suplementarias en aquellas situaciones como las intervenciones quirúrgicas para evitar la presentación de insuficiencia suprarrenal. Igualmente cuando por pérdida del injerto, el medicamento debe ser suspendido, la disminución de la dosis debe ser gradual.

En conclusión los corticoesteroides actúan en diferentes sitios de la respuesta inmunológica a un aloinjerto. Uno de los efectos no observados con la Azotriopina y la Ciclosporina es el sequestro intravascular de linfocitos, lo que constituye un efecto que agrava el bloque de la producción de IL-1, evita que las células T citotóxicas invadan al órgano transplantado.

**FACTORES QUE AFECTAN LA CINÉTICA DE LA PREDNISOLONA/PREDNISONA**

FACTOR	DEPURACION CORPORAL TOTAL APARENTE	ABSORCION GASTROINTESTINAL
Insuficiencia hepática	Disminuida	Sin cambio
Insuficiencia renal crónica	Disminuida	Disminuida
Trasplante renal	Disminuida	Sin cambio
Hipertiroidismo	Sin cambio	Disminuida/Sin cambios
Enf. intestinal inflamatoria	Sin cambios	Disminuida
Anclanos	Disminuida	Sin cambio
<b>MEDICAMENTOS:</b>		
Anticonceptivos	Disminuida	Sin cambios
Ketoconazol	Disminuida	Sin cambios
Metimazol	Aumentada	?
Fentolam	Aumentada	Sin cambios
Barbitúricos	Aumentada	?
Rifampicina	Aumentada	?
Carbamacepina	Aumentada	?
Prednisona c/capa entérica	Sin cambios	Disminuida

## EFFECTOS COLATERALES ADVERSOS CON ESTEROIDES

Retardo en el crecimiento  
Osteoporosis  
Diabetes  
Enf. Ácido-péptica  
Acné

Cicatrización anormal  
Cataratas  
Obesidad  
Pancreatitis

## AZATIOPRINA

La azatioprina fué el primer medicamento utilizado con éxito en trasplante de órganos en los inicios de los años 60's. Su combinación posterior con prednisona dominó la escena del trasplante renal hasta la aparición de la ciclosporina. Es un compuesto análogo de purina que inhibe la biosíntesis del anillo de purina y en consecuencia la síntesis de DNA y RNA.

Su acción sobre la secuencia de eventos de la respuesta inmunológica se sitúa en la base de proliferación de las células T, un nivel distal en comparación con otros medicamentos. Es útil para inhibir las respuestas inmunológicas primarias pero tiene poco efecto las respuestas de tipo secundario y no es capaz de invertir el rechazo agudo del aloinjerto.

La azatioprina se metaboliza en el hígado por la enzima xantina-oxidasa que la transforma en ácido tiúrico. Tiene acción sobre todas las poblaciones celulares: disminuye el número de las células mononucleares/granulocitos migratorios e inhibe la proliferación de promielocitos en la médula ósea, esto produce una reducción en el número de monocitos circulantes capaces de diferenciarse en macrófagos.

Entre los principales efectos tóxicos del medicamento se encuentran la depresión de la médula ósea (leucopenia, anemia megaloblástica, trombocitopenia), disfunción hepática y caída del cabello.

El alopurinol, un análogo de la hipoxantina inhibe la xantina-oxidasa y obstaculiza la conversión de Azatioprina, esto resulta en un aumento de cuatro veces el efecto inmunosupresor del medicamento y duplicación de su efecto sobre médula ósea. Por tanto, cuando se administran ambos fármacos es necesario reducir hasta la cuarta parte la dosis de Azatioprina.

## CICLOSPORINA

La ciclosporina (CsA) es un oligopéptido cíclico, hidrofóbico, neutro, producido del hongo *Trichoderma reesei*. Consta de 11 aminoácidos: C9, N-metil-L-leucina (4 moléculas), N-metil-valina, L-valina, ácido L-alfa-laminobutírico, D-alanina, sarcosina; su peso molecular es de 1203.

Además de la CsA, el hongo produce otros 24 compuestos con una estructura semejante denominados con letras de la A a la Z del alfabeto inglés; difieren por cambios en la composición de aminoácidos en casi todas las posiciones de la cadena, excepto en las posiciones 3 (sarcosina) y 8 (D-alanina). Por ejemplo las ciclosporinas A, B, C, D y G son diferentes por el aminoácido en la posición 2; es ácido L-alfa-aminobutírico en la CsB, L-treonina en la CsC, L-valina en la CsD y L-norvalina en la CsG. Además se han obtenido aproximadamente 750 análogos semisintéticos y sintéticos.

El aminoácido en la posición 1 (C9) de la CsA era desconocido, y su estructura desempeña un efecto esencial en los efectos inmunosupresores del compuesto, este aminoácido es designado por su nombre estructural: MeBmt.

La actividad biológica de la molécula radica en la conformación que se dan los residuos aminoácidos 1,2,3,9,10 y 11. Hasta ahora no se ha encontrado una ciclosporina natural, semisintética o sintética con mayor efecto inmunosupresor que la CsA. La CsG inmunosuprime en forma semejante al de la CsA y se ha informado menor nefrototoxicidad.

Las ciclosporinas tienen efectos diversos: Supresión de la inmunidad humoral y celular, inhibición de las reacciones inflamatorias crónicas, acciones fungicidas y antiparasitarias y, reversión de la resistencia a medicamentos en algunos tumores experimentales.

Desde el punto de vista inmunológico actúa sobre la subpoblación de linfocitos T cooperadores inhibiendo la producción de IL-2. Las funciones efectoras de la célula T citotóxica previamente activadas no son alteradas, tampoco tiene efecto sobre las células T supresoras.

La CsA inhibe eficientemente la respuesta inmune específica con mínimos efectos sobre leucocitos polimorfonucleares y macrófagos. Como se mencionó previamente inhibe la producción de linfocinas por parte del linfocito T cooperador, evitando con ello la segunda señal indispensable para la maduración de las células T y B.

La producción de IL-2 es inhibida al impedir la formación de mRNA en el núcleo de los linfocitos; tiene poco efecto en la expresión de los receptores de IL-2 (IL2R) en la membrana linfocitaria por infección o rechazo en un paciente transplantado que recibe CsA. Por otra parte la CsA promueve la producción de factores hormonales (únicos que tienen acción supresora y no impide la proliferación de las células T supresoras. Con lo anterior el equilibrio inmunológico es predominantemente inmunosupresor.

La CsA tiene solubilidad muy baja en agua y muy alta en solventes no polares, por lo que para su administración es necesario administrar emulsificantes. En su forma comercial por vía oral se prepara con una mezcla de ácido pélsico etoxilado, aceite de oliva y etanol (100 mg de CsA/ml), el aceite de olivo puede reemplazarse por aceite de maíz. La solución puede diluirse en un medio acuoso (leche con saborizante de chocolate, jugo de naranja) que la haga más digerible para el enfermo. Otra presentación son las cápsulas de gelatina que contienen los mismos elementos.

La absorción por vía intramuscular es muy deficiente. En la presentación para inyección endovenosa se utilizan surfactantes formadores de micelas para su solubilización: el aceite polietoxilado de castor y etanol (50 mg de CsA/ml). Para su aplicación se recomienda su dilución en solución glucosada al 5%, salina isotónica en dilución 1:100; la dilución permanece sin cambios durante 4 horas. La solución no debe inyectarse sin diluir.

Existe gran variabilidad entre individuos de los niveles de ciclosporinas en sangre, como consecuencia de los cambios en la absorción intestinal del compuesto, y en la tasa de eliminación que depende fundamentalmente de la función hepática previa. Existe circulación enterohepática y la principal vía de excreción es por heces fecales (la eliminación urinaria es aproximadamente del 6%). Se han aislado 24 metabolitos de la urina y la bilis, siendo primarios: M17, M1 y M21, con efecto inmunosupresor muy pobre.

El resto de los compuestos derivan de los mencionados. En sangre la CsA difunde al interior de los eritrocitos a una velocidad que depende de la temperatura. Entre 4 y 22 °C el medicamento pasa rápidamente al interior de los eritrocitos, reduciendo la concentración plasmática o sérica en aproximadamente 25% en relación con el medido a 37°C.

La difusión es máxima en los primeros 90 minutos y permanece estable a las 24 hrs. En suero la CsA se encuentra unida a lipoproteínas. De la sangre la CsA difunde a las células linfoides y otros tejidos.

Medicamentos como el fenobarbital, fentoina órifempicina disminuyen los niveles de ciclosporina en sangre, en tanto, que la administración de ketoconazol lo aumenta. Esto dificulta la predicción de la respuesta clínica en relación con las dosis administradas. La presentación de rechazo puede ser clínicamente silenciosa. No existen índices clínicos ni de laboratorio que establezcan una diferencia entre CsA y rechazo. Por ello es necesario determinar niveles del medicamento en sangre; la medición de ello se realiza en suero, plasma ó sangre total. El volumen necesario es aproximadamente 1 a 2 cc; se recomienda el uso de recipientes de cristal y EDTA como anticoagulante en muestras de sangre completa. La toma de la muestra debe hacerse inmediatamente antes de tomar la siguiente dosis del medicamento. Es necesario esperar 48 hrs para la estabilización de una nueva dosis. Para una correcta interpretación de los niveles de CsA debe tomarse en cuenta lo siguiente:

a) Muestra de sangre, plasma ó sangre total.

b) Técnica: Radioinmunoensayo con polarización fluorescente (FPI).

c) Anticuerpos monoclonales ó policlonales.

**Muestra:** El factor más importante a considerar es la difusión de CsA y sus metabolitos hacia los eritrocitos. La medición en sangre total no se altera por la difusión ni por la hemodilución.

**Técnica:** El RIA tiene como ventajas su simplicidad técnica, rapidez y bajo costo, puede utilizarse como antisuero policlonal ó monoclonal. Con FPI los niveles se obtienen en menos tiempo (menos de una hora).

**Anticuerpos:** Los anticuerpos monoclonales reaccionan con la molécula nativa de CsA más sus metabolitos. Los anticuerpos monoclonales se dirigen en contra de la molécula nativa únicamente.

Los niveles de CsA más aceptados para el periodo de inducción (200-300 ng/ml) varían de acuerdo a la técnica empleada.

La mayoría de los estudios para evaluación clínica del medicamento se han hecho con RIA y suero policlonal. El rango terapéutico aceptado es muy estrecho y solo permite establecer que en caso de disfunción renal, los niveles por arriba de 300 ng/ml indican como una mayor posibilidad la existencia de toxicidad, en tanto que niveles por debajo de 100 ng/ml es la de rechazo. Los niveles no respetan efecto inmunosupresor, hasta un 20% de los pacientes pueden requerir suspensión del medicamento por efectos colaterales.

En pacientes con transplante de donador cadavérico y de donador vivo con mala compatibilidad de 10 al 20% pierden injerto antes de un año por rechazo.

La técnica de radioinmunoensayo utiliza antisuero policlonal que detecta la molécula original más metabolitos que dan reacción cruzada, esta última da como resultado la detección de niveles de CsA mayores que los reales. La cromatografía de alta resolución (HPLC) en cambio, utiliza el principio de absorción selectiva sobre un medio cromatográfico para separar el compuesto de su matriz biológica. La principal diferencia de ambos métodos consiste en la especificidad superior de la HPLC para detectar la molécula original de CsA.

Los niveles de CsA se determinan habitualmente en sangre total, suero ó plasma. La orina no es útil debido a que el medicamento se elimina muy poco por esa vía (0.1% después de 96 hrs). El problema de análisis de los niveles de sangre es consecuencia de la distribución de la droga en los eritrocitos y el plasma que depende de su característica lipofílica. El mayor contenido se encuentra en la grasa y en forma importante también en páncreas y glándulas suprarrenales. En líquidos extravasculares (linfa del conducto arterioso y leche materna) los niveles son elevados. La gran avidéz que tiene la CsA por los elementos de la sangre y los tejidos produce una depuración muy pobre por diálisis.

Estudios en humanos han evidenciado que la CsA se metaboliza en el hígado (99%) por el citocromo P 450. En individuos adultos la depuración en sangre es de 0.37 litros/día, y en niños 40% mayor, por lo que en ellos es necesario utilizar dosis más altas. La ruta de eliminación principal de la CsA y sus metabolitos es la vía biliar. La disfunción hepatobiliar hace más lenta su eliminación y obliga a una vigilancia muy estrecha de los niveles sanguíneos.

Numerosos medicamentos interactúan con la CsA, disminuyendo ó elevando sus niveles en sangre, debido a su efecto sobre la actividad del citocromo P450. Inhibidores de esta enzima como la cimetidina y el ketoconazol los elevan; la rifampicina es inductora del citocromo y disminuye los niveles de CsA en sangre.

**FACTORES QUE AFECTAN LA CINÉTICA DE LA CICLOSPORINA**

FACTOR	DEPURACION CORPORAL TOTAL APARENTE	ABSORCION GASTROINTESTINAL
Insuf. Hepática	Disminuida	Disminuida
Illis	Sin cambio	Disminuida
Diarrea	Sin cambio	Disminuida
Ingestión alimenticia	Sin cambios	Aumentada
Insuficiencia renal	Disminuida	Disminuida
Niños	Aumentada	Sin cambios
Anclanos	Disminuida	Sin cambios
Inhibidores de P450	Disminuida	Aumentada

**EFFECTOS COLATERALES ADVERSOS CON LA CICLOSPORINA**

Nefrotoxicidad	Hepatotoxicidad
Hirsutismo	Tembler
Convulsiones	Anorexia
Náusea	Hipertensión arterial
Hipertrofia gingival	

## GLOBULINA ANTILINFOCITICA, ANTITIMOCITICA Y ANTICUERPOS POLICLONALES

La introducción de la ciclosporina como agente inmunosupresor en el trasplante ha resultado en una mejoría de los porcentajes de supervivencia tanto de pacientes como de injertos. La globulina antilinfocítica (ALG) y la antitimocítica (ATG) han estado disponibles para trasplantes de órganos desde principios de los años 70's y han probado ser más efectivos que los esteroides en el tratamiento del rechazo agudo. Estas inmunoglobulinas se obtienen inyectando animales (caballos ó conejos) con células humanas linfocíticas (linfoblastos de células B, linfocitos T de sangre periférica ó linfocitos del timo) separando posteriormente el suero resultante hasta obtener fracciones de gammaglobulina purificadas.

Se han evaluado varios tipos celulares como inmunógenos. Se utilizan principalmente los linfoblastos cultivados (para producir ATG). Los linfocitos cultivados se preparan rápidamente y no se contaminan con células sanguíneas lo que a su vez puede estimular la producción de anticuerpos indeseables. Una posible desventaja de los linfocitos cultivados podría ser el hecho de que los linfoblastos son más bien linfocitos T y no B. El timo humano por otra parte es una excelente fuente de antígenos de células T, pero no siempre se puede disponer en cantidades suficientes. Con las preparaciones de timo es necesario la eliminación de anticuerpos, antiplaquetas y antieritrocitos para obtener un suero relativamente puro. Las globulinas policlonaes es un grupo heterogéneo de anticuerpos, de los cuales solo una minoría son específicos contra células T. Los anticuerpos no específicos contra células T constituyen la mayoría de éstas preparaciones; algunos de ellos pueden reaccionar inapropiadamente contra células B ó tejidos no linfocitos.

Hay varios mecanismos por medio de los cuales las inmunoglobulinas policlonaes pueden ejercer su acción inmunosupresora, estos incluyen la clásica lisis de linfocitos mediada por complejo, depuración de linfocitos mediada por complejo, depuración de linfocitos por captación del retículo endotelial, expansión de células T supresoras o el enmascaramiento de los antígenos de las células T que puede dar como resultado el bloqueo de la función linfocitaria. Los anticuerpos específicos se enlazan a los linfocitos, y esto da como resultado una linfopenia rápida y profunda. La linfopenia es pasajera y muy pronto el número de linfocitos T circulantes se incrementa gradualmente después de que el tratamiento termina, aunque la respuesta proliferativa continúa bloqueada.

Hay evidencia de que las células T supresoras son las responsables del efecto inmunosupresor prolongado, después de que la linfopenia ha remitido. Brevemente la resolución del rechazo mediado de células T circulantes y la inhibición subsecuente de las respuestas proliferativas mantienen un efecto inmunosupresor.

Cada preparación de inmunoglobulina policlonaal varía en los anticuerpos que la constituyen. Debido a la naturaleza impredecible de la mezcla de anticuerpos, la eficacia del tratamiento también es variable y se asocia a reacciones adversas. La estandarización de las preparaciones y la cuantificación de la potencialidad inmunológica son difíciles.

Los anticuerpos indeseables pueden ser causa de trombocitopenia, granulocitopenia, enfermedad del suero ó glomerulonefritis . el desarrollo de anticuerpos en el receptor puede dar lugar a reacciones anafilácticas.

Una preocupación inicial se relaciona con la posibilidad de inmunosupresión exagerada que favorece las infecciones por gérmenes oportunistas.

Es necesario tener cuidado cuando se combina ATG con otros inmunosupresores. Un aumento en el riesgo de sobre-inmunosupresión se ha relacionada con la dosis y la duración de la terapia más que con la inmunoglobulina seleccionada para el tratamiento .

Si se vigila a nivel de las células T, la dosis puede alterarse y el agente puede administrarse en días alternos ó cada 3 días con objeto de alcanzar un nivel de células T alrededor del 10% del nivel pretratamiento. El periodo total de tratamiento con ATG es de 10 a 14 días , siendo el factor limitante la formación de anticuerpos contra las proteínas extrañas.

Es necesario administrar inmunoglobulinas a través de un catéter central porque tiende a producir irritación esclerosante en las venas periféricas . También puede haber fiebre, escalofríos y rasch que ceden con la administración de acetaminofén y difenhidramina. El shock anafiláctico podría presentarse por la formación de anticuerpos en contra de las proteínas del suero extraño, pero es extremadamente raro.

Debido a que los estudios clínicos iniciales con inmunoglobulina policlonal, como inmunosupresor profiláctico mostraron resultados controvertidos, no se ha aceptado su uso universal como tal. Sin embargo, estudios más recientes han mostrado una mejoría en la supervivencia del injerto del 10 al 15% con tratamiento profiláctico a base de inmunoglobulina policlonal en comparación con el tratamiento de esteroides; áquel puede reducir el número y severidad de los episodios de rechazo y los que se presentan pueden ser más tardíos y más fácilmente reversibles . Además las inmunoglobulinas policlonales se utilizan en algunos centros de trasplante durante el periodo inicial después del mismo, antes de que se inicie el tratamiento con ciclosporina, en un esfuerzo por evitar la nefrotoxicidad postrasplante sin sacrificar la protección al rechazo.

## ANTICUERPOS MONOCLONALES

Estos enfoques constituyen una gran promesa para protocolos de inmunosupresión más sofisticados. Los dominios constantes del receptor de la célula T (TcR) pueden ser alcanzados con los anticuerpos monoclonales. Un objeto inicial fué el desarrollo de un anticuerpo monoclonal contra todas las células T que funcionará de la misma manera que el anticuerpo polyclonal. Sin embargo, esta clase de anticuerpo (OKT3) no elimina todas las células T, aunque se ha encontrado que bloquea la función de las células T por una interacción específica con las moléculas del TcR. En la actualidad el OKT3 es el único anticuerpo monoclonal del que se dispone comercialmente para uso terapéutico. Seis proteínas de membrana con enlaces no covalentes en la célula T constituyen el complejo de reconocimiento del antígeno. Estas 6 proteínas se expresan en toda célula T activa.

Las cadenas alfa y beta son las proteínas que se enlazan con el antígeno, como se menciona anteriormente, las otras 4 proteínas CD3, parecen jugar un papel importante en la transmisión de señales desde las cadenas alfa y beta al interior de la célula T. El OKT3 se une a CD3 en un sitio antigénico, por tanto, el anticuerpo monoclonal se une a un componente constante del complejo de reconocimiento del antígeno de la célula T.

La inmunosupresión con OKT3 bloquea la lisis celular mediada por los linfocitos T citotóxicos además de otras funciones.

La clona productora de OKT3 se obtuvo sensibilizando a un ratón con linfocitos T humanos y fusionando las células esplénicas del ratón con células de mieloma de ratón para inmortalizarlas. Los hibridomas resultantes fueron analizados para seleccionar a los productores del anticuerpo deseado en este caso uno que reaccionara únicamente con un antígeno de la célula T. El hibridoma fué posteriormente clonada para la producción de una línea celular que produce anticuerpo dirigido contra CD3. Debido a que los hibridomas estables pueden proporcionar una cantidad ilimitada de anticuerpos específicos que se purifican hasta obtener la más completa homogeneidad, la variabilidad biológica que complica el uso de anticuerpos policlonales se elimina.

Siempre que se presenta rechazo al injerto a pesar de la inmunosupresión, los OKT3 son muy útiles para prevenir el rechazo celular, cada una de las 6 proteínas es eliminada a la superficie, ya sea por vacuolización ó internalización. Las células T tratadas con OKT3 son virtualmente ciegas a los antígenos del injerto y el proceso de rechazo se abate. El advenimiento del anticuerpo monoclonal OKT3 representa un refinamiento importante en el tratamiento ya que una amplia reactividad de los medicamentos convencionales con los tejidos no linfoides se ha superado.

Otros anticuerpos monoclonales que reaccionan con células T y causan su eliminación de la circulación no han obtenido resultados comparables en la reversión del rechazo. Esto sugiere que la eliminación de células T circulantes no es el único mecanismo por medio del cual el OKT3 revierte el episodio de rechazo.

La eficacia y seguridad del OKT3 como terapia del rechazo agudo está bien sustentada por estudios controlados y la experiencia clínica. En estudios multicéntricos en los EUA se demostró que los episodios de rechazo agudo se revirtieron en el 94% de los casos con OKT3 comparados con el 75% con dosis elevadas de corticosteroides.

El tratamiento con OKT3 tiene efectos adversos. Casi todos los pacientes desarrollan algunas sintomas severas similares a un resfriado, después de la primera o segunda dosis, que consiste en fiebre, escalofríos, temblor, vómitos, diarrea, cefalea, anorexia, debilidad y puede incluir náuseas. Estos son probablemente debidos a una reacción sobre células T ya que no se observan una vez que el antígeno CD3 ha sido interiorizado. Se acepta actualmente que estos efectos están ligados a las propiedades mitogénicas transitorias del OKT3 y directamente relacionadas a la capacidad del agente para la liberación de linfaquinas. Las reacciones adversas pueden ser mitigadas con la administración de prednisona, sin embargo, debido a la severidad de estos síntomas y debido a que algunos pacientes tienen hipotensión por la diarrea y vasodilatación se requiere monitorización cuidadosa en un hospital durante los primeros 2 ó 3 días del tratamiento. Al igual que con ALG el periodo de tratamiento está limitado por la formación de anticuerpos neutralizantes.

#### **EFECTOS COLATERALES ADVERSOS EN EL USO DE ATG Y ALG**

Calosfríos	Choque anafiláctico
Fiebre	Edema pulmonar
Rash	Enfermedad del suero
Prurito	Mialgias

#### **ESQUEMA INMUNOSUPRESOR UTILIZADO EN TRANSPLANTE HEPATICO**

##### **TRATAMIENTO TRANSOPERATORIO**

CICLOSPORINA 2 mg/kg IV dosis única  
METILPREDNISOLONA 10-15 mg/kg/dosis única

##### **POSTOPERATORIO**

CICLOSPORINA 6 mg/kg/día en 2-3 dosis vía oral  
(Modificar de acuerdo a niveles séricos. N<sup>o</sup> 200-300 ng/ml así como nefrotoxicidad. La VO y la IV suelen imbricarse por 3 a 7 días, hasta asegurar que la VO es suficiente para mantener niveles séricos "terapéuticos").

##### **RECHAZO**

Inicial: Metilprednisolona " bolus " 20-30 mg/kg/día durante 3 a 5 días.  
Rescate: OKT3 2.5 mg a 5 mg IV cada 24 hrs.  
(Requiere de estrecha vigilancia durante la administración de las dosis).

En el momento actual están siendo iniciadas nuevas drogas inmunosupresoras, en 1989 en Pittsburgh se utilizó por primera vez la FK-506 como droga de rescate para rechazo refractario a los esquemas convencionales, posteriormente se han utilizado como droga de primera elección en un estudio comparativo con ciclosporina y de acuerdo a las conclusiones señaladas en el 1er. Congreso Internacional de FK-506 efectuado en 1991 puede considerarse la droga de elección en pacientes pediátricos con trasplante hepático existiendo varias razones: se refieren menos efectos colaterales como nefrotoxicidad y la hipertensión arterial, es posible utilizar dado su mayor efecto inmunosupresor, menores dosis de esteroides e incluso omitirlos lo cual, como ya se mencionó es deseable evitar los efectos que sobre crecimiento tienen los esteroides; se ha mencionado que no produce hipotricosis por cambios en las fases que si tienen los otros inmunosupresores; se ha considerado también que la disfunción del injerto inicial así como los cambios enzimáticos de la función hepática son menores y se ha inferido por ello que quizá muchos de los cambios observados en el postoperatorio (alteraciones de las PFTI y disfunción inicial del injerto) tengan un componente inmunológico que es mejor controlado con la FK-506. Al igual que la ciclosporina existen grandes variaciones individuales en su biodisponibilidad y farmacocinética por lo que de la misma manera se requiere de monitoreo de niveles séricos para su control, también al igual que la ciclosporina la administración IV se acompaña de mayores y más severos efectos indeseables y se ha planteado su administración en infusión continua como una forma de disminuir tales efectos.

Otros grupos han iniciado el uso de FK-506 y un reporte de interés fue la presentación de 20 casos de trasplantes segmentarios de donador vivo relacionado manejados con FK-506 (Dr. Uemoto S. Y cols; Kyoto-Japón).

Por todo esto la FK-506 aparece como una prometedora droga inmunosupresora y es muy probable que en breve este disponible comercialmente, con ello una amplia y universal experiencia se puede adquirir utilizándose dentro del armamentario farmacológico inmunosupresor.

Otra droga que aunque prácticamente no se ha utilizado en el campo clínico es la rifampicina, macrólido que en el campo experimental ha mostrado un favorable sinergismo con la CsA.

El ácido micofenólico (MPA) es un inhibidor de la síntesis de purinas, "de novo" y dado que los linfocitos T y B activados son altamente dependientes de esa vía de síntesis, hacen de éste fármaco selectivo para las células inmunocompetentes; en el campo experimental ha mostrado ser efectivo para el control tanto de rechazo agudo como la respuesta mediada por anticuerpos.

Es evidente que los nuevos recursos terapéuticos mejorarán aún más resultados en trasplante hepático como el de otros órganos durante los próximos años.

## RECHAZO:

Desde el inicio de trasplante de órganos, el fenómeno de rechazo ha sido evidenciado y su acompañante obligado.

El hígado desde el punto de vista técnico es el que mayores dificultades presenta en situación de rechazo puede ser " más noble ", es decir responde mejor al tratamiento. El rechazo agudo suele presentarse sobre todo en las primeras semanas postransplante y afecta aproximadamente al 70% de los pacientes., si bien el riesgo se incrementa en los periodos de disminución del esquema inmunosupresor o cuando este se modifica ( por ejemplo en presencia de nefrotoxicidad por ciclosporina ). Por otra parte existen otros efectos que semejan , agravan o se sobreponen a cuadros de rechazo como infecciones bacterianas o virales, disfunción por isquemia, disminución de la anastomosis biliar, o trombosis vascular (arterial, venosa) todas ellas pueden condicionar alteraciones en las pruebas de función hepática que pueden sugerir la etiología: en rechazo la elevación de las transaminasas suele ser poco significativa; la GGTP, enzima que detecta daño canalicular es más específica de rechazo; por el contrario elevaciones significativas en transaminasas sugieren más un cuadro de infección y la elevación de pigmentos biliares y fosfatasa alcalina implican mayor disfunción biliar. De igual manera las condiciones clínicas también pueden orientar la etiología de la disfunción del injerto; ascitis y falla grave sugiere trombosis venosa, estado toxoinfeccioso ó séptico no explicable con alteraciones de la función hepática sugieren trombosis arterial. Ahora bien la diferenciación clínica puede auxiliarse de otros estudios como son el monitoreo con ultrasonido Doppler, para valorar la permeabilidad de las anastomosis y puede también sugerir disfunción de la unión biliar y detectar colecciones que indiquen fuga de la misma.

En general se consideran estos cambios, aunque sensibles, poco específicos para rechazo y es el estudio histopatológico el que ofrece la mejor correlación, por ello se considera a la biopsia hepática como estudio confirmatorio y debe utilizarse con libertad ya que no solo confirma el diagnóstico de rechazo sino que es un buen monitor de la respuesta al manejo del mismo y para identificar otras etiologías de los cuadros de disfunción hepática.

La imagen de rechazo se caracteriza por la presencia de infiltrado de linfocitos activados (núcleo y citoplasma aumentados), eosinófilos y células plasmáticas que se localizan en los espacios porta (79%), centrolobulillar (41%), periductal (27%) y sinusoidal (10%); además de daño ductal (13%) y endovasculitis (7%).

El diagnóstico debe establecerse con más de un parámetro es decir, una imagen histológica por se determinar; el diagnóstico de rechazo debe de ir acompañada de cuadro clínico y alteraciones en las pruebas de función hepática.

El tratamiento inicial de los cuadros de rechazo es a base de esteroides, "en bolos" de metilprednisolona (20-30 mg/kg/d) durante 3- días con lo cual responderá aproximadamente el 70% de los casos , el resto (rechazo refractario) ameritará de tratamiento con anticuerpos monoclonales (Tx de rescate) los cuales requieren durante su administración sobre todo en las primeras dosis, de vigilancia estrecha por lo frecuente y en ocasiones graves efectos colaterales; la administración de antihistamínicos, esteroides y analgésicos con convenientes; debe evitarse cuando hay congestión pulmonar o sobrehidratación.

A pesar del tratamiento con anticuerpos monoclonales (OKT3), un 10% no responderá y requerirá de retransplante.

**ASPECTOS ANATOMOPATOLOGICOS  
EN EL TRANSPLANTE DE HIGADO**

## ASPECTOS ANATOMOPATOLOGICOS EN EL TRANSPLANTE DE HIGADO

### 1. PRETRANSPLANTE

- 1.1 Diagnóstico de la enfermedad primaria del órgano en las biopsias pretransplante.
- 1.2 Participación activa en la elección y estadificación de los receptores.
- 1.3 Si las biopsias se realizan en otra unidad, revisión de laminillas para determinar y/o confirmar la enfermedad primaria.
- 1.4 Establecer un archivo especial que cuente con la información necesaria del paciente, reportes histopatológicos y laminillas. Si el paciente proviene de otra unidad se solicitará un juego de laminillas histológicas.

### 2. TRANSOPERATORIA

- 2.1 Establecer el diagnóstico de la enfermedad primaria en estudio transoperatorio o unas cuantas horas antes del transplante en pacientes que sea urgente transplantar y no se cuente con el diagnóstico.
- 2.2 Manejo adecuado de las hepatectomías en el menor tiempo posible.
- 2.3 Toma de material representativo para estudios de inmunohistoquímica, citología microscópica de luz, fluorescencia, microscopía electrónica y técnicas de biología molecular.

### 3. POSTTRANSPLANTE

- 3.1 Establecer el diagnóstico de daño temprano y tardío, por conservación de órganos.
- 3.2 Participación en el diagnóstico de rechazo hiperagudo, agudo y crónico.
- 3.3 Participación en el diagnóstico de complicaciones técnicas, vasculares e infecciosas.
- 3.4 Seguimiento posttransplante de los pacientes e identificación de la recurrencia de la enfermedad.
- 3.5 Realizar las autopsias en los pacientes que fallecieron.
- 3.6 Análisis de los casos en las sesiones anatomoclínicas y de mortalidad.

## DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO POSTQUIRURGICO DEL DAÑO AL INJERTO HEPATICO

### A. DAÑO PRIMARIO

#### A.1 DAÑO TEMPRANO POR CONSERVACION (DAÑO ISQUEMICO)

Degeneración hídrica pericentral, colestasis canalicular, necrosis acidofílica de hepatocitos edema portal con pericolangitis neutrofílica leve.

#### A.2 DAÑO POR CONSERVACION EN SOLUCIONES

La zona de degeneración hídrica y colestasis canalicular se restringe a la zona centrolobulillar, nítosis hepatocelulares, proliferación de colángiolas.

### B. RECHAZO

#### B.1 RECHAZO HUMERAL TEMPRANO

Depósito de inmunoglobulinas y complemento en vasos del hillo.

#### B.2 RECHAZO CELULAR

Grado leve: Infiltrado portal leve (linfocitos, eosinófilos, neutrófilos).

Grado moderado: Daño endotelial y del epitelio biliar leve, infiltrado portal intenso sin formación de puentes entre espacios porta. Daño al epitelio biliar y endotelio con extensión focal a el lóbulo periportal.

#### B.3 RECHAZO CELULAR PARCIALMENTE TRATADO

Después de inmunosupresión. Imagen histológica muy variada.

#### B.4 RECHAZO CELULAR CRONICO

Areas portales pequeñas con fibrosis y ausencia de conductos biliares. Colestasis centrolobulillar, necrosis aislada de hepatocitos, extravasación de eritrocitos y macrófagos pigmentados, daño a conductos biliares grandes con cambios de esclerosis y obstrucción.

### MANEJO DE PIEZAS QUIRURGICAS

1. Todas las piezas quirúrgicas obtenidas de los pacientes en el programa de transplante, deberán ser recibidas en el Departamento de Patología en FRESCO en el menor tiempo posible después de su extracción.

2. Los especímenes deberán ser debidamente identificados con el Nombre, Cédula, Servicio, y Nombre del Cirujano y deberán estar acompañados por una solicitud de estudio histopatológico debidamente requisitado.
3. La recepción de las piezas serán en horas hábiles del Departamento (7:30-15 hrs).
4. Las piezas operatorias obtenidas durante la noche se entregarán en la mañana siguiente. Se guardarán en una bolsa de plástico, preferentemente estéril, cerrada para evitar que se dessequen.
5. Si las piezas quirúrgicas son tomadas durante un fin de semana ó días no hábiles (puentes), se colocarán en formol neutro al 10%.
6. El patólogo encargado hará una descripción macroscópica completa de la pieza y se tomarán muestras para microscopía de luz electrónica, inmunohistoquímica o biología molecular según este indicado en cada caso.

#### **MANEJO DE LAS BIOPSIAS DEL ORGANNO NATIVO O INJERTO**

El manejo adecuado y rápido de las biopsias obtenidas del Injerto es esencial para establecer el diagnóstico preciso ya que esto determinará el manejo multidisciplinario futura del paciente.

#### **MANEJO DEL ESPECIMEN, LINEAMIENTOS GENERALES**

1. Notificar con anticipación y consultar con el Patólogo encargado la hora, sitio, diagnóstico, etc., para detallar las características de la biopsia(s).
2. Todas las biopsias deberán ser enviadas al Departamento de Patología, "en fresco" colocadas en gasa húmeda (NO EMPAPADA, NI SUMERGIDA) en solución salina, dentro de un frasco limpio y estéril, en el menor tiempo posible, para evitar arifitios irreversibles secundarios a desecación del tejido.
3. En caso de ser necesario la toma de cultivos del órgano, estos deberán realizarse en el quirófano en forma estéril, de un fragmento diferente al que va a ser enviado para estudio histopatológico.
4. El tejido deberá estar identificado con el nombre de pacientes, cédula, nombre del cirujano, sala y diagnóstico. Así como deberá ser enviado acompañado de la solicitud para estudio histopatológico debidamente requisitada.
5. Si se solicita estudio transoperatorio el informe del diagnóstico será vía telefónica en un tiempo promedio de 10 minutos a partir de que se recibe el tejido.

6. Si el tejido se envió para estudio histológico de rutina, el informe definitivo se llevara a cabo en el menor tiempo posible. En caso de ser necesario estudios especiales, el resultado tardará de 48 a 72 hrs., dependiendo del número y complejidad de los mismos.
7. Cuando las biopsias sean realizadas los fines de semana o fuera de las horas de servicio de Patología (7:30 - 14:30) y no sea necesario un estudio transoperatorio, el patólogo encargado les proporcionará el fijador(es) necesarios dependiendo de los que se este investigando en el paciente. En términos generales los fijadores más utilizados son el formol neutro al 10% para histología de rutina y fijador Universal para microscopia electrónica.

## **INFECCIONES EN EL PACIENTE TRANSPLANTADO**

**I. ENFERMEDADES QUE DEBEN INVESTIGARSE EN EL PERIODO DE TRANSPLANTE.**

**IA Metodología recomendada**

**IB Sitio en el cual se realizarán los estudios.**

**IC Periodicidad**

**ID Opcional**

**II. ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN EL PERIODO POST-TRANSPLANTE**

**IIA Factores de riesgo**

**IIB Entidades nosológicas**

**IIC Etiología**

**IID Metodología**

**IIE Sitios en los cuales se realizarán los estudios.**

**III. PROFILAXIS**

**IIIA Quimioprofilaxis**

**IIIB Inmunoprofilaxis**

**IV. TRATAMIENTO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS.**

**IVA. "Empírico"**

**IVB. Específico**

## **I. ENFERMEDADES INFECCIOSAS A INVESTIGARSE EN EL PERIODO PRE-TRANSPLANTE.**

El estudio del candidato así como idealmente del donador esta dirigido a la obtención de pruebas que informen acerca de infección previa por agentes infecciosos que se reactivan durante el uso de inmunosupresores.

- INFECCIONES POR VIRUS DE LA FAMILIA HERPEVIRIDAE
- INFECCION POR VIH
- HEPATITIS POR VIRUS B Y C
- TUBERCULOSIS
- TOXOPLASMOSIS
- SIFILIS

### **A) Metodología**

- Detección de anticuerpos totales contra citomegalovirus, herpes simple, virus varicela/zoster y virus de Epstein-Barr.
- Detección de antígeno de superficie del virus B de hepatitis.
- Aplicación de PPD (Receptores)
- Tele radiografía de tórax (Receptor y donador)
- Detección de anticuerpos totales contra toxoplasma.

Para los estudios serológicos de enfermedades virales y parasitarias sólo es necesaria una muestra de suero contenida en un tubo estéril. La cantidad mínima aceptable es de 1 ml.

### **B) Sitios en los que se realizarán los estudios:**

- Los estudios serológicos serán procesados en el laboratorio de Microbiología en la sección de Inmunodiagnóstico del Hospital de Pediatría del CMN S XXI.
- Las radiografías necesarias serán tomadas por el servicio de Radiodiagnóstico del Hospital de Pediatría CMN S XXI.

### **C) Periodicidad**

- Los estudios serológicos se repetirán cada 6 meses, comprendiendo únicamente aquellos estudios para los cuales los resultados previos fueron negativos.
- El PPD se repetirá anualmente, únicamente en aquellos que se tiene resultado previo negativo.
- Rayos X de tórax se practicará anualmente.

### **D) Opcional**

## LA BÚSQUEDA DE BARR SE HARÁ ÚNICAMENTE:

- En esputo, solo cuando haya datos sugestivos de enfermedad activa pulmonar.
- En orina de los donadores cuando existan hallazgos clínicos ó de laboratorio que sugieran hematuria, ó cuando los estudios radiológicos practicados sugieran la posibilidad de tuberculosis.

## II ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN EL PERIODO POST-TRANSPLENTE

### A) Los factores asociados a un incremento en la posibilidad de sufrir enfermedades infecciosas:

- Intubación prologada
- Catéteres intravenosos
- Sistemas de drenaje abiertos
- Catéter vesical
- Duración de la cirugía
- Trombosis
- Número de cirugías
- Inmunosupresores

### B) Entidades nosológicas más frecuentes

- Infección de tejidos blandos
- Neumonía
- Abscesos intraabdominales
- Peritonitis
- Infección de vías urinarias
- Tromboflebitis
- Colangitis
- Septicemia
- Endocarditis
- Hepatitis

### C) Etiología en orden de frecuencia de acuerdo al tiempo de evolución

#### - Primer mes:

Bacteriana: Enterobacterias, estafilococos y pseudomonas, en casos de abscesos intraabdominales y neumonía.

Micótica: *Candida albicans* y *asperillus* sp sobretudo cuando los pacientes han estado con un esquema de tratamiento con antibióticos de amplio espectro.

Viral: Herpes simple y citomegalovirus.

Parasitaria: *Pneumocystis carinii*.

- Segundo mes:
  - Viral: Citomegalovirus, herpes simple, virus varicela/zoster.
  - Bacteriana: Igual que el primer mes.
  - Micótica: Candida albicans y aspergillus sp.
  - Parasitaria: Pneumocystis carinii y toxoplasma gondii.
- Tercer mes y meses subsecuentes:
  - Bacteriana: Enterobacterias, anaerobios y estafilococos.
  - Viral: Citomegalovirus y virus de Epstein-Barr.
  - Parasitaria: Pneumocystis carinii y toxoplasma gondii.

#### D) Metodología:

##### Estudios Indispensables:

Hemocultivos (3), urocultivos (3), cultivos de material drenado a través de sistemas cerrados, radiografía de tórax y ultrasonografía abdominal.

##### Estudios opcionales:

- Prueba de Tzanck
- Búsqueda de cuerpos de inclusión en orina
- Frotis de médula ósea (Inociones para Barr y Plata)
- Mielocultivo
- Cultivo para citomegalovirus
- Frotis de secreciones respiratorias obtenidas por esputo inducido ó lavado broncoalveolar (Inociones GRAM, BAAR, PLATA Y/O AZUL DE TOLUDINA)
- Tomografía abdominal
- Ecocardiograma

##### E) Sitios en los que se realizarán los estudios.

Los considerados en la sección I.

### III. PROFILAXIS

#### A) Quimioprofilaxis

Todos los pacientes PPD positivos deberán recibir HA1N a 10 mg/k/d durante 6 meses, en el periodo de inmunosupresión severa.

En el periodo preoperatorio de los pacientes que recibirán transplante hepático deberán ser sometidos a descontaminación de colón.

Los antibióticos recomendados como profilaxis y que deben iniciarse en el periodo transoperatorio son: Diclouxacilina ó Cefazolina más un aminoglucósido, las dosis deberán adecuarse a las condiciones de suficiencia hepática o renal de cada paciente y al esquema de inmunosupresión que recibe.

### **B) Inmunoprofilaxis**

Los pacientes deben recibir el esquema básico de vacunación a las edades correspondientes para cada una de las vacunas. Se debe tener precaución con el uso de vacunas elaboradas con microorganismos vivos atenuados y no aplicarlas si los pacientes cursan con inmunosupresión severa.

Se recomienda la aplicación de vacunas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y Hepatitis B.

La administración de gammaglobulina hiperinmune contra el virus de hepatitis B está indicada en pacientes sujetos a trasplante que sean portadores de HBsAg o se le haya diagnosticado hepatitis crónica por virus B; su administración será en el periodo perioperatorio y post-trasplante y mensualmente en forma subsecuente, las dosis son de 200 - 500 mg/kg/dosis.

## **IV. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS.**

### **A) Tratamiento Empírico**

Esta indicado en todos los pacientes con trasplante e inmunosupresión que cursen con fiebre y no exista patología infecciosa clínicamente detectable habiéndose eliminado la posibilidad de que la fiebre se deba a rechazo. El tratamiento deberá ser reconsiderado al establecer la causa infecciosa de la fiebre.

En los pacientes con trasplante renal y/o hepático el tratamiento sugerido es orientado básicamente a infección de vías urinarias ó colangitis, se recomienda el uso de TMP/SMZ. Las dosis deberán ajustarse en cada caso de acuerdo a sus condiciones de función renal y los medicamentos inmunosupresores que recibe.

En todos los pacientes con antecedente de serología positiva para CMV y que cursen con fiebre deberá sospecharse infección activa. Es frecuente que coincida con rechazo agudo (sobre inmunosupresión) y se recomienda iniciar tratamiento con Ganciclovir. Las dosis y periodos de administración igualmente se ajustarán para cada caso y de acuerdo al funcionamiento renal y a las drogas que se están utilizando concomitantemente.

### **B) Tratamiento Específico**

1. En infecciones por *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus coagulasa* negativo el tratamiento de elección es Dicloxacilina más Amikacina, y como alternativa se sugiere Vancomicina o TMP/SMZ más Rifampicina.

2. En infecciones por Enterobacterias se recomienda el uso de Cefalosporina de Tercera Generación. Como alternativas se sugiere Aminoglucósidos ó Quinolonas.

3. En infecciones por Anaerobios el Metronidazol está indicado. Como alternativa: Imipenem y Cloranfenicol.

4. En infecciones por *Pseudomonas* se indica el uso de Ceftazidina más Amikacina. Como alternativa se recomienda el uso de Imipenem.

5. En enfermedad invasiva micótica se recomienda el uso de Anfotericina B, que puede asociarse con Rifampicina.

6. En infecciones por virus Varicela/Zoster ó Herpes simplex el tratamiento de elección con Aciclovir.

7. En infecciones por Citomegalovirus el tratamiento de elección es con Ganciclovir. De contar con Gamaglobulina hiperhumane anti CMV, se recomienda asociarla al medicamento antiviral.

8. En neumonía por Pneumocystis carinii el tratamiento es con TMP/SMZ.

Las dosis de medicamentos y periodos de administración se ajustan de acuerdo a las condiciones de función hepática de cada caso, así como el tipo de drogas que recibe cada paciente.

En los casos que se detecten microorganismos resistentes el tratamiento será guiado de acuerdo a los resultados de sensibilidad para cada caso en particular.

## ASPECTOS PSICOLOGICOS EN TRANSPLANTE HEPATICO

## ASPECTOS PSICOLÓGICOS A VALORAR EN PACIENTES EN PROTOCOLO DE TRANSPLANTE

Un aspecto importante en el tratamiento integral que reciben todos los pacientes que ingresan a nuestra unidad, es el emocional, el cual incluye al paciente y a su familia.

De esta forma los pacientes que ingresan a un protocolo de transplante, su valoración y tratamiento psicológico debe iniciarse en el momento en que se establece el diagnóstico de un padecimiento que plantea como solución a corto o mediano plazo un transplante de órganos, de esta manera tenemos la posibilidad de observar su respuesta emocional ante la enfermedad, su adaptación al tratamiento y la facilidad o dificultad para aceptar un transplante y las complicaciones psicológicas, sociales y económicas que esto conlleva.

Nuestra propuesta de estudio considera los siguientes puntos:

1. Inicialmente entrevistas conjuntas del trabajador de salud mental y el médico tratante con el paciente y su familia a fin de que conozcan su diagnóstico, tratamiento, manejo de medicamentos, transplante (específicamente ventajas y riesgos).
2. Evaluación psicológica por parte del trabajador de salud mental, tomando en consideración los siguientes puntos:
  - A) Evaluación del paciente
  - B) Respuesta del paciente y la familia ante la propuesta de transplante.
  - C) Propuesta del probable donador en los casos de donador vivo relacionado.
3. Valoración psiquiátrica en caso necesario.
4. Seguimiento del paciente transplantado a fin de mantener la adhesión terapéutica y evitar en lo posible episodios de rechazo al tratamiento post-quirúrgico y valorar su adaptación al ambiente social, escolar y laboral.

Con el fin de unificar criterios se propone que la evaluación se realice utilizando el enfoque sistémico (Mnuchin).

En los casos que sea necesario especificar aspectos intelectuales se pueden utilizar las diferentes escalas de Wechsler.

Pruebas de organeidad con Bender y V.R.T.

Para aspectos emocionales de personalidad

- Pruebas proyectivas como T.A.T.
- Frases Incompletas de Sacks
- Dibujos de acuerdo a la edad
- Pruebas de Cornell-Index

Los candidatos a transplante serán presentados y aprobados en sesión del Comité de Transplante de la Unidad.

## **PARTICIPACION DEL SERVICIO DE SALUD MENTAL EN EL GRUPO DE TRANSPLANTE**

En casos de donador vivo relacionado:

- 1. Participación del trabajador de salud mental que debe iniciarse en el momento en que se establece el diagnóstico de una enfermedad terminal que va a tener como única alternativa de "curación" el transplante de un órgano.**

Durante este tiempo se puede llevar un seguimiento del paciente y su familia que nos permiten valorar su adhesión terapéutica, el grado de adaptación al tratamiento y aceptación del transplante y el cuidado posterior que pueden llevar.

- 2. En el momento inmediato al transplante trabajar más intensamente con los niños la situación del aislamiento y separación de sus familiares, los cambios corporales producto de la inmunosupresión y especificar que son temporales.**

- 3. Valorar el apoyo de la familia extensa al donador y al receptor.**

- 4. Continuar con un apoyo psicoterapéutico post-transplante.**

En casos de donador cadavérico:

**La intervención se dará a 3 niveles.**

- a) Con el receptor y su familia** (Esta labor la realizará el trabajador de salud mental asignado al paciente).
- b) Como enlace entre los diferentes integrantes del equipo de transplante.**
- c) Con el familiar del donador** (Esta labor corresponderá al trabajador de la salud mental asignado al paciente).

- 5. En el momento de la sollecitud de órganos, esta deberá ser realizada por el médico tratante y el trabajador de salud mental sólo esta como observador a fin de obtener la respuesta de la familia y brindarles apoyo independientemente cual fuere su respuesta.**

- 6. En los casos de donador cadavérico siempre trabajarán estrechamente relacionados 2 trabajadores de salud mental (uno con el receptor y su familia y apoyando al grupo de transplante y apoyando a la familia del donador).**

Consideramos que esta modalidad de trabajo permite detectar factores facilitados para esta función y también identificar fallas que puedan interferir.

## **SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRANSPLANTADO**

## SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRANSPLANTADO DE HÍGADO

Los problemas médicos después del trasplante son múltiples y una estrecha comunicación es indispensable entre los diferentes miembros de equipo de trasplante.

Las principales complicaciones presentadas después de la etapa aguda de un trasplante hepáticos son disfunción y rechazo del hígado injertado, infecciones oportunistas, disfunción renal y algunos trastornos neuropsiquiátricos.

Las principales complicaciones de disfunción temprana de hígado son la isquemia transoperatoria, obstrucción ó fugas biliares, recurrencia de la infección viral original y trastornos hepáticos de tipo medicamentoso.

Una vez que el paciente es egresado del hospital, se monitorean las pruebas de función hepática a niveles de ciclosporina por lo menos 1 vez al mes. El éxito del tratamiento anti-rechazo se relaciona con la detección temprana de éste.

Los valores altos de transaminasas, fosfatasa alcalina y de bilirrubinas se investigan inicialmente con ultrasonido Doppler de hígado para detectar permeabilidad de la arteria hepática y considerar la posibilidad de dilatación de los conductos biliares. En caso de estenosis de colédoco se puede utilizar descompresión percutánea, introducción de prótesis ó la reparación quirúrgica.

En caso de normalidad del ultrasonido Doppler se realiza una biopsia hepática percutánea para estudiar las posibilidades de rechazo del injerto, hepatitis viral ó lesión hepática de tipo medicamentoso. La hepatotoxicidad por ciclosporina es difícil de diagnosticar y solo debe considerarse cuando las concentraciones hepáticas de ciclosporina son altas, se presentan otros signos de toxicidad y no hay otra explicación para colestasis persistente.

El tratamiento de episodios moderados de rechazo puede iniciarse teniendo en cuenta que el agravamiento de la disfunción hepática ó la sospecha de complicaciones vasculares ó bilaterales requieren del cuidado por el centro de trasplante.

El rechazo agudo del hígado injertado ocurre hasta en un 80% de los casos. El primer episodio se presenta entre los primeros 5-15 días después de la operación. La probabilidad de rechazo disminuye con el tiempo, pero los episodios de rechazo pueden presentarse años después de efectuado el trasplante. Las manifestaciones clínicas del rechazo agudo incluyen malestar, fiebre y dolor abdominal. Es frecuente observar un cambio en el color de la bilis, posiblemente por la disminución en la excreción de la bilirrubina biliar por el tubo en T.

La diferencia entre el rechazo agudo y otras causas de disfunción del injerto, como isquemia ó hepatitis viral, dependen básicamente del resultado de la biopsia hepática, que debe efectuarse antes de iniciar tratamiento antirechazo.

La biopsia hepática percutánea se recomienda siempre que el estado del injerto sea dudoso.

El rechazo crónico del injerto suele ser precedido de episodios repetidos de rechazo agudo, ó de rechazo agudo persistente ligero. El rechazo crónico se caracteriza por destrucción progresiva y desaparición de pequeños conductos biliares y se manifiesta clínicamente como ictericia progresiva.

La infección es la causa más frecuente de muerte y morbilidad en receptores de trasplante de hígado. Las infecciones son más frecuentes en los primeros dos meses después de trasplante, y suelen ser causadas por bacterias, virus y microorganismos oportunistas. Cuando la infección se presenta después de 6 meses del trasplante, esta es de origen bacteriano, en más del 90% de los casos.

Los factores de riesgo infeccioso postoperatorios incluyen cirugías prolongadas, número creciente de operaciones repetidas, uso prolongado de antibióticos, aumento sérico de bilirrubina total, de creatinina, de inmunoglobulinas y de leucocitos en el preoperatorio.

También el número de unidades de plasma fresco congelado y paquetes globulares transfundidos durante la operación se relaciona con infección.

*P. carinii*, *Legionella* y hongos pueden infectar el receptor durante el postoperatorio. La candidiasis y la aspergilosis invasoras causan mortalidad hasta de 90%. Se ha surgido la posibilidad de administrar dosis bajas de anfotericina en pacientes de alto riesgo intentando disminuir la frecuencia de candidiasis mortal.

La infección por *P. Carinii* es particularmente frecuente después del tratamiento de rechazo con OKT3, y se sugiere la posibilidad de tratamiento profiláctico con trimetoprim-sulfametoxazol para individuos de alto riesgo.

La infección por CMV es la más frecuente después de los trasplantes. Suele cursar en forma benigna y no dar manifestaciones clínicas. De ser así no se requiere dar tratamiento. Esta infección puede llegar a ser severa si se utilizaron esteroides ó OKT3 para combatir el rechazo ocasionado inclusive la muerte del receptor.

Hasta un 40% de pacientes transplantados sufren de crisis convulsivas. estas suelen ser únicas sin daño neurológico predisponente y se presentan en la primer semana después del trasplante.

Otras manifestaciones neurológicas menos frecuentes incluyen parestesias, temblores, absceso cerebral, embolias gaseosas, hemorragia cerebral, isquemia cortical y subcortical, edema cerebral, meningocelalitis, encefalopatía metabólica y otras. Las complicaciones psiquiátricas más frecuentes son euforia, delirio de depresión.

Los problemas renales más comunes son oliguria, síndrome hepatorenal e insuficiencia renal postoperatoria. El tratamiento es con vasodilatadores, disminución o interrupción de la ciclosporina y la hemodiálisis.

La recurrencia de la enfermedad original en el hígado transplantado puede presentarse en hepatitis B, síndrome de Budd-Chiari, carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma.

## **BIBLIOGRAFIA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Primer Congreso Internacional de FK-506. Agosto de 1991, Pittsburg, Pennsylvania.
2. Starz T, Shapfro R, Simmons R. Atlas of Organ Transplantation. 1992, New York, NY.
3. Clavien PA, Harvey R, Strasberg S. Preservación y reperfusion injuries in liver allografts. *Transplantation* 1992;53:957-978.
4. Steiber A. Hepatic Transplantation with the Aid of the Iron Intern Retractor. *Am J surg* 1990;160:300-306.
5. Emre S, Schwatz M, Katz E. Liver Resection Under total Vascular Isolation. *J. Surg* 1992;3:15-19.
6. Emond JC, Whittington PF, Broelsch CE. Overview of reduced-size liver transplantation. *Clin Transplantation* 1991;5:168-173.
7. Otte JB, De Ville J, Sokal E. size reduction of the Donnor liver is a safeway to alleviate the shortage of size-matched organs in pediatric liver transplantation. *Ann Surg* 1990;211:146-157.
8. Strong R, Pillary P, Wall D. A new method of segmental orthotopic liver transplantation in children. *Surgery* 1988;104:104-107.
9. Cherqui D, Emond J, Pietrablissa A. Segmental liver transplantation from living donors. *surgery* 1990;2:420-422.
10. Shaw BW, Wood RP, Strata AN. Mannagement of arterial anomalies encountered in split-liver transplantation. *Transplantation Proceedings*;22:420-422.
11. Villegas F, Sánchez R, Trejo Bellido J. Perspectivas en el manejo anestésico preoperatorio y transoperatorio del transplante hepático. *Rev. Mex. Anest* 1992;14:143-149.
12. Villegas F, Sánchez R, Trejo Bellido J. Manejo anestésico para el transplante hepático. *Rev Mex Anest* 1992;15:184-187.
13. Tokunaga Y, Tanaka K, Fujita S. Living related liver transplantation across ABO blood groups with FK506 and OKT3. *Transpl Int* 1993;6:313-318.
14. Davis PJ, Cook DR. Anesthetic problems in pediatric liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 1989;21:3493-3496.
15. Snyder JV. Postoperative evolution of extrahepatic organ function. *Transplantation Proceedings* 1989;21:3508-3510.
16. Gelman S. Hemodynamic support in patients with liver disease. *Transplantation Proceedings* 1991;23:1989-1991.
17. Kratzer MA. Hemostatic variables and blood loss during orthotopic human liver transplantation. *Transplantation proceedings* 1991;32:1906-1911.
18. Wiesner RH. Selective bowel decontamination for infection prophylaxis in liver transplantation patients. *Transplantation proceedings* 1991;23:1927-1928.
19. Martin M, Kuusne S, Alessi J. Infections after liver transplantation: risk factors and prevention. *Transplantation proceedings* 1991;23:1929-1930.
20. Martin L.K, Kang Y. Coagulation changes immediately following liver graft reperfusion. *Transplantation proceedings* 1991;23:1946-1947.
21. Moreno E, García Y, Loinaz C. Hemodynamic prediction of the need for vena venous bypass in orthotopic liver transplantation. *Transplantation proceedings* 1991;23:1951-1953.

22. Corti A, Sabbadini E, Panacchulli E. Early severe infections after orthotopic liver transplantation. *Transplantation proceedings* 1991;23:1964-1965.
23. Kang YG, Freeman JA, Aggarwal S. Hemodynamic instability during liver transplantation. *Transplantation proceedings* 1989;21:3489-3492.
24. Stratta R, Shaefer M, Bradshaw K. Experience with OLT after orthotopic liver transplantation. *Transplantation proceedings* 1991;23:1970.