

Trasplante intestinal. Revisión y descripción de su evolución en Latinoamérica

Gabriel E Gondolesi,¹⁻²⁻³⁻⁴ Carolina Rumbo,¹⁻² Adriana Fernández,² Eduardo Mauriño,² Andrés Ruf¹⁻²

¹Unidad de Hepatología, Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático. ²Unidad de Gastroenterología, Nutrición, Rehabilitación y Trasplante Intestinal. ³Unidad de Microcirugía Experimental. Hospital Universitario Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

⁴Adjunct Associate Professor of Surgery, Recanati/Miller Transplantation Institute, Mount Sinai Hospital, New York. EE.UU.

Acta Gastroenterol Latinoam 2009;39:63-80

Resumen

La insuficiencia intestinal continúa siendo una causa de morbilidad y mortalidad en niños y adultos. En la actualidad todo paciente portador de insuficiencia intestinal debe ser evaluado por un equipo multidisciplinario capaz de optimizar el soporte parenteral, determinar potencialidad de rehabilitación o indicar el trasplante. El Trasplante Intestinal (TxI) ha sido el último de los trasplantes de órganos abdominales en desarrollarse. Finalmente, las indicaciones y los procedimientos se han estandarizado; nuevas drogas inmunosupresoras y la experiencia en el manejo de estos pacientes concentrada en un número limitado de centros ha permitido reducir las complicaciones y mejorar la sobrevida temprana y alejada. Cuarenta años después de la experiencia inicial el TxI puede ser ofrecido también en Latinoamérica. El objetivo de la siguiente revisión es actualizar la situación del TxI enfatizando los progresos recientes y mostrando su evolución en el mundo y en nuestro continente, pretendiendo además brindar a nutricionistas, gastroenterólogos y cirujanos generales los conocimientos básicos para entender la necesidad del manejo integral de los pacientes con insuficiencia intestinal.

Palabras claves: insuficiencia intestinal, nutrición parenteral total, rehabilitación intestinal, síndrome de intestino corto, trasplante de intestino.

Intestinal Transplant. Review and description of its evolution in Latin America

Summary

Intestinal failure remains a cause of morbidity and mor-

Correspondencia: Gabriel E Gondolesi
Av. Belgrano N° 1782, 1er piso, (CP: AAS-1093), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Teléfono: 54-11-43781366 - Fax: 54-11-43781392
E-mail: ggondolesi@ffavaloro.org

tality in children and adults. Currently intestinal failure patients must be evaluated by a multidisciplinary team in order to optimize parenteral support, to determine the chances for rehabilitation or the need for transplantation. Intestinal transplant has been the last abdominal organ to evolve. Indications and procedures have been refined and standardized; new immunosuppressive drugs and the experience of treating these patients in a limited number of centres have reduced complications and improved survival. Forty years after the first attempt, intestinal transplant can now be successfully performed in Latin America. The aims of this review are to update the current status of intestinal transplant, to highlight new developments and the evolution in our continent and to provide the basic knowledge in the management of intestinal failure patients for nutritionists, gastroenterologists and surgeons.

Key words: small bowel, intestine, transplant, intestinal failure, TPN, parenteral nutrition, Latin America, rehabilitation

Abreviaturas

TxI: Trasplante Intestinal.

II: Insuficiencia Intestinal.

NPT: Nutrición Parenteral Total.

TIA: Trasplante de Intestino Aislado.

TMV: Trasplante Multivisceral.

TC: Trasplante Combinado Hígado-Intestino.

En la última década se ha podido observar una creciente experiencia y progresiva mejoría en los resultados obtenidos con el trasplante intestinal (TxI) en un número limitado de centros.¹⁻⁴ Actualmente las indicaciones, el momento oportuno de derivación, la morbi-mortalidad asociada al procedimiento y el seguimiento post-trasplante continúan siendo una incógnita para muchos profesionales de la salud que se

encuentran al cuidado de posibles candidatos. De la misma manera, términos como Insuficiencia Intestinal (II) o falla a la nutrición parenteral total (NPT) no son parte del conocimiento básico durante la formación médica, así como tampoco se ha establecido aún la necesidad de integrar la NPT, la rehabilitación intestinal y el trasplante como el trípede básico para la evaluación pronóstica, la atención primaria y el planeamiento estratégico de las opciones terapéuticas a corto, mediano y largo plazo en pacientes con II. El objetivo de la siguiente revisión es actualizar la situación del TxI, enfatizando los progresos recientes y mostrando el desarrollo realizado en Latinoamérica y el mundo; pretendiendo además brindar a nutricionistas, gastroenterólogos y cirujanos generales los conocimientos básicos para entender la necesidad del manejo integral de los pacientes con II.

Reseña histórica

Los primeros trabajos experimentales sobre TxI se remontan a principios del siglo pasado (1901) como parte de las experiencias realizadas por Alexis Carrel con anastomosis vasculares.^{5,6} Recién más de medio siglo después, en 1959, Richard Lillehei en la Universidad de Minnesota desarrolló el primer modelo canino de auto-trasplante de intestino aislado (TIA), seguido al poco tiempo por Thomas Starzl, quien concibió el primer trasplante mutivisceral (TMV) incluyendo como parte del injerto no sólo el intestino, sino también hígado, estómago, páncreas, duodeno y colon.⁷ Si bien ambos lograron demostrar su factibilidad técnica, la sobrevida alejada se vio comprometida por la falta de inmunosupresión adecuada. Simultáneamente, la NPT se encontraba en sus inicios y los pacientes con catástrofes intestinales eran tratados sólo con medidas de soporte hasta que se compensaban o morían de desnutrición en cuidados paliativos. A pesar de los resultados obtenidos, rápidamente se pasó del laboratorio a la clínica y en 1964 Ralph Deterling en Boston realiza el primer trasplante de intestino en humanos (caso no publicado), seguido nuevamente por Lillehei, quien en 1967 publica el primer TxI en humanos. A esta experiencia inicial le siguieron 7 casos más, los cuales tuvieron las mismas causas de fracaso observadas en el laboratorio: rechazo y sepsis.⁸ Estas vivencias fueron repetidas por Starzl en Pittsburgh^{5,7} con las mismas causas de fracaso. Es importante mencionar que en 1968 Okumura y col, realizaron en San Pablo, Brasil, las primeras dos experiencias clínicas en Latinoamérica en receptores adultos, quienes falle-

cieron en el post-trasplante inmediato.⁹

La carrera por el desarrollo de este trasplante se debió hasta la década del '80 en la que el progreso y los éxitos observados en otros trasplantes (renal y hepático) con la aparición de la ciclosporina llevaron a reiniciar la experiencia clínica, la cual fue entonces necesaria no sólo por el hecho de mostrar la factibilidad del procedimiento, sino porque se empezaron a observar, con frecuencia progresiva, las complicaciones asociadas a la NPT (desarrollada en la década del '60 por Wilmoore y Dudrick):¹⁰ la pérdida de accesos vasculares, la sepsis recurrente del catéter y la colestasis asociada a la NPT; y esto generó la incógnita de qué ofrecerles después. Estos pacientes fueron considerados como portadores de "falla" al soporte parenteral y eran derivados para trasplante, en condiciones extremadamente críticas y en general como candidatos a doble trasplante (hepato-intestinal). En esta década Delta y Kiel en Alemania, David Grant en Canadá¹¹ y nuevamente el grupo de Thomas Starzl publicaron los primeros casos y series de TIA, trasplante combinado (TC) en bloque y TMV con sobrevida alejada (57% y 50% a 1 y 3 años, respectivamente). En la década del '90 la aparición del FK-506 o tacrolimus, el desarrollo de diferentes innovaciones técnicas y la experiencia alcanzada por centros dedicados hicieron que el TxI sea aceptado como una opción terapéutica válida para pacientes con II e imposibilidad de continuar en soporte parenteral, estimulándose además la derivación precoz que llevaría finalmente a la mejoría de los resultados.^{5,6} Finalmente, en octubre del año 2000 el TxI dejó de ser una práctica experimental para ser considerado una práctica clínica estándar y aprobada para su financiamiento por el *Health Care Financial Administration* en Estados Unidos, sólo en centros con una experiencia mayor a 10 trasplantes y sobrevida mínima del paciente de 65% al año. Sólo cuatro centros calificaron para esta aprobación: (*Mount Sinai Medical Center* (Nueva York) y los centros médicos de las Universidades de Pittsburgh, Miami y Nebraska.⁴

Insuficiencia intestinal

Se define a la insuficiencia intestinal como la incapacidad del tracto gastrointestinal para digerir y absorber suficientes nutrientes para mantener un balance hidroelectrolítico normal, crecimiento y salud. Estos individuos requieren de soporte nutricional parenteral para mantener el equilibrio calórico, hídrico y/o electrolítico, además de permitir el crecimiento

en los niños.^{12,13} Según la duración, la insuficiencia intestinal puede ser aguda (menor a 6 meses) o crónica, mayor a este lapso; y de acuerdo a la reversibilidad del cuadro, puede dividirse en transitoria (reversible) o permanente (irreversible). Desde el punto de vista fisiopatológico hay dos tipos de insuficiencia intestinal: la que es consecuencia de una reducción de la masa o longitud intestinal total, cuyo principal exponente es el síndrome de intestino corto; o secundario a una resección masiva del intestino delgado (se define a su vez como masiva la resección cuando el remanente de intestino delgado medido desde el ángulo de Treitz es menor a 150 cm en adultos y 40 cm en niños). En el segundo tipo de II la longitud intestinal es normal, pero un trastorno en la función motora (pseudo-obstrucción crónica intestinal, la enfermedad de Hirschprung de segmento extendido o miopatías viscerales) o absorptiva epitelial (enteropatía *tuffing*, displasia intestinal o la enfermedad por inclusión por microvellosidades) determinan la existencia de insuficiencia.² Por último, una situación especial la constituyen los portadores de un *bypass* intestinal (por ejemplo anastomosis yeyunocolónica), donde la longitud intestinal total es normal, pero hay una reducción de la superficie absorptiva intestinal "efectiva", por lo que funcionalmente se comportan como intestinos cortos.

Las etiologías más frecuentes de insuficiencia intestinal son sin duda las responsables del síndrome de intestino corto, cuyas causas varían de acuerdo al grupo etario analizado, siendo las causas más comunes en niños la atresia intestinal, la gastrosquisis, la enteritis necrotizante, el vólvulo y la malrotación; mientras que en la población adulta lo son la isquemia mesentérica, el vólvulo, el trauma abdominal, la enteritis radiante y las complicaciones asociadas a la cirugía abdominal (fístulas) o a la enfermedad de Cronh.¹⁴⁻¹⁶

Todo paciente portador de II, independientemente de su causa, deberá ser evaluado en forma multidisciplinaria con el objetivo de estimar las posibilidades de rehabilitación intestinal. El fenómeno de rehabilitación o adaptación intestinal es un proceso que intenta restaurar la autonomía nutricional, puede demorar meses o incluso años hasta completarse (principalmente en niños) y permite reducir o discontinuar el aporte enteral o parenteral. La premisa actual de las unidades especializadas en el tratamiento de la II es que "todo paciente que ingresa para evaluación a una unidad de trasplante debe ser primero un potencial candidato a rehabilitación". Este mecanismo

fue muy bien estudiado luego de la resección masiva de intestino delgado, donde pocos días después de la enterectomía se observó hiperplasia epitelial de los enterocitos con aumento de la densidad de los transportadores de membrana, incremento de la altura de las vellosidades y de la profundidad de la criptas, hiperplasia de los miocitos de la pared intestinal, y por último, un crecimiento intestinal compensatorio del diámetro (dilatación intestinal). Para algunos expertos también se observa incremento de la longitud intestinal, principalmente en niños.

Todos estos cambios permiten incrementar la absorción de electrolitos y nutrientes por unidad funcional intestinal. La mejor manera de favorecer la rehabilitación intestinal es incrementar en forma progresiva el aporte enteral de nutrientes, prevenir y tratar el déficit de vitaminas y oligoelementos como así también del sobrecrecimiento bacteriano. Existen drogas que podrían favorecer este proceso aunque aún no hayan claramente demostrado su beneficio. En este orden la hormona de crecimiento es hasta el momento la mejor estudiada. Por último, la cirugía puede tener lugar en aquellos que tengan fístulas, ostomías terminales o existan segmentos de intestino abandonados en el abdomen (cirugía de reconstrucción autóloga) o bien la dilatación intestinal en el contexto de un síndrome de intestino corto los convierta en candidatos a cirugía de elongación intestinal (Bianchi o STEP).^{17,18} Existen predictores anatómicos de dependencia a la NPT (es decir, de que la II sea irreversible), habiéndose identificado que pacientes adultos con <100 cm de intestino delgado o pediátricos con <30 cm, que presentan una yeyunostomía terminal o falta de válvula ileocecal y >2 años en NPT tendrán >90% de posibilidades de necesitar soporte nutricional parenteral permanente. Numerosos reportes han descripto que el 80% de los pacientes pediátricos son capaces de discontinuar la NPT en un período de dos años de iniciada la misma, el 10% morirá durante el primer año en NPT y el 10% restante estará indefinidamente en NPT. Cuando se analiza la población adulta los resultados son menos alentadores, ya que sólo el 20% serán capaces de discontinuar la NPT, el 15% morirá durante el primer año en NPT (cifra que alcanza el 40% durante los primeros cinco años en NPT), y finalmente, el 65% estará indefinidamente en NPT. Se ha estimado además que del grupo de pacientes a permanecer indefinidamente en NPT sólo 15 a 20% podrán ser candidatos a trasplante intestinal. En EEUU 30-40 pacientes/1.000.000 de habitantes se

encuentran en NPT crónica, mientras que en Argentina el número estimado es de 1.25 pacientes/1.000.000 de habitantes y sólo 20% de ellos serán candidatos potenciales a trasplante. En general las causas de mortalidad durante la instauración del tratamiento está asociada a las complicaciones propias de la terapia de reemplazo y la frecuencia de las mismas sólo se disminuye cuando los pacientes son atendidos por centros dedicados a la especialidad, capaces de concentrar y transmitir la experiencia. Esta es una de las razones por la que la mortalidad es mayor aún en la población adulta ya que estos pacientes tienden a no concentrarse y a ser atendidos en forma independiente por médicos de diferentes especialidades y en centros de diversa complejidad.^{4,19,20} Los pacientes portadores de insuficiencia intestinal irreversible requerirán de soporte nutricional endovenoso para mantener el equilibrio hídrico, calórico y electrolítico. Por otra parte, la NPT en su forma domiciliar ha permitido extender la sobrevida de estos pacientes constituyéndose como la alternativa terapéutica primaria.

Indicaciones actuales del trasplante intestinal

Las indicaciones para el TxI son aquellas complicaciones que llevan a la imposibilidad de continuar con la NPT. De ellas la insuficiencia hepática asociada a la NPT, la pérdida de accesos vasculares y la sepsis recurrente a punto de partida del acceso vascular han sido aceptadas internacionalmente como las principales causas que llevan a indicar el trasplante. Los pacientes que presentan estas complicaciones deben considerarse como portadores de "falla" al soporte parenteral y el gran desafío entre los grupos especializados ha sido el de tratar de detectar estas complicaciones en forma precoz, es decir, antes de que las

mismas se transformen en contraindicaciones para el trasplante.^{4,14,21}

La tasa de complicaciones asociadas a la NPT es de 0.9/paciente/año; otra forma de expresarlo es decir que los pacientes en NPT desarrollarán 1 a 4 infecciones del catéter/1000 días de soporte, 5 al 28% de ellos desarrollarán trombosis de sus accesos y que en general 47% desarrollarán alteraciones bioquímicas o histológicas hepáticas a cinco años de iniciado el soporte. La rapidez en el desarrollo de esta última complicación dependerá además de otros factores como la longitud del intestino residual, la presencia de circulación entero-hepática, la prematurez o edad de inicio del soporte por encima de los 60 años, como así también del número y tipo de infecciones asociadas al catéter, entre otros.^{19,22,23} Se debe destacar que no sólo es importante el tipo de complicación desarrollada durante el soporte nutricional parenteral, sino la severidad, ya que de la misma dependerá el tipo de trasplante a indicar. Si un paciente es portador de II y falló a la NPT pero con función hepática normal, deberá indicarse un TIA, de igual forma si dentro de los signos de falla al soporte parenteral presenta colestasis pero con biopsia hepática con fibrosis leve (< a grado 3), ya que se ha podido demostrar la regresión de la misma luego del TIA.²⁴ Si por el contrario, la biopsia excede este criterio, debemos indicar un TC. En niños portadores de enfermedades como inclusión microvellositaria o enteropatía *tufting*, el difícil manejo hídrico-electrolítico y las complicaciones asociadas al mismo llevan a considerar el trasplante en forma temprana, es decir, antes del desarrollo de otras complicaciones asociadas al soporte.²⁵ La Tabla 1 resume las indicaciones actuales de TxI. Los motivos más frecuentes de indicación son la presencia de enfermedad hepática asociada a la NPT y la

Tabla 1: Criterios inicialmente aprobados por Medicare/Medicaid para establecer diagnóstico de "Falla" a la NPT e indicación para el Trasplante Intestinal en Estados Unidos y actualmente aceptados a nivel mundial.

1. Enfermedad hepática asociada a la NPT progresiva (BT >3 mg/dL, trombocitopenia progresiva, esplenomegalia creciente) o establecida (hipertensión portal, presencia de fibrosis hepática o cirrosis).
2. Trombosis de dos o más venas centrales.
3. Haber sufrido dos o más episodios de sepsis asociada al catéter/año que requieran internación en unidad de cuidados intensivos o desarrollo de un episodio de fungemia asociado al catéter.
4. Episodios frecuentes y/o recurrentes de deshidratación severa a pesar del tratamiento suplementario en adición a la NPT.

falta de accesos.^{1,26}

La indicación del TMV actualmente se encuentra limitada a aquellos pacientes portadores de trombosis porto-mesentérica difusa o tumores que comprometen el mismo eje y que sólo son resecables con el reemplazo de los órganos involucrados; en estos casos los pacientes serán beneficiarios de esta opción quirúrgica sin ser portadores de criterios de II. Otras indicaciones están dadas por existir alguna necesidad técnica agregada a la II y hepática.

La mejoría observada en los últimos años con el TxI ha comenzado a superar la sobrevida esperada en NPT en pacientes portadores de patologías específicas (por ejemplo, tumores desmoides, enfermedades congénitas de la mucosa, síndrome de intestino ultracorto menor a 50 cm en adultos o menor a 10 cm en niños, pseudo-obstrucción crónica intestinal), existiendo la propuesta de considerar en estos pacientes la realización de un "trasplante preventivo", es decir, antes del desarrollo de las complicaciones clásicamente aceptadas como criterios para trasplante. Este concepto debería también ser considerado como una opción válida para aquellos pacientes que se niegan a continuar en NPT o en quienes la mortalidad es mayor en NPT por la patología de base.^{27,28}

Evaluación del potencial candidato

La evaluación pre-trasplante debe ser llevada a cabo en forma multidisciplinaria, el algoritmo inicial de estudio será guiado por la etiología y la extensión de la patología de base, por la presencia de enfermedad extra-intestinal asociada y la existencia de comorbilidades que podrían contraindicar el trasplante o aumentar su riesgo. Durante la evaluación pre-trasplante hay aspectos fundamentales a revisar: la condición psicológica y social, la permeabilidad vascular, la función e histología hepática y la situación inmunológica. Se debe realizar una entrevista social y psicológica del paciente y su familia por personal entrenado, evaluando las redes de soporte del paciente, las condiciones habitacionales e higiénicas, para detectar factores de riesgo que pudieran comprometer el cumplimiento del tratamiento y seguimiento del paciente, los cuales pueden llevar a la contraindicación de este procedimiento. El primer paso de la evaluación médica debe ser determinar la anatomía y funcionamiento del tracto gastrointestinal de cada candidato, usando métodos bioquímicos, radiológicos y endoscópicos. En cuanto a la situación vascular se debe determinar con el método más idóneo para ca-

da caso: ecografía *doppler* color, angio-tomografía, RMN o venografía. Es importante establecer antes de la cirugía, la permeabilidad de los accesos venosos centrales para conocer con exactitud cuáles serán los accesos disponibles al momento y después del trasplante. En muchos casos la colocación de accesos vasculares no convencionales (gonadal, cavo inferior, etc.) debe ser parte de la estrategia quirúrgica al momento del trasplante mismo. En casos de trombosis vasculares múltiples o de trombosis mesentérica como causa inicial de la II, es aconsejable descartar la presencia de enfermedades procoagulantes. Como parte de la evaluación se debe determinar el grado de afectación hepática. Incluso en aquellos pacientes con alteración crónica del hepatograma es mandatorio realizar una biopsia hepática para determinar si fuera necesario realizar un TC.^{1,29,30} Por último, otro factor importante es conocer la presencia de anticuerpos preformados contra el potencial donante, por lo que muchos centros recomiendan la realización prospectiva y periódica de *cross match* contra panel, como así también el mantenimiento de una seroteca de los pacientes en lista para realizar en forma prospectiva *cross match* específico contra donante en aquellos receptores de TIA, no siendo necesario en los candidatos de TC o TMV que incluya hígado.³¹ En aquellos candidatos que tengan elevado título de anticuerpos contra panel se recomienda la utilización de alguna estrategia de inmunomodulación previa al trasplante. La utilización de las mismas ha ayudado a aumentar la aplicabilidad del procedimiento en pacientes en los que se consideraba una contraindicación.³² La derivación temprana a un centro multidisciplinario dedicado al soporte nutricional y al TxI ha permitido mejorar la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes con II irreversible. Además, ha favorecido la detección precoz de las indicaciones para trasplante reduciendo la indicación del TC en pro del TIA, y disminuyendo además la mortalidad en lista de espera.³³

Sistema de categorización y prioridad en lista de espera para potenciales receptores de trasplante intestinal

Actualmente en Argentina existen dos categorías en lista de espera para el TIA: categoría de urgencia y electiva.³⁴ Los criterios para poder ser inscripto en categoría de urgencia son: la presencia de enfermedad hepática progresiva asociada a la II y a la NPT, y la pérdida de los accesos vasculares. La intención de que

exista esta categoría es la de trasplantar precozmente a algunos candidatos antes del desarrollo de enfermedad hepática terminal y, por lo tanto, antes de necesitar un doble trasplante (TC). Por otro lado, la pérdida de accesos centrales (el otro grupo dentro de esta categoría) con el trasplante precoz debería evitar la pérdida total de los mismos y así la contraindicación al trasplante de intestino. Por último, integran la categoría electiva todos aquellos candidatos a trasplante de intestino aislado que tienen indicación de trasplante pero que no cumplen con los criterios enunciados anteriormente para ingresar en urgencia. Los candidatos a trasplante multiorgánico (TC o TMV) que incluyen el hígado como parte del injerto son inscriptos en lista de espera para trasplante hepático y compiten a través del valor de MELD o PELD con los candidatos a hígado aislado. Como estos pacientes evidencian una elevada mortalidad en lista de espera, de las más altas observadas en órganos sólidos (4 a 6 veces más que el receptor de trasplante de hígado aislado y sin contar con opciones como el donante vivo relacionado o la bipartición hepática), y ésta es a su vez significativamente mayor que la esperada por su valor numérico de MELD o PELD, en Argentina como en otros países del mundo² actualmente se les adjudica un puntaje suplementario a criterio del comité de expertos del INCUCAI de acuerdo a cada caso. En Estados Unidos para reducir la necesidad de cartas de pedidos de excepción se estableció recientemente el otorgar a estos pacientes un incremento de 23 puntos el PELD o MELD sobre el calculado, intentando así que estos receptores puedan acceder a un órgano en forma rápida. El impacto de esta norma sobre la mortalidad en lista aún no se ha reportado.³⁵⁻³⁷

Criterios de selección del donante intestinal

Los criterios de selección del donante han evolucionado junto con el desarrollo de la especialidad.³⁸⁻⁴⁰ Sigue prefiriéndose la utilización de donantes cadavéricos a corazón batiente (la opción de utilizar donantes a corazón parado para TxI aún no ha sido considerada), pero sí se han expandido los criterios de aceptación sobre todo en población pediátrica. En un principio sólo se consideraban como donantes aquellos que fueran isogrupo, sin antecedente de parocardiorrespiratorio y en lo posible que no necesitaran inotrópicos para su mantenimiento. Actualmente se aceptan todos aquellos donantes que cumplan con criterios de muerte encefálica mayores a 1 mes de

edad hasta aproximadamente 50 años, que sean isogrupo o heterogrupo compatible para ABO, cuya serología sea negativa para HIV, HTLV I y II, Chagas, VHB, VHC, VDRL y brucelosis. La positividad para CMV ha dejado de ser una contraindicación.^{40,41} En lo posible, se continúan eligiendo donantes en los que haya sido posible optimizar el mantenimiento, que tengan valores bioquímicos de función hepática dentro de los valores normales o con tendencia a normalizarse y en los que se haya podido estabilizar su situación hemodinámica con bajas dosis de inotrópicos (\leq a 10 mg/kg/min de dopamina). Además, se recomienda en los casos de TIA la realización de *cross-match* en forma prospectiva siendo sólo un *cross-match* positivo para células T considerado contraindicación para el trasplante.

Recientemente ha sido reportado por el grupo de Washington el uso seguro de donantes que requirieron resucitación cardio-pulmonar previa.⁴² A diferencia con otros órganos, el factor clave en la buena selección de un donante es la valoración antropométrica del mismo, sobre todo si el receptor es pediátrico y más si es portador de intestino ultracorto con pérdida asociada del dominio abdominal. En estos casos se recomienda que las medidas del donante sean entre un 25 y un 50% menores que las del receptor. Para optimizar la valoración antropométrica se recomienda que el equipo responsable del mantenimiento, durante la entrevista familiar, interroge sobre el peso y talla conocido del donante ya que es siempre más acertado que el estimado por el personal médico o paramédico, y además, se debe solicitar la obtención de las siguientes medidas: perímetro xifoideo, umbilical, distancia xifo-pubiana, bi-ilíaca y altura anteroposterior a nivel umbilical. En situaciones de emergencia se han utilizado donantes de igual o mayor tamaño que el receptor con la consecuente imposibilidad de cerrar el abdomen y e impactando en los cuidados post-operatorios y los resultados del trasplante.^{43,44} Para resolver esta problemática recientemente se han propuesto diversas técnicas como la ablación de la pared abdominal del donante, ya sea para trasplante como injerto vascularizado o para utilización de la vaina anterior o posterior del músculo recto del abdomen, como injerto no vascularizado.^{45,46}

Aunque con experiencia todavía limitada, no se puede dejar de mencionar que se ha comenzado a desarrollar la opción del trasplante de intestino con donante vivo relacionado. La mayor indicación es la presencia de compatibilidad HLA casi o totalmente

perfecta entre donante y receptor como ha sido el caso de gemelos univitelinos en los que se agrega el beneficio de prescindir de la inmunosupresión. La técnica propuesta por Gruessner y col, describe la utilización de 120-150 cm del íleon terminal del donante, preservando en él los últimos centímetros de íleon y la válvula ileo-cecal. La creciente necesidad de donantes pediátricos, sobre todo en aquellos candidatos a TC, y la experiencia desarrollada con el trasplante hepático con donante vivo relacionado ha llevado a realizar trasplante secuencial con donante vivo que implica la realización de trasplante hepático con segmento lateral izquierdo y en una segunda intervención el TxI del mismo donante. A pesar de lo innovador de estos procedimientos, las indicaciones siguen siendo controvertidas y la experiencia muy escasa, por lo que debe limitarse su indicación a casos muy selectos y en un número acotado de centros con experiencia tanto en trasplante hepático con donante vivo relacionado como en TxI cadavérico.⁴⁶⁻⁵⁰

Aspectos técnicos de la ablación intestinal

La incorporación y el desarrollo de programas de trasplante de páncreas e intestino han llevado a la optimización de la técnica de ablación multiorgánica y de distribución vascular compartida, permitiendo asegurar la utilización del hígado, páncreas e intestino sin detrimento de ninguno de ellos. Abu-Elmagd y col, describieron la técnica que se ha transformado en el procedimiento estándar de ablación hepática, intestinal y pancreática de un mismo donante, aumentando la tasa de utilización de órganos

y funcionalidad de los mismos.⁵¹ La Tabla 2 reporta los resultados de la serie original del grupo de Pittsburgh y el aporte realizado por nuestro grupo con la práctica de este procedimiento que sigue los pasos de la descripción original a la Sociedad Argentina de Trasplante (2007) y recientemente reportada en nuestros primeros trasplantes.⁴⁶ Por la calidad de los donantes la mayoría de los procedimientos serán compartidos con la ablación de órganos intratorácicos, es por ello que antes del procedimiento mismo se recomienda coordinar con todos los equipos la utilización de tratamiento del donante con anticuerpos anti-linfocitarios (Thymoglobulina®). La base teórica del mismo es la de reducir la carga linfocitaria del injerto intestinal, el cual normalmente es poseedor del 80% de los linfocitos totales, con la intención de reducir la incidencia de enfermedad de injerto contra huésped luego del trasplante.⁵² Su utilización es propuesta por algunos programas mientras que otros como Pittsburgh o Miami no la utilizan basados en la hipótesis de que el hacerlo reduciría la posibilidad de desarrollar tolerancia. La falta de estudios prospectivos y randomizados en el tema hacen que la no utilización de Ac, anticuerpos linfocitarios no sea una causa para descartar un donante, sobre todo si el mismo es pediátrico.^{15,46,53} Esta coordinación debe agregar además el conocimiento previo sobre la necesidad de ablacionar la pared abdominal ya que el abordaje será diferente, debiendo hacerse en este caso una insición subcostal bilateral hasta el borde externo de ambos rectos del abdomen para luego continuarla en forma descendente hasta la línea media de la arcada femoral, en lugar de la in-

Tabla 2. Aplicabilidad de la técnica de ablación de intestino, páncreas e hígado de un mismo donante.

	Abu-Elmagd K, y col.	Gondolesi G, y col.
# De donantes	13	13
Adultos/Pediátricos	9/4	6/7
# Intestinos implantados	13 (11 TIA, 1 TIA+páncreas, 1 TMV)	13 (11 TIA, 1 TC, 1 TMV)
# De páncreas implantados	9	6
# De hígados implantados	15 (4 splits)	12
# Final de receptors	33	31

cisión tóraco-abdominal mediana clásica.

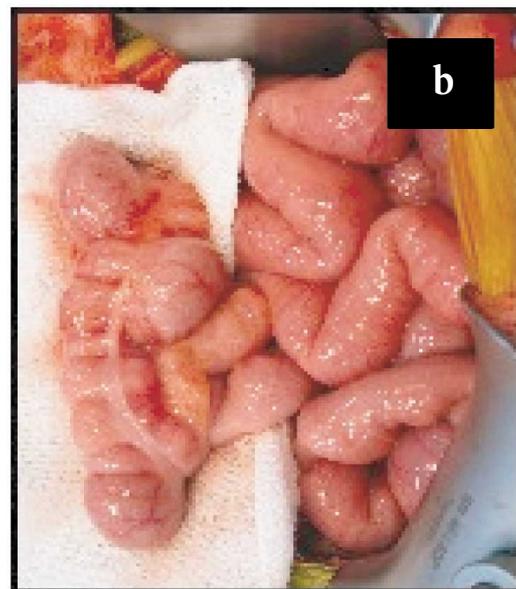
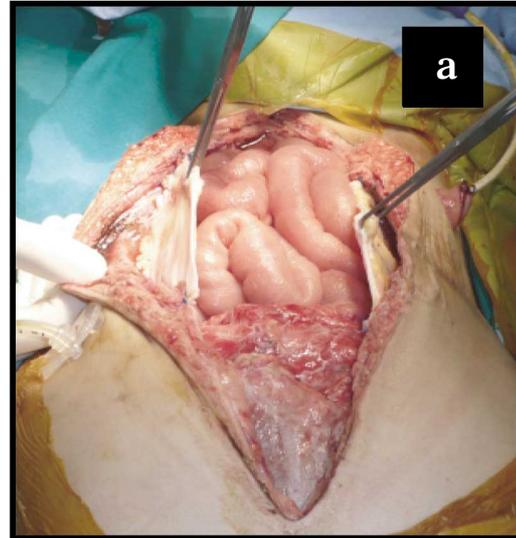
En caso de la ablación en un donante en el que el páncreas no será utilizado, es preferible proceder con la ablación del bloque hepato-pancreato-intestinal para luego dividir el hígado del complejo pancreato-intestinal; extrayéndose finalmente el páncreas durante la cirugía de banco. Esta maniobra permite preservar la vena mesentérica superior hasta la porta y la arteria mesentérica superior desde su ostium en la arteria aorta. Esta opción es también la preferida en caso de inestabilidad progresiva del donante durante la ablación.

El enfriamiento transaórtico de los órganos requiere de 4 litros de Solución de Wisconsin en el donante adulto y de 150 mL/Kg en el donante pediátrico. Una vez extraídos el hígado, páncreas y los riñones, se procede a ablacionar los injertos ilíacos, solicitándose la arteria ilíaca externa de un lado y la vena ilíaca primitiva para confeccionar injertos libres de interposición en el receptor intestinal en el que se realice el implante sistémico.

En caso de la ablación multivisceral, la sección proximal del tracto gastrointestinal se realiza en la unión esófago gástrica, no se seccionan los vasos cortos y se movilizan el bazo y la cola del páncreas en conjunto hasta la arteria aorta. Terminada la ablación de los órganos intrabdominales, se completa la extracción de la pared según fue descrito por Levy y col, o se deja la piel en el donante, extrayéndose ambos rectos y su vaina para completar su disección y preparación de la vaina del mismo en cirugía de banco^{45,46} (Figura 1 a).

Si bien su práctica se había abandonado, recientemente dos programas han re-incorporado la idea de preservar la válvula ileo-cecal y el colon derecho del donante, recomendando su uso en receptores con dismotilidad y mínimo colon sigmoides remanente^{46,54} (Figura 1 b). De la misma forma en aquellos casos de TC o TMV se ha propuesto dejar el bazo del donante como parte del injerto con el objetivo de reducir el riesgo de complicaciones pancreáticas asociadas a la extracción del mismo durante la cirugía de banco, así como también reducir los riesgos asociados al estado de asplenia no observándose diferencias en la incidencia de síndrome linfoproliferativo post-trasplante o enfermedad de injerto contra huésped comparado con casos en los que el bazo fue removido. Sin lugar a dudas el éxito del trasplante comienza con una perfecta ablación.^{16,55}

Figura 1. Innovaciones técnicas: a) Cierre de la pared abdominal con vaina del músculo recto anterior de abdomen; b) Trasplante de intestino aislado con ciego y colon ascendente.



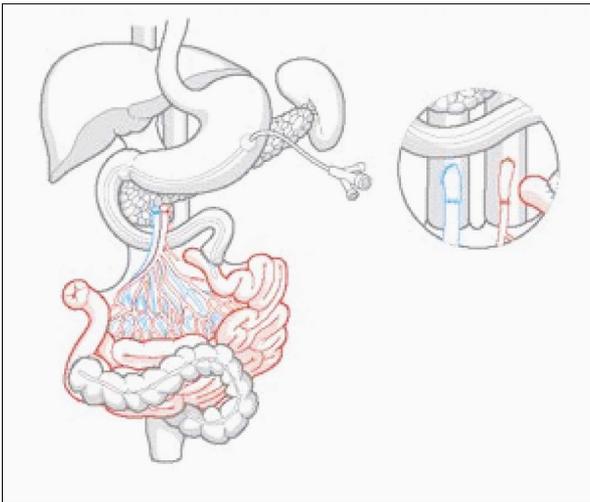
Cirugía del receptor

Como fuera descrito en sus comienzos hace más de 50 años, el trasplante de intestino consiste en la utilización del yeyuno-ileon como parte de un injerto único o como parte de un injerto multiorgánico, existiendo tres procedimientos básicos (TIA, TC y TMV) con claras indicaciones ya expuestas y cuyos detalles quirúrgicos se mencionarán en esta sección.

Trasplante de Intestino Aislado (TIA): este tipo de trasplante presenta a su vez dos variantes de acuerdo

al territorio venoso al que pueda hacerse drenar la vena mesentérica superior del injerto: el trasplante con drenaje venoso mesentérico o con drenaje sistémico (Figura 2a-2b). En aquellos receptores que cuentan con dominio abdominal, como los pacientes portadores de pseudoobstrucción crónica intestinal, el implante se realiza sobre los vasos mesentéricos, por lo que se procede con una técnica similar a la descrita

Figura 2 a y b. Tipos de trasplante intestinal



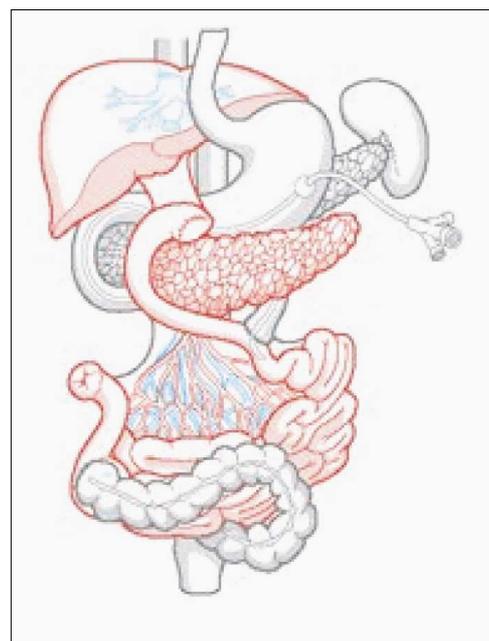
Trasplante de intestino aislado. a) Drenaje Mesentérico; b) Drenaje Sistémico

en el donante para preparar la arteria y la vena mesentérica superior distal a la cabeza del páncreas. Una vez expuestos los mismos se procede a realizar la anastomosis arterial, seguida de la anastomosis venosa, con una técnica similar a la utilizada en la anastomosis portal del trasplante hepático. Este procedimiento es el más fisiológico ya que conserva el pasaje hepático, pero el 80% de los potenciales receptores son pacientes con síndrome de intestino corto, motivo por el cual no es posible proceder con el implante propuesto previamente. En estos casos, una vez completa la enterectomía del intestino insuficiente residual, se procede a exponer la arteria aorta y la vena cava infrarenal, donde se colocan injertos de interposición libres utilizando la arteria y la vena ilíaca cadavérica del mismo donante para luego sobre ellos implantar los vasos mesentéricos del injerto. Finalizadas las anastomosis vasculares, se procede a revascularizar el injerto drenando aproximadamente 150 cc de sangre a través de la anastomosis venosa para devolver el flujo intestinal al sistema vascular del receptor. El restablecimiento de la continuidad intestinal se inicia colocando un tubo de gastro-yeyunos-

tomía para luego realizar la anastomosis proximal yeyuno-yeyunal, y finalmente realizar la reconstrucción distal mediante una anastomosis latero-terminal ileocólica, aproximadamente a 20 cm proximal al extremo del íleon, el cual se exterioriza mediante una ileostomía terminal necesaria para el monitoreo del injerto con ileoscopías y biopsias de protocolo.

Trasplante Combinado hepato-intestinal (TC): Este tipo de procedimiento es quizá el más laborioso de los tres tipos básicos de trasplantes intestinales, sobre todo en la población pediátrica (Figura 2-c). Como se explicó previamente está indicado en aquellos pacientes con II que han desarrollado además cirrosis hepática asociada a la nutrición parenteral total. En líneas generales, el procedimiento combina la hepatectomía con preservación de la vena cava como se hace en el trasplante hepático y la enterectomía descrita para el TIA. Cuando el procedimiento se hace en bloque, se debe agregar un paso extra a lo ya explicado, que es la confección de un *shunt* porto-cava término-lateral o término-terminal a la vena cava infrahepática del hígado del donante, para asegurar el drenaje venoso del estómago, el duodeno-páncreas y el bazo nativos. Esta técnica ha sido denominada procedimiento de Omaha por haber sido los cirujanos de ese programa de trasplante los que la describieron originalmente. En los pacientes adultos se

Figura 2 c. Tipos de trasplante intestinal.



Trasplante multiorgánico. c) Trasplante Combinado (Hígado-Intestino)

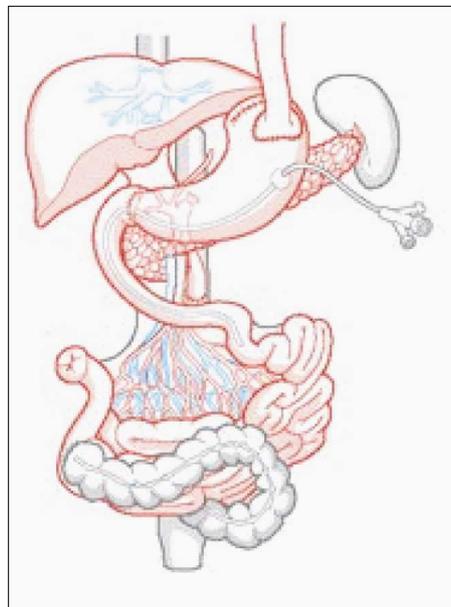
puede realizar el trasplante en forma no compuesta, es decir, el hígado se implanta como si fuese un trasplante hepático clásico, no siendo necesaria la confección del *shunt* porto-cava; y el injerto intestinal se implanta como un TIA. La ventaja de este procedimiento sobre el injerto compuesto es que optimiza la utilización de órganos de un mismo donante ya que el páncreas puede ser usado en otro receptor adulto. Además, para el receptor, ante la posible pérdida del injerto intestinal por rechazo, la enterectomía será simple y el paciente podrá ser re-trasplantado con un nuevo injerto aislado. Cuando esta situación se da en un injerto compuesto, esta alternativa es menos viable ya que la enterectomía disminuye significativamente el flujo hepático.

La reconstrucción vascular arterial en la técnica de Omaha se realiza utilizando un injerto libre de interposición a la aorta infrarenal con aorta del donante, al cual se anastomosa al injerto aórtico inmediatamente por debajo del nacimiento de la arteria mesentérica superior. El injerto hepático es suturado utilizando la vena cava del donante a la boca común de las tres venas suprahepáticas. La continuidad intestinal se establece en forma similar a la descrita en el trasplante aislado.⁵⁶⁻⁵⁸

Trasplante multivisceral (TMV): esta denominación ha sido utilizada clásicamente para la variante de trasplante que incluye estómago-duodeno-páncreas-yeyuno-ileon e hígado en bloque. Este procedimiento es el llamado "clásico" para diferenciarlo de aquel en el que el hígado no es utilizado, por lo que se lo ha denominado, "multivisceral modificado". La diferencia con el trasplante combinado radica en que durante la excenteración abdominal se remueven también el estómago, el duodeno-páncreas y el bazo por lo que no se debe realizar el *shunt* porto-cava para asegurar el drenaje venoso. El implante se realiza en bloque realizando una anastomosis venosa suprahepática-cava, implantándose un conducto arterial de la aorta del donante a la aorta infrarenal del receptor. La continuidad intestinal se restablece proximalmente mediante la realización de una anastomosis esófago-gástrica, debiendo realizarse piloromiotomía y piloroplastia, además de la colocación del tubo de gastro-yeyunostomía a nivel proximal y distalmente, de igual forma que en los procedimientos anteriores se realiza una anastomosis ileocolónica con ileostomía en chimenea (Figura 2-a, c y d). Como se mencionó previamente, en la actualidad se tiende a dejar el bazo como parte de este pro-

cedimiento y no es poco frecuente la necesidad de incluir un injerto renal, el cual se deja en continuidad con la vena cava inferior.^{15,16,59}

Figura 2 d. Tipos de trasplante intestinal.



Trasplante multiorgánico. d) Trasplante multivisceral

Manejo post-trasplante.

El manejo post-trasplante es altamente demandante y requiere un minucioso monitoreo y ajuste de la terapia inmunosupresora, detección precoz y tratamiento agresivo de posibles episodios de rechazo y/o de complicaciones quirúrgicas, riguroso monitoreo de complicaciones infecciosas, sobre todo en pacientes pediátricos, y optimización progresiva de la nutrición enteral seguida de la discontinuación del soporte parenteral.

Inmunosupresión: como se ha mencionado, el intestino es el más inmunogénico de los órganos que se trasplantan. La evolución en esta terapia ha sido uno de los pilares en la mejoría de los resultados.

Los principios generales de la terapia inmunosupresora aprendidos con otros órganos han sido aplicados al intestino, pero en sus inicios los elevados niveles propuestos impactaron en forma negativa en los resultados tempranos y alejados debido a una mayor incidencia de síndrome linfoproliferativo post-trasplante, enfermedad de injerto contra huésped y enfermedades infecciosas. Es por esto que durante la última década se concluyó que la terapia inmunosupre-

sora en TxI debe ser adecuada a cada paciente y al monitoreo del rechazo como el seguimiento de posibles enfermedades infecciosas. Resultados obtenidos a través del registro internacional de TxI (*International Intestinal Transplant Registry*)² han mostrado la utilidad de la terapia de inducción, es decir, la administración de anticuerpos anti-linfocíticos mono o policlonales en un período corto durante el procedimiento y en el post-trasplante inmediato. Esta terapia agresiva inicial busca reducir la respuesta inmune del huésped al injerto, induciendo el efecto de condicionamiento en el receptor, deplecionando la carga linfocitaria del mismo, además de brindar una ventana terapéutica para la introducción progresiva de inhibidores de calcineurina (tacrolimus). A lo largo del tiempo todos los anticuerpos monoclonales disponibles han sido utilizados por distintos programas, sin embargo, los últimos reportes del registro mencionado enuncian que el uso de inducción con anticuerpos anti-interleukina 2, anti-timocíticos o anti-linfocíticos mejoraron la sobrevida del injerto y del paciente. La terapia de mantenimiento recomendada desde la década del '90 es con tacrolimus, droga que en 1996 permitió mejorar la sobrevida al año para el TIA del 17% al 65% comparada con receptores tratados con ciclosporina. La introducción de la terapia de inducción ha permitido discontinuar el uso de tacrolimus endovenoso (altamente nefrotóxico) para iniciarlo en forma enteral desde el post-trasplante inmediato. Los niveles buscados durante el primer mes post-trasplante son de 15-20 ng/ml para luego ir reduciéndolos hasta niveles de aproximadamente 5 ng/ml al final del primer año. Si bien esta droga ha brindado grandes beneficios al TxI, sus efectos adversos deben ser también cuidadosamente monitoreados, siendo la disfunción renal progresiva una causa de morbilidad creciente y mayor que en otros órganos sólidos trasplantados.⁶⁰

Los corticoides siguen siendo utilizados como parte de la terapia de mantenimiento. Recientemente han comenzado a surgir reportes donde los discontinúan en forma temprana o alejada post-trasplante, pero se necesita un mayor seguimiento para demostrar la utilidad de la discontinuación. El sirolimus es otra droga que ha sido utilizada como mantenimiento junto al tacrolimus, mostrando un efecto favorable que llevó a expandir su uso a varios centros, al permitir alcanzar sobrevidas en TIA del 92% al final del primer año. Se ha recomendado administrarla a partir del sexto día post-trasplante debido al efecto observado en el retardo de la cicatrización, y durante un tiempo va-

riable en el primer año, ya que la tasa de discontinuación debida a efectos adversos (neutropenia, infecciones virales y síndrome linfoproliferativo post-trasplante) es del 60%.

Es importante mencionar que el tratamiento de los episodios de rechazo debe ser agresivo, ya que la evolución de rechazo leve a severo puede ser muy rápida si no es bien monitorizada. El desarrollo de rechazo severo es causa no sólo de pérdida del injerto sino de mortalidad para el receptor y su manejo requiere de experiencia, ya que la pérdida de la barrera mucosa lleva a desarrollar translocación bacteriana y sepsis que sólo mejorará en la medida que se recupere la barrera mucosa, para lo cual se necesita agresiva terapia inmunosupresora y adecuada cobertura antibiótica durante el tratamiento del mismo. Los rechazos moderados resistentes a esteroides y aquellos severos requieren tratamiento de 7 a 14 días con anticuerpos anti-linfocíticos. En casos de rechazo refractario se ha propuesto la incorporación de sirolimus y existen algunas publicaciones a favor de utilizar infliximab, anticuerpo monoclonal anti-factor de necrosis tumoral α . De acuerdo al grupo de Pittsburgh, 8% de los pacientes sufrirán rechazo crónico, el cual se manifiesta generalmente con desarrollo progresivo de II paralelo a atrofia vellositaria en las biopsias y es motivo de pérdida alejada del injerto, sobre todo en pacientes con TIA.^{16,40,41,61,62}

Complicaciones quirúrgicas: como se describió previamente, el tipo de procedimiento realizado y el número de órganos incluidos como parte del injerto aumentará la complejidad del mismo y el número y tipo de posibles complicaciones post-operatorias a sospechar, así como también el tipo de procedimiento a elegir para resolverlas. Más aún, muchas de las modificaciones realizadas en la historia de estas técnicas han surgido de la necesidad de reducir la morbi-mortalidad asociada a estas complicaciones. Son ejemplos de ello el desarrollo del trasplante hepato-intestinal en bloque (que al dejar el hilio hepático intacto eliminó la morbilidad biliar asociada) o el desarrollo del trasplante de pared abdominal para pacientes con pérdida de dominio abdominal. Se ha reportado que la tasa de reoperaciones llega hasta el 0.87/paciente.^{16,53,63}

El manejo de las complicaciones post-quirúrgicas comienza con una prolija cirugía durante el trasplante evitando injuriar los órganos a dejar (fundamentalmente duodeno nativo y páncreas), sobre todo en caso de TIA o TC, ya que el causarlas impactará en

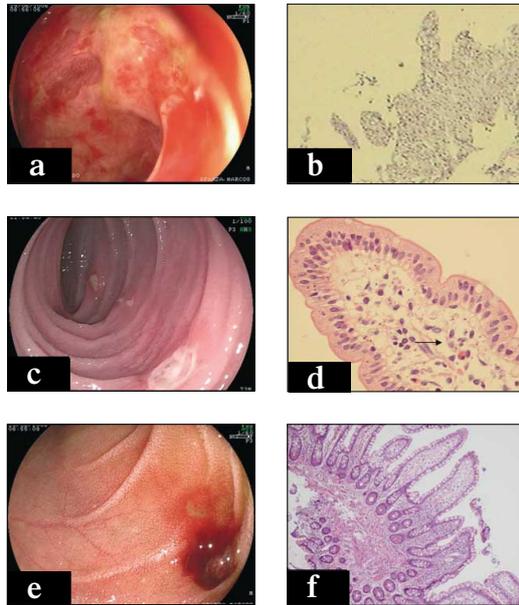
el curso post-operatorio necesitando cirugías en un contexto de mayor dificultad de manejo asociado a la introducción de terapia inmunosupresora. El sangrado post-operatorio puede estar asociado a disfunción inicial del injerto hepático en casos de TC o TMV y/o a la gran disección a realizar durante la enterectomía o exenteración abdominal de receptores con múltiples cirugías previas. Es por esto que la prolija hemostasia al final del trasplante puede extender el tiempo operatorio, pero reduce la tasa de complicaciones y la necesidad de re-operaciones. Hematomas pan-murales o sangrado intrabdominal y perforaciones pueden surgir como complicaciones de los procedimientos endoscópicos en el post-trasplante inmediato o alejado. Pueden desarrollarse también abscesos intrabdominales sin necesidad de presentar perforaciones intestinales o fístulas. La sola contaminación durante la remoción del intestino nativo puede secundariamente infectar sangre, ascitis o linfa acumulada en el post-operatorio y muchas veces, si la misma no es accesible para drenaje percutáneo, sólo puede ser resuelta con re-laparotomía y lavado de la cavidad abdominal. Las complicaciones tempranas que más han impactado en la pérdida del injerto son la trombosis o la perforación. La primera ha causado 20.6% de pérdida del injerto según el registro internacional. El vólvulo del injerto es una complicación que puede comprometer a todo el injerto y que puede ser evitada con una adecuada pexia de la raíz del mesenterio al final del implante. La fístula pancreática es una complicación a no olvidar en receptores de TC según la técnica de Omaha. La dificultad para el manejo de la misma ha llevado a varios programas a dejar todo el páncreas en lugar de seccionarlo a nivel del cuello como fue originalmente propuesto. Hasta un 20% de los pacientes trasplantados pueden desarrollar ascitis quillosa, siendo causa de ésta el hecho de no poder restablecer el drenaje linfático durante el implante. En general es una complicación de manejo simple que rara vez requiere control quirúrgico si se adecua la dieta con contenido bajo en grasas y el agregado de aceites a base de triglicéridos de cadena media.⁶⁴ El hecho de necesitar una ileostomía ha agregado la posibilidad de desarrollar prolapsos o hernias paraostómicas que requieren revisión de la misma o casos de obstrucción intestinal generalmente alejada que llevaron a necesitar laparotomía. La dehiscencia de la pared es una complicación frecuente en estos pacientes con múltiples laparotomías previas, en general se recomienda el cierre libre de tensión, para lo cual puede favorecerse el cierre de la

aponeurosis con alguna malla re-absorbible o el uso de vaina del recto anterior del abdomen del mismo donante, cerrando su piel en forma completa por encima. La ecografía abdominal o la tomografía computada con contraste transgastrostómico, rectal y por ileostomía, aunque no pueda realizarse con contraste endovenoso son herramientas de suma utilidad para el diagnóstico y manejo de muchas de las complicaciones mencionadas. Cabe destacar que las complicaciones post-quirúrgicas no han sido adecuadamente reportadas hasta la actualidad.⁶³

Seguimiento del injerto y rechazo

El rechazo sigue siendo la primera causa de pérdida del injerto y la presencia de rechazo subclínico ha llevado a todos los programas a instituir la utilización de la visión endoscópica y la biopsia ileal dirigida por endoscopia como los métodos de elección para el diagnóstico precoz de disfunción del injerto, ya sea por rechazo o por interurrencia viral o tumoral. La magnificación endoscópica nos brinda una nueva herramienta en el seguimiento de estos pacientes, pero a pesar de los iniciales resultados alentadores, los datos hasta el presente nos indican que la imagen endoscópica y la clínica siguen siendo orientadoras, pero las decisiones terapéuticas sólo pueden basarse en la anatomía patológica. Debemos agregar que no existe aún un marcador serológico de disfunción del injerto intestinal como la creatinina en el caso del trasplante renal o el hepatograma en el caso del trasplante hepático. La frecuencia de las biopsias de protocolo varía de acuerdo al programa. En nuestra unidad se efectúan dos endoscopías con biopsias (al menos cinco tomas) por semana las primeras seis semanas, una por semana las siguientes seis semanas, una cada dos semanas hasta el sexto mes post-trasplante y luego mensualmente hasta el final del primer año. A estas muestras se deben agregar todas aquellas que se deban realizar por la presencia de signos clínicos, como pueden ser la aparición de diarrea, fiebre, dolor abdominal o cambios en la coloración del ostoma. La presencia de clínica con hallazgos negativos en el íleon, obliga a realizar endoscopia y biopsias del yeyuno y del duodeno nativo, ya que hasta en un 20% de los casos se puede observar rechazo yeyunal. La existencia de apoptosis a nivel del duodeno nativo o el colon son orientativas de patología viral (Figura 3 a-d). Debido a que el rechazo intestinal puede aparecer en cualquier momento pos-trasplante, es recomendable que el paciente siempre esté relacionado con el centro de trasplante.^{1,4,15,41,29}

Figura 3. Imagen endoscópica e histológica de ileon terminal de pacientes trasplantados con rechazo agudo severo (a-b), enteritis por Citomegalovirus (c-d) y con mucosa normal (e-f) respectivamente.



Infecciones

Debido al alto grado de inmunosupresión necesario para prevenir exitosamente el rechazo, las infecciones son un punto muy importante a identificar en el seguimiento temprano y alejado del trasplante intestinal. Se utiliza limpieza por arrastre del órgano antes de su implante, profilaxis antibiótica y solución decontaminante a base de antibióticos no reabsorbibles en el donante y en el receptor hasta el inicio de la dieta enteral para reducir el grado de translocación bacteriana por daño de la barrera mucosa asociado a la injuria por preservación en el post-trasplante inmediato o al rechazo durante los días subsiguientes. El uso de cotrimoxazol como profilaxis para toxoplasmosis y *Pneumocystis carinii* es recomendado durante los primeros 12 meses post-trasplante y ante el incremento de inmunosupresión para tratamiento del rechazo. Situación similar ocurre con el ganciclovir como profilaxis para citomegalovirus. La extensión del tratamiento varía según la experiencia de cada programa de trasplante, la edad del receptor y las posibilidades de monitoreo de la carga viral. La recomendación de uso varía de 90 a 180 días por vía oral o endovenosa. Merece mención especial la primo-infección o reactivación de infección por Epstein-Barr virus, especialmente problemática en pacientes pediátricos y que es responsable de gran parte de los ca-

sos de síndrome linfoproliferativo post-trasplante. La recomendación actual es el enfoque preventivo realizando la pesquisa de viremias en forma rutinaria y periódica con técnica de PCR y la disminución sistemática de la inmunosupresión ante la presencia de viremias, aún asintomáticas. No debemos además olvidarnos de pensar en infecciones propias de cada país o área endémica, como así también recordar que la anatomía post-trasplante no es igual a la anatomía normal. Sirvan como ejemplos dos casos; el primero, que será de próxima publicación, es la detección de diarrea post-trasplante por *isopora belli* (parásito endémico en el Norte de nuestro país); el segundo, en relación a la importancia de la variación anatómica, es un caso de estrongiloidiasis pulmonar en un receptor de intestino aislado con drenaje directo a vena cava.^{4,65-70}

Progresión nutricional y discontinuación del soporte

El objetivo primario del TxI es devolver la suficiencia intestinal al receptor y, por ende, la autonomía nutricional. No existiendo ninguna complicación quirúrgica de injuria por preservación o inmunológica, al 5to día post-operatorio se efectuará una seriedad gastrointestinal y la primera endoscopia con biopsia que, de ser normal, permitirán iniciar la nutrición enteral (Fig. 3 e-f). La misma se inicia con sales de hidratación para pasar posteriormente a fórmulas semi-elementales e hipograsas y paralelamente dieta oral progresiva, eligiendo alimentos con bajo contenido en grasas, debido al riesgo de desarrollar ascitis quílosa en las primeras semanas post-trasplante, por no realizarse reconstrucción de la red linfática mesentérica durante el TxI.

Una vez alcanzado el 75% de aporte enteral se comienza a reducir el aporte parenteral. La progresión de las fórmulas enterales iniciales se realiza en primera instancia a expensas del volumen y luego en la concentración, llegando en corto plazo a incorporar fórmulas poliméricas. Esto se hace para evitar el aumento brusco en la carga osmótica acarreado por pérdidas hidroelectrolíticas que pueden deshidratar al paciente y prolongar la necesidad de soporte parenteral. Los cambios en el tipo de soporte nutricional parenteral y enteral en el post-operatorio son monitorizados por nutricionistas, gastroenterólogos y cirujanos del equipo con la misma frecuencia descrita para la realización de las biopsias de protocolo. En general se espera que entre 30 a 60 días post-tras-

plante se logre discontinuar el soporte parenteral, objetivo último del procedimiento.^{71,72}

Estado actual del trasplante intestinal en Latinoamérica y el mundo

El Registro Internacional de Trasplante Intestinal² a cargo del Dr David Grant permite acceder a la información voluntariamente reportada por la mayoría de los centros del mundo involucrados en esta especialidad. Este reporte se actualiza cada dos años y los resultados son presentados durante el congreso mundial de la Asociación de Trasplante Intestinal (*Intestinal Transplant Association*). El último reporte fue presentado en el 2007, en el encuentro realizado en Santa Mónica, California, Estados Unidos (aún no publicado), donde se anunció que hasta julio del 2007, 69 centros se habían registrado y 28 de ellos (40.6%) reportaron actividad transplantológica durante el período 2005 - 2007. El número total de trasplantes reportados desde el comienzo del registro es de 1.720 en 1.608 pacientes (746 TIA, 594 TC, 380 TMV); habiéndose realizado en el mundo 389 en el período 2005-2007, de los cuales 301 estaban vivos al final del reporte, evidenciando la mejoría en

los resultados mencionada al inicio de esta revisión. Al momento de la última presentación del registro el paciente con mayor sobrevida post-trasplante había alcanzado 18 años.

La mayor experiencia mundial se concentra en 6 centros de Estados Unidos y Europa, con una experiencia mayor a 50 trasplantes, y sólo 25% de los programas alcanzan una experiencia mayor a 10 trasplantes. Recién en el año 2000 el número de trasplantes intestinales por año superó la centena y se estimó que durante el 2008 se alcanzarían los 200.

Si se analiza la situación de Latinoamérica, actualmente hay siete centros registrados (uno en Méjico, dos en Colombia, uno en San Pablo, uno en Chile y dos en Argentina), y sólo dos de ellos (28.5%) presentaron actividad entre el 2005 y el 2007. Existen incluso otros centros que en cada país están habilitados y no son parte del registro o no tuvieron actividad.

Con motivo de la confección de este manuscrito se envió una encuesta a las direcciones electrónicas que figuran en el registro o a los actuales responsables de los programas, obteniendo respuesta de cinco de ellos, quienes autorizaron la inclusión de los datos que se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Trasplante de intestino en Latinoamérica

Año	País	# de Tx	Ped/Ad	Resultados
1968	Brasil (San Pablo)	2 TIA	2 Adult	1 †/ 1 pi + †
1999	Argentina (HI)	1 TIA	1 Ped	1 pi + †
1999	Méjico	1 TIA	1 Ped	1 †
2000	Brasil (San Pablo)	1 TIA	1 Ped	100 d
2004	Chile	1 TIA	1 Adult	1 viva
2004	Brasil (San Pablo)	3 TIA	3 Adult	2 † / 1 pi
2005	Colombia ⁷	(6 TIA, 1 TMV)	2 Ped/ 5 Ad	4 vivos / 1 pi
2006	Argentina (FF)	21 (17 TIA, 2 TC, 2 TMV)	14 Ped/7 Ad	16 vivos / 1 pi*
40 años	5 países	37 (32 TIA, 2 TC, 3 TMV)	19 Ped/ 18 Ad	22 vivos

HI: Hospital Italiano, FF: Fundación Favaloro. pi: Pérdida del injerto; TIA: Trasplante de intestino aislado; TC: Trasplante combinado hepato-intestinal; TMV: Trasplante multivisceral; Ped: Pediátricos; Ad: Adultos. †Obito.

*Pérdida del injerto por rechazo crónico a dos años del trasplante, actualmente vivo en NPT.

Como se mencionó en la reseña histórica, el programa del *Hospital Das Clínicas* de San Pablo, Brasil, fue pionero en realizar el TxI (1968). Luego de ésta, varias experiencias aisladas no lograron resultados positivos, incluyendo los primeros intentos en Argentina (1999) y Méjico (1999). En el año 2000, en el *Hospital de la Santa Casa* de San Pablo se realizó el primer TIA pediátrico que alcanzó una sobrevida mayor a 100 días, pero recién en el año 2004, el grupo de la *Clínica las Condes* de Chile alcanzó sobrevida mayor al año en una receptora adulta que hoy se ha convertido en la paciente con mayor sobrevida en Latinoamérica. Ese mismo año en el *Hospital de la Universidad de São José do Rio Preto*, de San Pablo, Brasil, se inició el tercer intento de desarrollo para ese país de un programa de TxI, realizando tres TIA en receptores adultos, los dos primeros pacientes fallecieron al día 5 y 10 del post-operatorio y el tercer receptor perdió el injerto en el post-operatorio inmediato por trombosis arterial, pero sobrevivió y continúa en NPT.⁹

El programa del *Hospital Pablo Tobon Uribe*, de Colombia, inició sus actividades en febrero de 2006 y ha realizado hasta esta publicación un total de siete procedimientos, incluyendo un TMV realizado hace dos meses. Del total de pacientes trasplantados, tres receptores de TIA han alcanzado sobrevida alejada, un cuarto paciente se encuentra vivo y en espera de un re-trasplante por pérdida del injerto por trombosis venosa.

El programa del *Hospital Universitario Fundación Favaloro*, Argentina, inició sus actividades en marzo del 2006, realizando su primer TIA en mayo del mismo año. Desde el comienzo de su actividad el grupo ha practicado los conceptos transmitidos en esta revisión y logró concretar ya veintidós procedimientos, que incluyen: diecisiete TIA y cuatro multiorgánicos. El primer TMV se realizó en noviembre de 2006 en un receptor adulto, el primer TC pediátrico en julio de 2007, el primer TIA + ciego en junio de 2008 y el primer TMV en un receptor pediátrico en noviembre de 2008. Del total de procedimientos, 7 pacientes trasplantados son adultos (33%), y 14 pediátricos (67%). La sobrevida global del programa es de 76%, siendo de 82% para receptores de intestino aislado y de 50% para los trasplantes multiorgánicos. Los resultados incluidos en la Tabla 4 incluyen la sobrevida actuarial. Para aplicar todos los conceptos aquí transmitidos se introdujo en la legislación Argentina la opción de ablacionar la pared abdominal, ya sea como injerto vascularizado o no; habiendo uti-

lizado la vaina del recto del abdomen de 5 donantes para 4 receptores intestinales, ya que 1 de ellos recibió una segunda vaina como parte de una reoperación por sepsis abdominal.

Tabla 4. Cuadro comparativo de resultados obtenidos en el programa del Hospital Universitario Fundación Favaloro (FF) y resultados reportados por el Registro Internacional de Trasplante Intestinal (IITR).

	IITR	FF
Sobrevida global a 1 año*	75%	72%
Sobrevida del TIA a 1 año*	85%	80%
Mortalidad en lista IA	9%	4,5%
Mortalidad en lista H+I	33%	33%
Tiempo de internación post-trasplante	43 días	42 días

* sobrevidas actuariales

En 40 años se realizaron 37 trasplantes intestinales en Latinoamérica. Los cuatro programas iniciados luego del 2004 alcanzaron sobrevida y han concentrado el 86% de la experiencia Latinoamericana global. La mejor sobrevida y las primeras sobrevidas en TC y TMV han sido alcanzadas por el único centro con más de 10 procedimientos realizados.

La Tabla 5 pretende realizar un análisis comparativo de la actividad transplantológica intestinal alcanzada por nuestro centro y la actividad de trasplante hepático del país (datos provistos por el INCUCAI) en comparación con la actividad realizada en Estados Unidos de acuerdo a los datos del *United Network for Organ Sharing*. Como se puede observar los números son comparables en cantidad de pacientes inscriptos en lista y trasplantados y su relación con el número de hígados trasplantados, así como en la mortalidad en lista de espera. Estos resultados coinciden con las conclusiones presentadas por el registro internacional en el año 2005 y 2007 (Tabla 4) en las que se reporta que el uso de FK como inmunosupresión primaria, el haber iniciado la actividad después del año 2000, y el contar con más de diez procedimientos de experiencia permite que los centros alcancen resultados considerados aceptables o comparables a los del registro mundial.

Tabla 5. Análisis comparativo de la actividad de trasplante intestinal y hepático en Argentina con la actividad de trasplante intestinal y hepático reportada por el United Network for Organ Sharing en Estados Unidos.

Pacientes en lista de espera a Junio/2008	Estados Unidos	Argentina
Hígado	16781	482
Intestino	237 (1.3%)	5 (1.1%)
Pacientes trasplantados (período 1/06-6/2008)		
Hígado	14741	599
Intestino	414 (2.8%)	17 (2.8%)

Para concluir, el trasplante intestinal se ha "instalado" como opción terapéutica en nuestro país y en Latinoamérica, al igual que en el mundo. Debe empezar a ser considerado como una opción a futuro para todos aquellos pacientes pediátricos y adultos que desarrollen II, y debe promoverse en cada país de nuestro continente el desarrollo del soporte nutricional, ya que así como no hay trasplante renal sin pacientes en diálisis, no habrá trasplante intestinal sin pacientes en soporte. Se debe estimular el desarrollo de unidades especializadas en soporte nutricional. Esto favorecerá la sobrevida de los pacientes con mejores resultados a largo plazo y menor morbi-mortalidad asociada. De la misma manera, y debido al escaso número de candidatos por país, pocos centros deben concentrar la experiencia inicial del trasplante, hasta que la cantidad de potenciales receptores permita que los resultados internacionalmente aceptados puedan reproducirse en más de un centro por país.

Agradecimientos

A los Drs Edwin Buckel (Programa de Trasplante Hepático e Intestinal, *Clínica Las Condes*, Santiago de Chile, Chile); Renato Ferreira da Silva (*Unidade de Cirurgia e trasplante de Fígado e Intestino da Faculdade de Medicina de Sao José do Rio Preto*, Sao Paulo, Brasil); Rodrigo Sánchez-Claría (Programa de Trasplante Intestinal, *Hospital Italiano*, Bs As, Argentina); Carlos Guzmán (Programa de Trasplante Intestinal del *Hospital Pablo Tobón Uribe*, Medellín, Co-

lombia); al Dr David Grant y Sr Robert Smith responsables del *Internacional Intestinal Transplant Registry* por permitirnos compartir sus datos para esta revisión.

A todos aquellos miembros del equipo que desde sus respectivas áreas hicieron y hacen posible la existencia de nuestro programa y sus resultados: **Cirugía:** Drs Gustavo Podestá, Oscar Andriani, Martín Fauda, Mariano Barreiro, Jorge Silva, Ariel González-Campaña, Lisandro Bitetti, Diego Ramisch, Ignacio Pérez Fernández; **Soporte Nutricional:** María Inés Martínez, Marcela Fabeiro, Adriana Crivelli; **Licenciada en Nutrición:** Constanza Echevarría; **Gastroenterología-Hepatología:** Drs Esteban Sterle, Claudio Bilder, Fabio Nachman, Juan Fasano, Claudio González, Federico Villamil, Claudia Fuxman, Fernando Gruz, Alina Zerega, Mariana Cleres, Mónica Tapias y Mercedes Gravina; **Unidad de Cuidados Intensivos, Adultos:** Drs Francisco Klein, Héctor Solar Muñiz, Alejandro Cicolini, Julián Nuñez (*Fellow* de Nutrición en Cuidados Críticos), y equipo; **Pediatría:** Drs Julio Trentadue, Gladys Saa, Mabel Berrueta, Patricia Bilinsky, Daniel Lavoria, Érica Bertotto, Dolores García y equipo; **Anestesia:** Drs Guillermo Orce, Mariela Mir, Silvia Nyveiro; **Patología:** Drs Ana Cabanne, Rubén Laguens y equipo; **Ecografía:** Drs Daniel Álvarez, Pablo D'Angelo, y equipo; **Hemodinamia:** Oscar Mendiz, Gustavo Lev, León Valdivieso y equipo; **Infectología:** Dra Claudia Nagel y equipo; **Psicología:** Silvia Moscoloni; **Asistente Social:** Liliana Martínez; **Farmacia:** Dra Marta Legorburu y equipo; **Laboratorio de Microcirugía Experimental e Inmunología de Mucosas:** Drs Natalia Lausada, Martín Rumbo, Dominic Meier y Hernán Cagnola; **Coordinadores:** Lila Chávez, Oscar Zerda; a nuestras secretarías: Mónica, Nancy y Karina; y a todas las enfermeras de las unidades críticas y piso, como así también a todo el personal de quirófano y administrativo del Hospital Universitario-Fundación Favalaro.

A Constanza Echevarría por la revisión y edición del manuscrito final.

A los Drs Thomas Fishbein y Stuart Kaufman por todo lo enseñado.

Referencias

1. Fishbein T, Gondolesi G, Kaufman S. Intestinal Transplantation for Gut Failure. *Gastroenterology* 2003;124:1615-1628.
2. Intestinal Transplant Registry, disponible en www.intestinaltransplant.org.

3. Pomphret E, Fryer J, Sima CS. Liver and intestine transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007;7:1376-1389.
4. Fishbein TM, Kaufman SS, Florman SS, Gondolesi GE, Schiano T, Kim-Schluger L, Magid M, Harpaz N, Tschernia A, Leibowitz A, Le-Leiko NS. Isolated Intestinal Transplantation: Proof of clinical efficacy. *Transplantation* 2003;76:636-640.
5. Kuss R, Bourget P. El Intestino. In: Una historia ilustrada del trasplante de órganos. La gran aventura del siglo. 1ra ed, Copyright Studio, Laboratorio Sandoz; 1992.p100-103.
6. Langnas A. The History of Intestinal Failure and Transplantation. In: Langnas A, Goulet O, Quigley M, and Tappenden K. Intestinal Failure, Diagnosis, Management and Transplantation. 1ra ed, Blackwell Publishing; 2008.p3-9.
7. Starzl TE, Kaupp HA Jr., Brock DR, et al. Homotransplantation of multiple visceral organs. *Am J Surg* 1962;103:219-229.
8. Lillehei RC, Goott B, Miller FA. Homografts of the small bowel. *Surg Forum* 1959;10:197-199.
9. da Silva R, de Paula A, Arroyo Jr P, Gonzales A, Marchini J, Duca W, de Faria W, Rocha M, de Felicio H, Abbud-Filho M and da Silva R.C. Report of Initial Experience in Small Bowel Transplantation at São José do Rio Preto Medical School Hospital. *Transplant Proceedings* 2008;40:827-829.
10. Dudrick Sj, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Can intravenous feeding as the sole means of nutrition support growth in the child and restore weight loss in the adult? An affirmative answer. *Ann Surg*, 1969;169:974-984.
11. Grant D, Wall W, Mimeault R. Successful small-bowel/liver transplantation. *Lancet* 1990;335:181.
12. Beath S, Pironi L, Gobe S. Collaborative strategies to reduce mortality and morbidity in patients with chronic intestinal failure including those who are referred for small bowel transplantation. *Transplantation*; 2008.p1378-1384.
13. Milla P. Intestinal failure in children. In: Nightingale J. Intestinal Failure: Ed Greenwich Medical Media; 2001.p109-122.
14. Abu-Elmaghd K. Intestinal transplantation for short bowel syndrome and gastrointestinal failure: Current consensus, rewarding outcomes, and practical guidelines. *Gastroenterology* 2006;130: S132-S137.
15. Vianna RM, Mangus RS, Tector AJ. Current status of small bowel and multivisceral transplantation. *Adv Surg* 2008;42:129-150.
16. Tzakis AG, Kato T, Levi DM, Defaria W, Selvaggi G, Weppler D, Nishida S, Moon J, Madariaga JR, David AI, Gaynor JJ, Thompson J, Hernandez E, Martinez E, Cantwell GP, Augenstein JS, Gyamfi A, Pretto EA, Dowdy L, Tryphonopoulos P, Ruiz P. 100 multivisceral transplants at a single center. *Ann Surg* 2005;242:480-490.
17. Thompson JS. Surgical approach to the short bowel syndrome, procedures to slow intestinal transit. *Eur J Ped Surg* 1999;9:263-266.
18. Sudan D, DiBaise J, Torres C, Thompson J, Raynor S, Gilroy R, Horslen S, Grant W, Botha J, Langnas A. A multidisciplinary approach to the treatment of intestinal failure. *J Gastroint Surg* 2005;9: 165-177.
19. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999;117:1043-1050.
20. Wilmore DW. Factors correlating with successful outcome following extensive intestinal resection in newborn infants. *J Pediatr* 1972;80: 88-95.
21. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000;132:525-532.
22. Mims T, Fishbein T, Fierman D. Management of small bowel transplant with complicated central venous access in a patient with asymptomatic superior and inferior vena cava obstruction. *Transplantation Proc* 2004;36:388-391.
23. OASIS, Home Nutritional Support Patient Registry. Annual Report, 1989 Data. The Oley Foundation, Albany, New York, and ASPEN, Silver Spring, Md.
24. Fiel MI, Sauter B, Wu HS, Rodriguez-Laiz G, Gondolesi G, Iyer K, Schiano TD. Regression of hepatic fibrosis after intestinal transplantation in total parenteral nutrition liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:926-933.
25. Goulet OJ, et al. Syndrome of intractable diarrhea with persistent villous atrophy in early childhood. *J. Pediatr Gastro Nutr* 1998;26: 151-161.
26. United Network for Organ Sharing, disponible en www.UNOS.org
27. Pironi L, Spinucci G, Paganelli F, Merli C, Masetti M, Miglioli M, Pinna AD. Italian guidelines for intestinal transplantation: potential candidates among the adult patients managed by a medical referral center for chronic intestinal failure. *Transplant Proc* 2004;36:659-661.
28. Pironi L, Hébuterne X, Van Gossum A, Messing B, Lyszkowska M, Colomb V, Forbes A, Micklewright A, Villares JM, Thul P, Bozzetti F, Goulet O, Staun M. Candidates for intestinal transplantation: a multicenter survey in Europe. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1633-1643.
29. Abu-Elmaghd K. Intestinal transplantation: Indications and patients selection. In: Langnas A, Goulet O, Quigley M, and Tappenden K. Intestinal Failure, Diagnosis, Management and Transplantation. 1ra ed, Blackwell Publishing; 2008.p245-253.
30. Martin D, Ezzelarab M, Bond G, Reyes J, Mazariegos G, Abu-Elmaghd K. Patient profile and candidacy for intestinal transplantation at the University of Pittsburgh. *Transplant Proc* 2002;34:1897-1898.
31. Bond G, Reyes J, Mazariegos G, Wu T, Schaefer N, Demetris J, Fung JJ, Starzl TE, Abu-Elmaghd K. The impact of positive T-cell lymphocytotoxic crossmatch on intestinal allograft rejection and survival. *Transplant Proc* 2000;32:1197-1198.
32. Gondolesi G, Blondeau B, Maurette R, Hoppenhauer L, Rodriguez-Laiz G, Schiano T, Boros P, Bromberg J, Akalin E, Sauter B. Pre-transplant immunomodulation of highly sensitized small bowel transplant candidates with intravenous immune globulin. *Transplantation* 2006;81:1743-1746.
33. Nucci A, Burns RC, Armah T, Lowery K, Yaworski JA, Strohm S, Bond G, Mazariegos G, Squires R. Interdisciplinary management of pediatric intestinal failure: a 10-year review of rehabilitation and transplantation. *J Gastrointest Surg* 2008;12:429-435.
34. Criterios de inclusión en lista de espera para Tx de intestino, INCUCAI, disponible en: <http://cresi.incucai.gov.ar/cresi/>.
35. Freeman RB Jr, Steffick DE, Guidinger MK, Farmer DG, Berg CL, Merion RM. Liver and intestine transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant* 2008;8:958-976.
36. Horslen S. Organ allocation for liver-intestine candidates. *Liver Transpl* 2004;10:S86-S89.
37. Fryer J, Pellar S, Ormond D, Koffron A, Abecassis M. Mortality in candidates waiting for combined liver-intestine transplants exceeds that for other candidates waiting for liver transplants. *Liver Transpl* 2003;9:748-753.
38. Desschans B, Van Gelder F, Van Hees D, de Rocy J, Monbaliu D, Aerts R, Coosemans W, Pirenne J. Evolution in allocation rules for renal, hepatic, pancreatic and intestinal grafts. *Acta Chir Belg* 2008;108:31-34.
39. Sung RS, Galloway J, Tuttle-Newhall JE, Mone T, Laeng R, Freise CE, Rao PS. Organ donation and utilization in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant* 2008;8:922-934.

40. Fryer JP. Intestinal transplantation: current status. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36:145-519.
41. Kaufman SS. Small bowel transplantation: selection criteria, operative techniques, advances in specific immunosuppression, prognosis. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:425-428.
42. Matsumoto CS, Kaufman SS, Giralanda R, Little CM, Rekhtman Y, Raofi V, Laurin JM, Shetty K, Fennelly EM, Johnson LB, Fishbein TM. Utilization of donors who have suffered cardiopulmonary arrest and resuscitation in intestinal transplantation. *Transplantation* 2008;86:941-946.
43. Zanfi C, Cescon M, Lauro A, Dazzi A, Ercolani G, Grazi GL, Del Gaudio M, Ravaioli M, Cucchetti A, La Barba G, Zanello M, Cipriani R, Pinna AD. Incidence and management of abdominal closure-related complications in adult intestinal transplantation. *Transplantation* 2008;85:1607-1609.
44. Carlsen BT, Farmer DG, Busuttill RW, Miller TA, Rudkin GH. Incidence and management of abdominal wall defects after intestinal and multivisceral transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:1247-1255.
45. Levi DM, Tzakis AG, Kato T, Madariaga J, Mittal NK, Nery J, Nishida S, Ruiz P. Transplantation of the abdominal wall. *Lancet* 2003;361:2173-2176.
46. Gondolesi G, Fauda M. Technical refinements in small bowel transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13:259-265.
47. Testa G, Holterman M, Abcarian H, Iqbal R, Benedetti E. Simultaneous or sequential combined living donor-intestine transplantation in children. *Transplantation* 2008;85:713-717.
48. Raofi V, Beatty E, Testa G, Abcarian H, Oberholzer J, Sankary H, Grevious M, Benedetti E. Combined living-related segmental liver and bowel transplantation for megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome. *J Pediatr Surg* 2008;43:e9-e11.
49. Delmonico FL. Vancouver forum on the live lung, liver, pancreas, and intestine donor. *Transplantation* 2006 15;82:1245.
50. Gruessner RW, Sharp HL. Living-related intestinal transplantation: first report of a standardized surgical technique. *Transplantation* 1997;64:1605-1607.
51. Abu-Elmagd K, Fung J, Bueno J, Martin D, Madariaga JR, Mazariegos G, Bond G, Molmenti E, Corry RJ, Starzl TE, Reyes J. Logistics and technique for procurement of intestinal, pancreatic, and hepatic grafts from the same donor. *Ann Surg* 2000;232:680-687.
52. Blakeley M, Shaffer D, Monaco A. Donor and graft pre-treatment. In: Grant D and Wood R, eds. *Small Bowel Transplantation*. 1ra Ed. Edward Arnold, 1994.p88-100.
53. Langnas A, Chinnakotla S, Sudan D, Horslen S, McCashland T, Schaffer D, Sorrell M, Vanderhoof J, Iyer K, Fox I, Shaw B. Intestinal transplantation at the University of Nebraska Medical Center: 1990 to 2001. *Transplant Proc* 2002;34:958-960.
54. Kato T, Selvaggi G, Gaynor JJ, Takahashi H, Nishida S, Moon J, Levi D, Smith L, Hernandez E, Ruiz P, Tzakis A. Inclusion of donor colon and ileocecal valve in intestinal transplantation. *Transplantation* 2008;86:293-297.
55. Abu-Elmagd KM. Preservation of the native spleen, duodenum, and pancreas in patients with multivisceral transplantation: nomenclature, dispute of origin, and proof of premise. *Transplantation* 2007;84:1208-1209.
56. Sudan DL, Iyer KR, Deroover A, Chinnakotla S, Fox IJ Jr, Shaw BW Jr, Langnas AN. A new technique for combined liver/small intestinal transplantation. *Transplantation* 2001;72:1846-1848.
57. Fishbein T, Florman S, Gondolesi G, Decker R. Noncomposite simultaneous liver and intestinal transplantation. *Transplantation*. 2003;75:564-565.
58. Gondolesi GE, Rodriguez-Davalos M, Soltys K, Florman S, Kaufman S, Fishbein T. End-to-end portocaval shunt for venous drainage of the native foregut in combined liver-intestinal transplantation. *Pediatr Transplant* 2006;10:98-100.
59. Matsumoto CS, Fishbein TM. Modified multivisceral transplantation with splenopancreatic preservation. *Transplantation* 2007;83:234-236.
60. Ojo A. Renal disease in recipients of nonrenal solid organ transplantation. *Semin nephrol* 2007;27:498-507.
61. Fishbein TM, Florman S, Gondolesi G, Schiano T, LeLeiko N, Tschernia A, Kaufman S. Intestinal transplantation before and after the introduction of sirolimus. *Transplantation* 2002;73:1538-1542.
62. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, Wu T, Murase N, Zeevi A, Simmons R, Soltys K, Sindhi R, Stein W, Demetris A, Mazariegos G. Evolution of the immunosuppressive strategies for the intestinal and multivisceral recipients with special reference to allograft immunity and achievement of partial tolerance.
63. Grant W. Surgical complications of intestinal transplant. En: Langnas A, Goulet O, Quigley M, and Tappenden K. *Intestinal Failure, Diagnosis, Management and Transplantation*. 1ra ed, Blackwell Publishing; 2008.p3-9.
64. Weseman RA. Review of incidence and management of chylous ascites after small bowel transplantation. *Nutr Clin Pract* 2007;22:482-484.
65. Hauser GJ, Kaufman SS, Matsumoto CS, Fishbein TM. Pediatric intestinal and multivisceral transplantation: a new challenge for the pediatric intensivist. *Intensive Care Med* 2008;34:1570-1579.
66. Mian SI, Dutta S, Le B, Esquivel CO, Davis K, Castillo RO. Factors affecting survival to intestinal transplantation in the very young pediatric patient. *Transplantation* 2008;85:1287-1289.
67. Adeyi OA, Randhawa PA, Nalesnik MA, Ochoa ER, Abu-Elmagd KM, Demetris AJ, Wu T. Posttransplant adenoviral enteropathy in patients with small bowel transplantation. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:703-705.
68. Patel G, Arvelakis A, Sauter BV, Gondolesi GE, Caplivski D, Huprikar S. Strongyloides hyperinfection syndrome after intestinal transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2008;10(2):137-41.
69. John M, Gondolesi G, Herold BC, Kaufman S, Fishbein T, Posada R. Impact of surveillance stool culture guided selection of antibiotics in the management of pediatric small bowel transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2006;10:198-204.
70. Campbell AL, Goldberg CL, Magid MS, Gondolesi G, Rumbo C, Herold BC. First case of toxoplasmosis following small bowel transplantation and systematic review of tissue-invasive toxoplasmosis following noncardiac solid organ transplantation. *Transplantation* 2006;81:408-417.
71. Matarese LE, Costa G, Bond G, Stamos J, Koritsky D, O'Keefe SJ, Abu-Elmagd K. Therapeutic efficacy of intestinal and multivisceral transplantation: survival and nutrition outcome. *Nutr Clin Pract* 2007;22:474-481.
72. O'Keefe SJ, Emerling M, Koritsky D, Martin D, Stamos J, Kandil H, Matarese L, Bond G, Abu-Elmagd K. Nutrition and quality of life following small intestinal transplantation. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1093-1100.