

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROTOCOLO DE MANEJO DE TRASPLANTE HEPÁTICO CON DONANTE VIVO.
HOSPITAL DR. RAFAEL ANGEL CALDERÓN GUARDIA

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado Cirugía General para optar al grado y título de Especialista en Cirugía General.

IRENE MORA QUESADA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica 2019.

Dedicatoria

A los pacientes en lista de espera de trasplante hepático. Para beneficio de los cuales se crea el presente trabajo.

Agradecimiento

A mi familia por darme el apoyo incondicional para mi formación, y por siempre creer en mí.

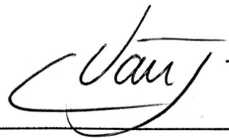
A Priscilla, por acompañarme en esta etapa y hacerme más feliz.

A la Universidad de Costa Rica, por ser mi *alma mater*.

A todos los profesores y maestros que dedicaron su tiempo y sus conocimientos a mi educación, principalmente a mi tutora de tesis Dra. Vanessa Lopez Jara y al Dr. Mario Sanchez Arias por haberme guiado, no solo en la elaboración de este trabajo de titulación, sino a lo largo de mi formación y haberme brindado el apoyo para desarrollarme profesionalmente.

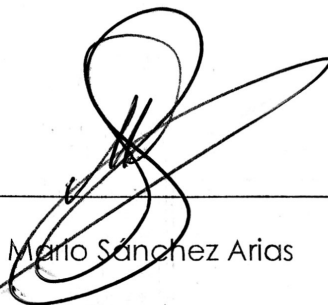
A todas las demás personas que de alguna manera colaboraron con la elaboración de este protocolo.

"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Cirugía General de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Cirugía General."



Dra. Vanessa López Jara

Directora de Tesis



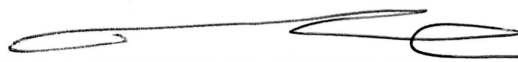
Dr. Marlo Sánchez Arias

Asesor



Dr. José Alberto Ayi Wong

Director Programa de Posgrado en Cirugía General



Irene Mora Quesada

Candidata

Tabla de contenidos

Dedicatoria	II
Agradecimiento	II
Resumen	V
Lista de Tablas	VI
Lista de Figuras	VI
Introducción	1
Capítulo 1	7
Evaluación inicial pre trasplante	7
Receptores	7
Donantes	12
Injertos duales	17
Incompatibilidad ABO	19
Emergencias:	25
Capítulo 2	27
Procedimiento	27
Aspectos técnicos	31
Hepatectomía laparoscópica	31
Reconstrucciones vasculares	32
Venas supra hepáticas	32
Reconstrucción arterial	42
Reconstrucciones vena cava inferior	48
Reconstrucciones de vena Porta	49
Bomba circulación extra corporea	49
Injertos vasculares	51
Reconstrucción biliar	54
Trasplante dual	58
Procedimientos moduladores del flujo de entrada del injerto	61
Capítulo 3	66
Manejo post operatorio	66
Donantes	66
Receptor	67
Seguimiento a largo plazo	72
Donador	72
Receptor	72
Capítulo 4	75
Complicaciones	75
Complicaciones vasculares	75
Complicaciones biliares	80
Síndrome de injerto pequeño para el tamaño	83
Atrofia unilateral hepática del trasplante dual	85
El síndrome del injerto desvanecido	86
Rechazo mediado por anticuerpos	86
Disfunción temprana del injerto	88
Fallo primario del injerto	88
Rechazo mediado por células T (Rechazo celular agudo)	88
Rechazo crónico	89
Complicaciones Infecciosas	90
Otras complicaciones	91
Bibliografía	93

Resumen

El trasplante Hepático con donante vivo es una terapia segura y adecuada para los pacientes en lista de espera de trasplante hepático. Siempre y cuando se desarrolle dentro de un programa conformado por un grupo multidisciplinario de profesionales con formación y especialización en esta área.

Requiere de una correcta evaluación, y detallada elección de donante y receptores aptos para el procedimiento, así como del acompañamiento de estos por los servicios de apoyo del programa de trasplante para obtener una evolución satisfactoria.

Los aspectos técnicos que permiten disminuir las complicaciones y la regeneración hepática son de vital conocimiento para el equipo quirúrgico de trasplante, así como el cuidado transoperatorio por parte del equipo de anestesia, los insumos y el instrumental necesario para llevar a cabo el procedimiento y la disponibilidad de radiología intervencionista y endoscopia durante el periodo pre, trans y postoperatorio de trasplante hepático con donante vivo.

El manejo pos operatorio en los primeros días debe ser en una unidad de cuidados intensivos, por parte de un equipo capacitado para el manejo de estos pacientes y en conjunto con el equipo de la unidad de trasplante hospitalaria.

Las principales complicaciones están asociadas a la vía biliar y/o estructuras vasculares y pueden ser corregidas mediante técnicas mínimamente invasivas.

Lista de Tablas

Tabla 1. Estudios previos a trasplante hepático en receptores.....	8
Tabla 2. Volumen hepático estándar	9
Tabla 3. Estudios previos a trasplante hepático en receptores.....	14

Lista de Figuras

Figura 1. Algoritmo de manejo de potenciales donantes.....	18
Figura 2. Manejo trasplantes ABOi.....	23
Figura 3. Anastomosis suprahepáticas.....	33
Figura 4. Drenaje venoso del segmento anterior derecho.....	36
Figura 5. Drenaje venoso del segmento anterior derecho. Anastomosis con injerto sintético.....	37
Figura 6. Anastomosis de vena suprahepática media.....	39
Figura 7. Plastía tipo fence de vena suprahepática derecha	41
Figura 8. Plastía de vena suprahepáticas derecha.....	41
Figura 9. Reconstrucción de venas suprahepáticas derechas cortas.....	43
Figura 10. Técnica de anastomosis arterial.....	46
Figura 11. Técnica de anastomosis arterial. Sutura continua.....	46
Figura 12. Técnica de anastomosis arterial. Cara posterior.....	47
Figura 13. Plastía de vía biliar. Ductos contiguos.....	56
Figura 14. Drenaje biliar interno externo.....	58
Figura 15. Trasplante dual utilizando injertos derecho e izquierdo.....	60

Introducción

El trasplante hepático es la terapia de elección para personas en falla hepática crónicas o agudas para las cuales no existe otra mejor opción de tratamiento. Desde 1967 que el Dr. Thomas Starzl realizó el primer trasplante exitoso en los Estados Unidos, el desarrollo del trasplante hepático ha sido exponencial, y a permitido a su vez el progreso de diferentes áreas de la medicina convirtiéndolo en un tratamiento exitoso, con tasas de sobrevivencia en la actualidad a 1 y 10 años que rondan 96% y 71% respectivamente. ^(1,2)

Parte importante del éxito que ha tenido el trasplante hepático es comprender que es una terapia de enfoque multidisciplinario y no únicamente un procedimiento quirúrgico, que involucra múltiples especialidades médicas y terapias de apoyo, así como el amparo y la colaboración de las autoridades institucionales y de gobierno.

Los programas de trasplante a nivel mundial que reportan mejores resultados hacen especial énfasis en que el trabajo en equipo es indispensable para obtener resultados favorables. La formación y especialización de profesionales dedicados a trabajar en esta área, con espacios físicos adecuados para el manejo de los pacientes y con la disponibilidad de terapias y tecnologías que permitan brindarle a los pacientes un tratamiento de alta calidad, seguro y oportuno. ^(1,2)

Entender al paciente como un ente bio psico social y brindarle acompañamiento en los diferentes aspectos que se ven involucrados con el acto de donación y trasplante es de vital importancia para mantener el éxito de la terapia.

Gracias a esta evolución es que diversos programas de trasplante han conseguido avanzar en la principal limitante que supone el trasplante hepático: la necesidad de contar con un órgano proveniente de otro individuo, que es único y vital. Al inicio de los años 80 se incursiona por primera vez en el trasplante con donante vivo, con la implantación de injertos parciales en infantes debido a que estos requieren de menor volumen hepático, y no es hasta 1993 que se realiza en Japón el primer trasplante hepático con donante vivo en adulto. ^(1,2,3)

En 26 años la evolución de las técnicas y el desarrollo de esta área ha cambiado de forma significativa la expectativa de los pacientes a la espera de trasplante hepático en el continente asiático. Siendo Korea y Japón los principales pioneros en lo que la implantación de injertos parciales hepáticos respecta. ^(1,2,3)

Este desarrollo surge de la importante necesidad de injertos en dichos países, junto con la gran carencia de órganos provenientes de donantes cadavéricos que no suplían las necesidades de la población. Korea y Taiwan cuentan con las tasas de trasplante hepático con donante vivo por millón de habitantes más altas del mundo, entre 16 y 17 respectivamente, en comparación con países occidentales donde la tasa es menor de 1 por millón de habitantes. Esto se explica porque en occidente la disponibilidad de órganos provenientes de donante cadavérico es mayor, en países como Estados Unidos y España las tasas de trasplante hepático con donante cadavérico alcanzan los 17 y 24 respectivamente por millón de habitantes. ^(1,2,3)

Sin embargo y a pesar de no ser la primera opción de tratamiento el trasplante hepático con donante vivo se realiza en múltiples países occidentales, correspondiendo actualmente a aproximadamente 5% de los trasplantes hepáticos, y con potencial crecimiento en los próximos años debido a la cada vez mas prevalente patología hepática y la escasez en aumento de donantes cadavéricos adecuados. (1,2,3)

La amplia experiencia adquirida por países como Korea a permitido modificar las técnicas de trasplante hepático con donante vivo hasta sobre llevar los retos que implica la implantación parcial del órgano, utilizando la menor cantidad de parénquima posible para el receptor, y asegurando de esta forma la seguridad del donante. Además ha permitido crear nuevas alternativas para los pacientes que no cuentan con donantes compatibles en grupo sanguíneo o que los potenciales injertos no suplen los requerimientos del receptor o el donante, como los trasplantes duales. (1,2,3)

En centros como el *Asan Medical Center* en Seúl a la fecha se han realizado mas de 5 000 trasplantes hepáticos con donante vivo, con bajas tasas de mortalidad, y morbilidad para donantes y receptores. Constituyendo así el programa de trasplante hepático con donante vivo más prestigioso a nivel mundial. (1)

Múltiples estudios multicentricos, de cohorte y revisiones sistemáticas han demostrado que el procedimiento en centros especializados es seguro y que la sobrevivencia a mediano y largo plazo es comparable a la reportada en trasplante con donante cadavérico. (4) Siendo la probabilidad de sobrevivencia a 10 años de pacientes trasplantados con injertos parciales de

70%, mientras que para trasplante con donante cadavérico 64%, lo que indica que no hay diferencia estadísticamente significativa. ^(1,2,3)

El porcentaje de re trasplante se reporta en 9%. ⁽⁴⁾ Las tasas de recurrencia de la enfermedad en el caso de hepatocarcinoma y Hepatitis por virus C no son mayores que para los receptores de trasplante cadavérico. ⁽⁵⁾ Lo anterior sumado a la baja Incidencia de muerte (0, 4%) en los donantes han demostrado que el procedimiento es una opción segura para solventar la brecha entre los requerimientos de órganos y la disponibilidad de estos, en países donde la donación cadavérica es baja y la mortalidad secundaria a esto es elevada. ^(1,2,3)

Algunas de las ventajas sobre la donación cadavérica que supone el trasplante hepático con donante vivo son una baja tasa de abandono del control posoperatorio, el tiempo en lista de espera de trasplante y la cantidad de pacientes es menor lo que se ha asociado a disminución en la mortalidad. El beneficio mayor lo presentan los pacientes con índices MELD bajos, que se encuentran en la cola de la lista de espera de trasplante mientras progresa su enfermedad, ya que se trasplantan en menor tiempo y en mejores condiciones. ⁽⁴⁾ Además al ser un procedimiento programado, el paciente con patología hepática puede ser compensado de forma adecuada de previo a la cirugía, los tiempos de isquemia son menores y la calidad del injerto mayor al provenir de pacientes sanos con mejor conocimiento de los injertos en cuanto a variantes anatómicas y función hepática. ^(1,2,3)

Si bien es cierto la tasa de complicaciones es mayor en trasplante hepático con donante vivo que en los casos de donante cadavérico

asociada principalmente a complicaciones biliares y/o vasculares. Sin embargo, la mayoría de estas son resueltas por métodos mínimamente invasivos, por lo que es indispensable contar con la disponibilidad del equipo médico, el personal de apoyo y los insumos necesarios para diagnosticar y solventar estas complicaciones de manera rápida y satisfactoria ⁽⁴⁾

A diferencia del trasplante hepático con donante cadavérico, se deben sopesar los riesgos y beneficios del procedimiento tomando en cuenta que se realizara una resección hepática sobre un paciente sano, en el cual su salud no se ve directamente beneficiada de la intervención.

En Costa Rica la tasa de donación hepática es menor de 0,9 por millón de habitantes, además de la creciente prevalencia en enfermedades hepáticas y la alta mortalidad de los pacientes en la lista de espera de trasplante hepático han llevado a la necesidad de desarrollar un programa de trasplante hepático en adulto con donante vivo.

Es ante estas condiciones que las autoridades institucionales inician la capacitación de personal en trasplante hepático con donante vivo, para lo que se cuenta con el apoyo de uno de los centros más especializados y de mayor experiencia a nivel mundial como lo es el *Asan Medical Center* en Corea del Sur.

El programa de trasplante hepático con donante vivo se llevara a cabo en el Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia, de la Caja Costarricense de Seguro Social, centro con mas de 10 años de experiencia en trasplante hepático, con tasas de sobrevida en pacientes de trasplante hepático con

donante cadavérico comparables con la media mundial, además de tener disponible en el centro de salud un equipo de trabajo altamente capacitado y con experiencia en trasplante hepático, con personal de apoyo y capacidad para desarrollar dicho programa.

Este Protocolo de manejo se crea en base a medicina basada en la evidencia, a partir de la experiencia adquirida con la formación brindada por el *Asan Medical Center* y de las investigaciones científicas disponibles a la fecha en la literatura mundial, modificadas para ser aplicadas en el sistema de salud social de Costa Rica. Con el objetivo de constituir una base para el inicio y desarrollo del programa de trasplante hepático con donante vivo en el Hospital Dr. Rafael Angel Calderon Guardia.

Capítulo 1

Evaluación inicial pre trasplante

Todos los pacientes posibles candidatos a trasplante hepático y los potenciales donantes deben ser valorados inicialmente en la consulta de trasplante abdominal perteneciente al servicio de Cirugía General del Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia, posteriormente una vez que se cuente con todas las evaluaciones correspondientes, cada caso será discutido por el comité de trasplante local, el cual esta compuesto por un equipo multidisciplinario de profesionales en salud y trabajo social, con el objetivo de tomar decisiones conjuntas y valorar cada caso de forma integral. ⁽⁴⁾

Receptores

Los candidatos a trasplante hepático con donante vivo deben ser también candidatos a trasplante hepático con donante cadavérico, siguiendo la “Norma Nacional de Distribución y Asignación Hepática Proveniente de Donante Cadavérico” actualizada por decreto ejecutivo 41555-S en 2018, así como la ley 9222 “Ley de Donación y Trasplante de Organos y Tejidos Humanos” y el Reglamento a la “Ley de Donación y Trasplante de Organos y Tejidos Humanos” por decreto N 39895-S y en concordancia con cualquier otra normativa vigente a nivel nacional. ^(6,7,8) Por lo tanto los posibles receptores hepáticos deben ser inscritos en la lista nacional de trasplante, a través del sistema Nacional de Donación de Costa Rica (SINADOC) cumpliendo con los procesos de verificación establecidos por esta. ^(6,7,8)

Las indicaciones medicas, las características, categorías clínicas y el sistema de estadiaje clínico de trasplante hepático serán las mismas, independientemente de la condición del donante, ya sea este vivo o cadavérico, establecidas en la "Norma Nacional de Distribución y Asignación Hepática Proveniente de Donante Cadavérico". Por lo tanto todos los posibles receptores de trasplante hepático deben ser analizados para el correcto diagnostico y estadiaje clínico de la patología hepática, además de comorbilidades asociadas y potenciales contraindicaciones o dificultades técnicas del procedimiento. Se deben llevar a cabo los estudios de imágenes, laboratorios y valoraciones por servicios de apoyo descritas en la tabla 1, así como cualquier solicitud adicional que considere pertinente el equipo de trasplante local. (3,4,9)

Tabla 1. Estudios previos a trasplante hepático en receptores

RECEPTOR			
Pruebas de Laboratorio	ABO/Rh, tiempos de coagulación, hemograma, leucograma, dímero D, BNP, bioquímica, electrolitos, perfil lipídico, amonio, pruebas de función renal, gases arteriales, glucosa, hemoglobina glicosilada, marcadores tumorales, pruebas de función hepática, proteínas, albúmina, PCR, procalcitonina, examen general de orina, Gonadotropina Coriónica Humana	Serologías VHB, VHC, CMV, EVB, HIV, VDRL	Urocultivo, hemocultivo, cultivo de esputo, coprocultivo
Estudios de Imágenes	Radiografía simple PA tórax, Radiografía simple mastoides, Radiografía simple senos paranasales Ultrasonido doppler hepático y mesentérico T.A.C dinámico de hígado, T.A.C tórax con contraste, T.A.C arterias coronarias Angiografía por Resonancia Magnética cerebral	Pruebas de función pulmonar, electrocardiograma, ecocardiograma, esofagogastroduodenoscopia, sigmoidoscopia	Tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT por sus siglas en ingles) Tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en ingles)/TAC fusión de todo el cuerpo Gammagrafía ósea corporal total
	Cirugía Trasplante Radiología intervencionista	Psicología/Psiquiatría Trabajo social Nutrición	Odontología Ginecología

Existen criterios de seguridad del receptor hepático basados en evidencia científica que regulan el volumen hepático mínimo que se requiere para evitar posibles complicaciones y lograr un adecuado resultado tanto del receptor como del donante. Resulta imprescindible conocer el volumen

hepático de los posibles injertos (VI), el cual se obtiene mediante volumetría por imágenes radiológicas, y el volumen hepático estándar para el receptor (VHE). Este último es un parámetro introducido con el advenimiento del trasplante hepático con donante vivo, dado que el volumen hepático real de los pacientes hepatópatas previo al trasplante se ve afectado por su patología de fondo, este no es útil para predecir los requerimientos del paciente. Por lo que se han ideado diferentes formulas que corrigen el volumen hepático del receptor basado en parámetros antropométricos y vaticinar así el volumen que requerirá. En otras palabras se utiliza como referencia para realizar un correcto pareo entre el volumen hepático requerido tanto por del receptor como por el donante. (1,10)

Existen múltiples formulas para predecir el volumen hepático estándar de los posibles receptores hepáticos, el porcentaje de error entre estas varia entre 4-5% por lo que la mayoría se pueden utilizar de forma segura. A continuación se presentan dos formulas ampliamente utilizadas para medir dicho volumen, como referencia para ser utilizadas en nuestra población.

(10)

Tabla 2. Volumen hepático estándar

$$\text{VHE (ml)} = -456.3 + 969.8 \times \text{area de superficie corporal}^a$$

$$\text{VHE (ml)} = 908.204 \times \text{area de superficie corporal}^b - 464.728$$

$$\text{VHE (ml)} = 893.485 \times \text{area de superficie corporal}^b - 439.169$$

$$^a \text{Area de superficie corporal (m}^2\text{)} = 0.007184 \times \text{talla (cm)}^{0.725} \times \text{peso (kg)}^{0.425}$$

$$^b \text{Area de superficie corporal (m}^2\text{)} = (\text{peso (kg)/talla (cm)/3600})^{1/2}$$

A la fecha no existe un consenso sobre el volumen mínimo requerido, sin embargo se encuentra ampliamente aceptado un VI/VHE 40 o 50%.

Siendo hígado el 2% del peso corporal total de un individuo, dicho valor (40 a 50% VI/VHE) debe corresponder a 0,8 a 1% del peso corporal total, lo que lleva al concepto de que la relación del peso del injerto/peso del receptor (PI/PR) debe ser de 0,8 - 1%. El peso del injerto se obtiene de igual manera que el volumen, por estudios de imágenes radiológicas, idealmente Tomografía Axial Computarizada (T.A.C). Es importante mencionar que la relación entre el peso y el volumen esta dado por la densidad, la cual puede verse afectada directamente por el grado de estenosis hepática. (1,2,10,11,12,13)

Esto limita por ejemplo la utilización de injertos izquierdos dado que el lóbulo hepático izquierdo de un adulto promedio de 80 kg, tiene un peso de únicamente 450 gramos por los que estos injertos podrían ser utilizados únicamente en adultos de bajo peso. (2,14)

Criterios para la selección del injerto según la calidad de este y la condición del receptor: (1)

- Volumen del injerto:
 - PI/PR mayor de 1%
 - PI/PR mayor de 0,8 % con donante menor de 35 años.
 - PI/PR mayor de 0,7% con donante menor de 35 años, receptor índice MELD menor de 20.
- Obtener un adecuada drenaje venoso sin congestión hepática se considera más importante que el tamaño del injerto en sí.
- Se debe asegurar un adecuado flujo portal para asegurar la regeneración del injerto.
- No datos de esteatosis o mínima.

Los pacientes hepatópatas que se encuentren a la espera de trasplante hepático con donante vivo deben de ser llevados a sala de operaciones en la mejor condición posible, siempre que su condición lo permita. Controlar las comorbilidades presentes, estabilizar la enfermedad de fondo y evitar la progresión como es el caso de los antivirales de ultima generación en hepatitis B y C, . Nuestro centro medico debe contar para lo anterior con terapias puente al trasplante hepático como las derivaciones intrahepáticas transyugulares porto sistemas (TIPS por sus siglas en ingles), radiofrecuencia percutánea y quimioembolización transarterial para lesiones hepáticas. ^(1,9)

El estado nutricional de los posibles receptores hepáticos es por lo general deficiente, cerca del 70% de los cirróticos en estadio terminal presentan caquexia. La malnutrición y sarcopenia en el paciente hepatópata, así como la obesidad en los pacientes con falla hepática aguda están asociadas con aumento en la tasa de morbilidad y mortalidad en pacientes sometidos a trasplante hepático. Es necesario realizar intervenciones nutricionales a tiempo para tratar la malnutrición y mejorar el déficit proteico previo al trasplante. ^(2,15)

Todos los pacientes candidatos a trasplante deben valorarse en conjunto con el servicio de nutrición y soporte nutricional del centro de salud, se debe iniciar la administración temprana y ambulatoria de suplementos nutricionales ajustados a la patología de fondo, idealmente oral y/o enteral y parenteral cuando se requiera, adema del uso de probióticos, simbióticos y suplementos de micronutrientes. ⁽¹⁵⁾

La evaluación y seguimiento del contorno psicosocial y de psiquiatría, del paciente candidato a trasplante hepático es mandatoria. Así como una adecuada comprensión del procedimiento, el riesgo y potenciales complicaciones de la intervención, la terapia posterior y el seguimiento post operatorio. El paciente debe estar de acuerdo con lo anterior, además de asumir la responsabilidad y el compromiso de cumplir con las indicaciones medicas y sociales que conlleva el trasplante. Lo que debe hacerse constan en el consentimiento informado. (2, 4)

Donantes

La donación hepática a nivel nacional se encuentra regulada y debe acatar lo establecido mediante la ley 9222 "Ley de Donación y Trasplante de Organos y Tejidos Humanos" y el Reglamento a la "Ley de Donación y Trasplante de Organos y Tejidos Humanos" por decreto N 39895-S así como cualquier otra normativa vigente a nivel nacional. (6,7,8)

La seguridad del donante es una prioridad, por lo que el estudio de los potenciales donantes debe ser un análisis riguroso que permita minimizar el riesgo de aquellos que sean candidatos favorables a donación, determinar la anatomía e identificar variantes principalmente del árbol biliar y la vascularidad hepática ya que los principales riesgos transoperatorios se encuentran asociados a estas estructuras. Se debe contar con estudios de imágenes de alta calidad, con reconstrucciones anatómicas y volumetría hepática además de la disponibilidad de radiólogos entrenados y con experiencia en anatomía y patología hepatobiliar y trasplante hepático. (16, 17)

Los criterios de selección y evaluación son los mismos para todos los donantes y consisten básicamente de tres fases iniciales de valoraciones medicas además de la evaluación psico social. (18, 19)

En la fase uno se realizan estudios para descartar disfunción hepática y detectar comorbilidades, se llevan a cabo estudios serológicos y exámenes clínicos. Se excluyen todos aquellos pacientes con comorbilidades significativas, pacientes con Diabetes Mellitus o Hipertensión Arterial con adecuado control y sin daño a órgano blanco pueden ser candidatos a donación. (4)

Fase dos consiste en evaluar el volumen hepático así cómo la anatomía hepática, y descartar otras patologías abdominales mediante estudios de imágenes y reconstrucciones de la anatomía hepática. Se requiere de T.A.C trifásico de hígado con reconstrucciones de volumetría hepática, ultrasonido Doppler abdominal, Resonancia Magnética (RNM) y colangiopacreatografía. (19,20)

Fase tres determina patología hepática, grado de esteatosis y reserva funcional mediante biopsia hepática y la determinación con verde indocianina. (18, 19, 20)

Tabla 3. Estudios previos a trasplante hepático en receptores

DONADOR			
Pruebas de Laboratorio	ABO/Rh, hemograma, leucograma, Tiempos de coagulación, Bioquímica, electrolitos, perfil lipídico, pruebas de función renal, glucosa, pruebas de función hepática, proteínas, albúmina, Examen general de orina, Gonadotropina coriónica humana	Serologías VHB, VHC, CMV, EVB, HIV VDRL	Verde indocianina
Estudios de Imágenes	Radiografía simple PA torax y abdomen de pie y supino, Ultrasonido con biopsia hepática en caso necesario. TAC dinámico de hígado y/o Resonancia magnetica con volumetría hepática. Mayores de 35 años: TAC arterias coronarias	Electrocardiograma Mayores de 35 años: Pruebas de función pulmonar, Ecocardiograma.	Mayores de 35 años: Tomografía computarizada de emisión- mono fotonica (SPECT por sus siglas en ingles)
Valoraciones	Cirugía Trasplante	Psicología Trabajo social Nutrición	

Criterios para realizar biopsia guiada por ultrasonido pre quirúrgica: ⁽¹⁾

- IMC mayor de 25
- Estudios de imagen (T.A.C o R.M) sugestivos de esteatosis hepática.
- Elevación de transaminasas (ALT/AST) mayor de 30 UI/L
- Tasa de retención de verde indocianina a los 15 min mayor de 20%
- Pacientes mayores de 35 años
- VHR se considera marginal aun con pruebas de función hepática normales.

La morbilidad y mortalidad han mejorado con la creciente experiencia en los últimos años, con porcentajes de morbilidad 24 % y mortalidad de 0,2%. Siendo los factores más importantes el volumen hepático remanente (VHR) expresado en porcentaje del volumen hepático total, el porcentaje de esteatosis, y la edad del paciente. Se ha establecido como limite de edad hasta los 55 años debido a la reducción en la capacidad de regeneración hepática y el aumento en el riesgo de complicaciones medicas en pacientes mayores. ^(1,17,21,22)

El lóbulo derecho se considera el injerto mas adecuado en cuanto a la seguridad del receptor, sin embargo desde el punto de vista del donante se asocia a mayor numero de complicaciones que la hepatectomía izquierda, principalmente asociadas al árbol biliar. Reportes de 6-9% de los donantes presentaron complicaciones biliares ^(16,17)

El volumen hepático remanente (VHR) debe ser individualizado según la edad y el grado de esteatosis hepática. El remanente hepático debe ser completamente funcional, sin congestión venosa, con el objetivo de evitar insuficiencia hepática secundario a un volumen hepático insuficiente, lo cual corresponde a la principal causa de muerte o necesidad de trasplante hepático en donadores. Se consideran los siguientes criterios para donación hepática: ⁽¹⁾

Donación de lóbulo hepático derecho:

- Pacientes de 35 años o menores sin cambios grasos hepáticos: 30% VHR
- Pacientes de 35 años o menores con 15% o menos de cambios grasos hepáticos: 30% a 35% VHR
- Pacientes de 35 años o menores con 30% o menos de cambios grasos hepáticos: 35% o mas VHR
- Pacientes entre 35 años y 55 años con 15% o mas de cambios grasos hepáticos: VHR mayor a 35%

Criterios de exclusión absolutos para donación de lóbulo hepático derecho: ⁽¹⁾

- VHR menor de 30%

- Evidencia de macro esteatosis mayor del 30% en la biopsia hepática pre operatoria.
- IMC mayor a 30 kg/m² en pacientes mayores de 30 años

Donación de segmento posterior derecho: ⁽¹⁸⁾

- Paciente entre los 20 y los 60 años y cambios grasos hepáticos hasta 50%
- Volumen del segmento posterior derecho mayor por 100 ml que la suma del lóbulo caudado y el lóbulo hepático izquierdo
- Presencia de rama portal derecha posterior con adecuada separación.

Donación de lóbulo hepático izquierdo con o sin lóbulo caudado: ⁽¹⁸⁾

- Paciente entre los 20 y los 60 años de edad con cambios grasos hepáticos hasta 50%
- VRH libre de congestión mayor o igual al 30%.

Donación segmento lateral izquierdo: ⁽¹⁸⁾

- Paciente entre los 20 y los 60 años y cambios grasos hepáticos hasta 50%

Por lo general los pacientes donadores hepáticos no requieren de intervención nutricional previo a la cirugía.

Se debe llevar a cabo una evaluación y seguimiento del contorno psicosocial del paciente donador hepático, además de valoración por el servicio de psiquiatría. (BTS) El paciente debe comprender y aceptar el procedimiento de manera voluntaria, los riesgos y potenciales

complicaciones de la intervención, la terapia y el seguimiento post operatorio, además debe estar de acuerdo en asumir la responsabilidad y el compromiso de cumplir con las indicaciones medicas y sociales que conllevaba donación. Lo que debe hacerse constan en el consentimiento informado. (2,4)

Injertos duales

Tomando en cuenta los factores mencionados anteriormente para la selección de donantes e injertos adecuados, hasta el 60 - 70 % de los pacientes estudiados para donación no son adecuados para la donación del lóbulo hepático derecho debido a edad avanzada, esteatosis hepática, lóbulos hepáticos derechos de pequeño tamaño y potencial síndrome de injerto pequeño para el tamaño. Algunos centros han recurrido a la realización de trasplantes utilizando ya sea lóbulos hepáticos derecho e izquierdo o dos lóbulos izquierdos de donantes diferente, como una opción valida para asegurar la donación segura y con resultados exitosos lo que ha aumentado el volumen de trasplantes con donante vivo hasta en 13,5% (1,17,23)

Se conoce como trasplante hepático dual la técnica que utiliza dos injertos hepáticos de donantes diferentes para un mismo receptor, con el objetivo de alcanzar las demandas metabólicas de este, manteniendo la seguridad de los donantes. La técnica fue descrita por primera vez en el año 2000 en *Asan Medical Center* en Corea del Sur utilizando dos lóbulos hepáticos izquierdos, pero se puede realizar con el lóbulo derecho de un donante y el izquierdo de un segundo donante. Se puede llevar a cabo

utilizando dos injertos provenientes de donantes vivos o utilizando tanto donantes vivos como cadavéricos. (1,20,24)

Esta indicado cuando el trasplante con donante único no es aceptable debido a discordancia de tamaño entre el receptor y el injerto, el hígado remanente del donante es insuficiente, existe alteración anatómica importante en el donante. (1,20,24)

Los criterios de selección de pacientes deben ser los mismos utilizados para trasplante con donante vivo con injerto derecho. Manteniendo un VHR para el donante de al menos 30 a 40%, PI/PR mayor de 0,8% o HI/VHE 40 a 50% (20,)

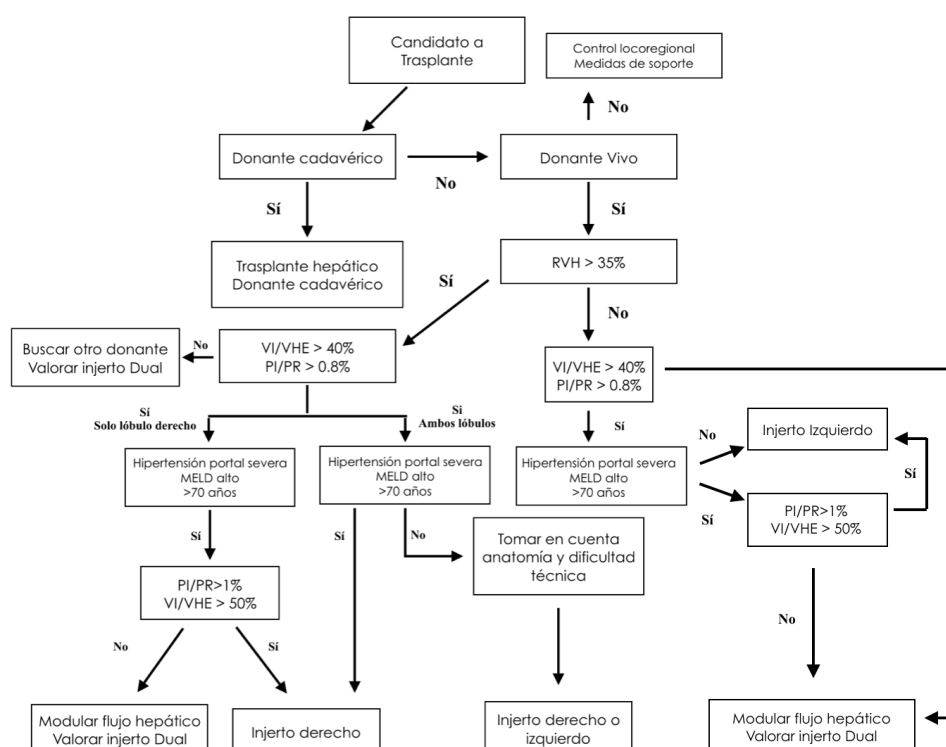


Figura 1. Algoritmo de manejo potenciales donantes

Se utiliza de manera preferente siempre que sea factible, dos lóbulos hepáticos izquierdos, con el objetivo de mantener la seguridad del donante, además la prevalencia y la severidad de las complicaciones en el receptor es mayor cuando se utilizan injertos derecho e izquierdo. (25,26,27)

Incompatibilidad ABO

Anteriormente considerado un requisito indispensable para llevar a cabo el procedimiento, actualmente varios centros han incursionado en la utilización de injertos incompatibles ABO (ABOi), haciendo uso de protocolos institucionales individualizados basados en regímenes de desensibilización de células B que abarcan el uso de plasmaferesis o reemplazo total de plasma pre operatoria para disminuir los títulos de anticuerpos reformados, Rituximab, triple terapia inmunosupresora con o sin esplenectomía. (1,28)

Debido a las potenciales complicaciones como fallo temprano del injerto, rechazo mediado por anticuerpos, rechazo celular agudo, estenosis biliar intra hepática difusa, y aquellos asociados a hospitalización prolongada debido a la desensibilización pre quirúrgica, es aun tema de debate dentro de la comunidad de trasplante, sin embargo es claro que la incompatibilidad ABO no representa una contraindicación para el procedimiento, por el contrario es una forma de aumentar el numero de órganos disponibles en poblaciones donde la tasa de donación es baja. Su utilización depende de las necesidades de la población y la disponibilidad de equipo e insumos del centro de trasplante. (1,28,29)

En cuanto a factores de riesgo para el receptor no existe diferencia estadísticamente significativa en lo respecta a infecciones bacterianas o fúngicas en comparación con trasplantes ABO compatibles, por el contrario la infección por citomegalovirus es mas elevada en pacientes con trasplante ABO incompatible. En cuanto a complicaciones vasculares se ha demostrado que no hay diferencias significativas entre ambos grupos, mientras que para complicaciones biliares se encontró mayor incidencia de estenosis biliar en los pacientes ABOi. ⁽²⁸⁾

La estancia hospitalaria es mayor en los casos ABO incompatible, y los resultados post operatorios a largo plazo demuestran que la supervivencia a 1, 3 y 5 años no presenta diferencias significativas entre ambos grupos , así como la supervivencia del injerto a 1 y 3 años. Sin embargo el rechazo mediado por anticuerpos es significativamente mayor en el grupo ABO incompatible. ⁽²⁸⁾

A pesar de que no existe un protocolo estandarizado de desensibilización, la terapia con anticuerpo monoclonal anti CD 20 Rituximab ha demostrado mejorar los resultados de manera significativa. Desde la introducción del Rituximab la incidencia de rechazo mediado por anticuerpos ha disminuido de 23,5 % a 6,2%. Debido a que el Rituximab suprime todos los estadios de diferenciación de los linfocitos B, el efecto es rápido, en un lapso de 48-72 horas y se mantiene por varios meses por lo que una dosis única de medicamento es suficiente par mantener la supresión de células B en sangre periférica y dosis repetidas por el contrario se han asociado a mayor riesgo de complicaciones infecciosas. No existe consenso en cuanto al tiempo ideal de administración, sin embargo se

sugiere administrarlo al menos 7 días previos al procedimiento e idealmente 3 semanas antes. (28,30, 31,32,33)

El remplazo total de plasma o plasmaferesis se utiliza para disminuir los títulos pre formados de anticuerpos ABO iso aglutinina, aunque algunos estudios sugieren que los niveles pre trasplante de anticuerpos ABO no influyen en la frecuencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos, no existe evidencia suficiente para prescindir de su utilización, y en general se considera que entre mas altos sean los títulos, mas riesgo existe de rechazo mediado por anticuerpos. (31,33)

El uso de Inmuno globulina intravenosa no se encuentra estandarizado, pocos centros la utilizan de forma rutinaria como parte del protocolo de desensibilización, las pautas de administración varían entre los diferentes grupos sin suficiente evidencia científica para justificar su utilización rutinaria. (31,33)

El mecanismo de acción es complejo y no se encuentra del todo claro, sin embargo se ha atribuido al bloqueo de los receptores Fc en linfocitos mononucleares, la neutralización directa de alo anticuerpos, la inhibición en la expresión de CD 19 en linfocitos B activos y la inhibición en el complemento y las células T alo reactivas. Algunos centros han realizado estudios pequeños en los que se aplica inmunoglobulina intravenosa sin realizar reemplazo de plasma o plasmaféresis, obteniendo resultados positivos sin embargo se requiere de mayor evidencia para validar dicha técnica. Debido a la falta de evidencia científica no se justifica su aplicación rutinaria en los protocolos de desensibilizaron, sin embargo se debe considerar su utilización en caso necesario como terapia co

adyuvante o de rescate en pacientes que puedan beneficiarse de su efecto sobre la reacción humoral. (28, 31,33, 34,35,36)

Algunas otras terapias se han propuesto para disminuir los títulos de anticuerpos iso aglutinina, y con esto la incidencia de rechazo mediado por anticuerpos. El inductor selectivo de apoptosis de células plasmáticas Bortezomib, que disminuye la producción de anticuerpos directamente por las células plasmáticas por lo que se podría usar en conjunto con Rituximab para la prevención y el tratamiento de este tipo de rechazo. La evidencia aun es escasa por lo que se requieren mas estudios para determinar la seguridad y efectividad de dicha terapia. (31,33)

El tiempo de aplicación previo al trasplante de Rituximab a limitado la utilización de la terapia en casos de falla hepática aguda. Este tiempo ha sido determinado principalmente por el intervalo de tiempo fijado entre la aplicación de la terapia y el recambio plasmático. Algunos investigadores sugieren que acortar dicho lapso de tiempo podría ocasionar que esta terapia elimine el Rituximab del plasma, ya que el remplazo total de plasma involucra una filtración no selectiva y las moléculas de anticuerpo son lo suficientemente pequeños para pasar a través de los poros de la membrana. Sin embargo, no esta claro el impacto de esto sobre el efecto terapéutico del anticuerpo monoclonal, ni cuánto seria el mínimo de tiempo requerido entre las terapias para minimizar este efecto. Algunos otros estudios ademas sugieren que el momento en que se administre Rituximab no esta asociado con la incidencia de rechazo mediado por anticuerpos y consideran de forma cautelosa utilizar ambas terapias con intervalos de tiempo cortos en casos de falla hepática aguda que requieran trasplante de emergencia. (31,33, 37,38)

En base a la evidencia científica en trasplantes con donante vivo ABO incompatibles se presenta una propuesta de esquema de tratamiento para llevar a cabo la desensibilización de pacientes, como una posible guía de tratamiento, sujeta modificaciones posteriores según la evidencia científica.

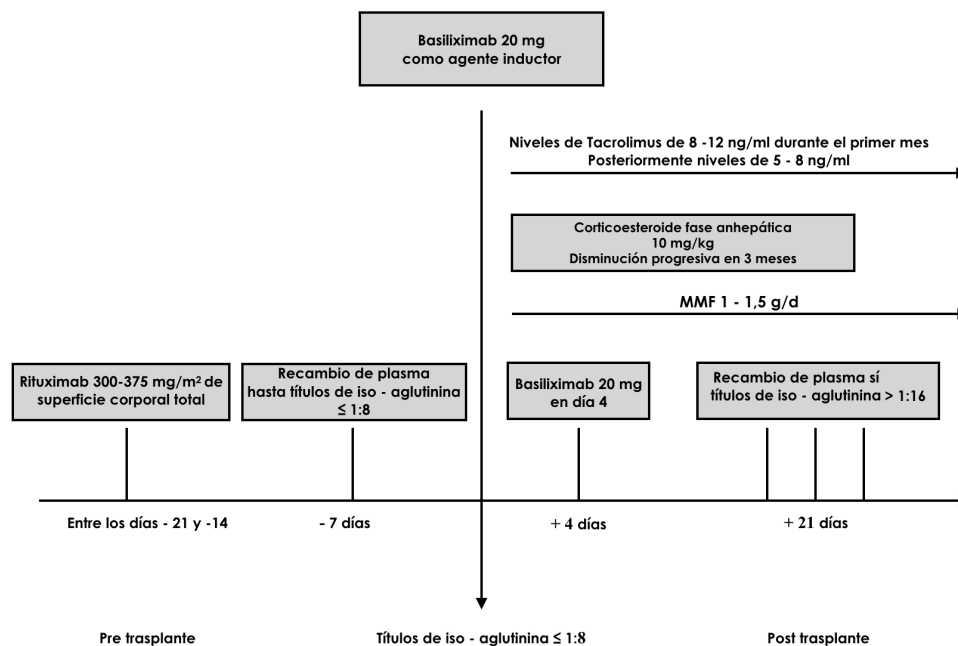


Figura 2. Manejo trasplantes ABOi

La práctica rutinaria de esplenectomía se sustentaba en que el bazo es uno de los principales órganos que contienen células B productoras de anticuerpos, y que los linfocitos pueden sobrevivir al tratamiento dentro de este órgano. Se asocia a mayor riesgo de complicaciones infecciosas sin lograr demostrar de manera significativa disminución en la incidencia de rechazo mediado por anticuerpos por lo que ha sido suplantada por la terapia con Rituximab en la mayoría de los centros. Por lo que se debe

valorar la necesidad de esplenectomía, así como sus riesgos y beneficios de forma individual. (1,29, 31,33)

En pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma y cirrosis varios estudios sugieren que la terapia de desensibilización y la inmunoterapia potente que se utiliza en trasplantes hepáticos ABO incompatibles no aumenta el riesgo de recurrencia ni afecta la supervivencia a largo plazo de forma significativa, sin embargo hacen falta más y mejores estudios en este tema. (29,32,33, 37,38)

En centros de alto volumen han limitado la incompatibilidad ABO a casos con MELD menor de 30 y/o casos que no se consideren emergencias, y siempre que no se cuente con un donante adecuado ABO compatible. Sin embargo estos criterios deben ser evaluados según el centro del trasplante y las condiciones locales. En nuestro medio no se descarta la posibilidad de llevar a cabo el procedimiento según sea necesario, debido a la baja disponibilidad de órganos provenientes de donantes cadavéricos, en muchos casos optar por la incompatibilidad ABO es la única opción para nuestros pacientes, por lo que cada caso debe ser evaluado por el comité de trasplante local. (1, 31,33, 39)

En cuanto a trasplantes duales con incompatibilidad ABO, existen pocos estudios con bajo número de pacientes debido a lo inusual de la técnica, sin embargo los resultados sugieren tasas de supervivencia comparables con los trasplantes duales ABO compatibles, así como morbilidad similar a los casos de injerto único incompatible ABO. Los criterios de selección de esta técnica y los injertos a utilizar deben ser los mismos que aquellos utilizados para los trasplantes duales del mismo grupo sanguíneo, se puede

llevar a cabo utilizando ambos injertos incompatibles o solamente uno de los dos injertos incompatible. Los potenciales casos deben ser evaluados de forma individualizada por el comité local del trasplante. ⁽³⁹⁾

En los casos de injertos duales se utiliza el mismo protocolo de desensibilizaron sin embargo se administra Prostaglandina E1 posterior a la reperfusión y se mantiene la terapia por un largo de tres semanas, se sugiere además agregar 100 mg al día de aspirina por los primeros 3 meses post trasplante. ⁽³⁹⁾

Emergencias:

Pacientes en estatus 1A según los criterios establecidos en la "Norma Nacional de Distribución y Asignación Hepática Proveniente de Donante Cadavérico". Los donantes deben ser evaluados de forma rápida por lo que es indispensable contar con la disponibilidad 24 horas de cirujanos de trasplante, laboratorio, radiología, endoscopía, valoración psico social. ^(5,40,41)

Se seleccionan los donantes en base a los estudios realizados, utilizando los injertos ABO compatibles como primera posibilidad. Con el objetivo de lograr resultados similares al trasplante con donante cadavérico, se han ajustado los criterios a VI/VHE 50% o PI/PR 1, idealmente el donante debe ser joven sin datos de esteatosis. Siempre que sea posible se debe optar por hepatectomías derechas modificadas o extendidas. ⁽¹⁾

Se deben minimizar las complicaciones transoperatorias, evitar el sangrado, las fugas o estenosis biliares y posteriores complicaciones

sépticas. Se debe asegurar una adecuada perfusión del injerto evitando la congestión, mediante la anastomosis de las venas supra hepáticas que permita un flujo de salida hepático apropiado y evitar el robo de flujo portal. ⁽¹⁾

Si bien es cierto se ha reportado que la mortalidad en estos casos es hasta tres veces mas alta que en caso de trasplante con donante cadavérico en nuestro medio en donde los injertos provenientes de donante cadavérico son escasos, en muchos de los casos la única posibilidad de tratamiento con la que cuentan estos pacientes es el trasplante con injertos parciales, por lo que la decisión de llevar a cabo el procedimiento debe ser individualizada y valorada por el comité de trasplante local. ^(40,41,43)

Capítulo 2

Procedimiento

El momento de realizar el procedimiento debe ser una decisión del equipo de trasplante, según el estado clínico de los pacientes y posterior a un intervalo de tiempo adecuado para que las intervenciones realizadas pre trasplante hayan surtido efecto. El tipo de internamiento debe ser decisión del equipo de trasplante, dependiendo de la condición de los pacientes, tanto para el donante como para el receptor. Cuando la condición clínica de los pacientes lo permita pueden ingresar al centro de salud el día de la cirugía. En estos casos la solicitud de reservas de hemoderivados debe realizarse 48 hrs previo al procedimiento, de forma ambulatoria. Los tratamientos farmacológicos de uso rutinario en sala de operaciones de trasplante hepático y cirugía hepática mayor (albúmina, antibióticos, ácido aminocaproico, entre otros) deben estar disponibles para poder llevar a cabo el procedimiento, por lo que deben ser solicitados a la farmacia por el cirujano o el anestesiólogo de trasplante hepático la mañana del procedimiento. ⁽⁴⁾

Se debe administrar hidratos de carbono previo a la cirugía por vía oral (Maltodextrina) según el protocolo institucional para pacientes con cirugía mayor abdominal. Se puede administrar una vez el paciente ingrese al salón de espera en los casos de cirugía ambulatoria. ^(15, 44)

El procedimiento consta de de dos o tres cirugías simultáneas, dependiendo del numero de donantes para un receptor, por lo que se debe contar salas de operaciones debidamente equipadas para cirugía hepática, equipo quirúrgico conformado por cirujanos de trasplante,

enfermeros instrumentistas entrenados en cirugía hepática y trasplante, así como anestesiólogos entrenados en anestesia de hígado y trasplante hepático.

Los requerimientos de hemo componentes dependen de múltiples factores, por lo que varía en cada caso, sin embargo se ha demostrado que no hay diferencia significativa en las necesidades de hemo derivados durante el transoperatorio de trasplantes hepático con donante cadavérico y trasplante hepático con donante vivo. Excepto en los casos en los que se utiliza circulación extra corpórea, debido al sangrado que se produce secundario a la heparinización. Dado lo anterior, se deben solicitar reservas de hemo componentes iguales a las ya establecidas y utilizadas en nuestro centro en trasplante hepático con donante cadavérico para el caso del receptor, sin embargo hay que tomar en cuenta que cada donador será sometido a cirugía mayor hepática con alto riesgo de sangrado por lo que debe solicitarse reserva de hemo derivados para cada caso independientemente del grupo sanguíneo. ⁽⁴²⁾

El equipo de anestesia debe estar conformado por anestesiólogos entrenados en cirugía de trasplante hepático con donante vivo. Requiere monitoreo tanto invasivo como no invasivo, medición de la presión venosa central, catéter a nivel en arteria pulmonar, catéter venoso central, línea arterial, catéter epidural, bloqueos de pared abdominal, ecografía transesofágica.

El análisis del estado de coagulación del paciente en el transoperatorio, por medio de tromboelastometría rotacional (ROTEM por sus siglas en inglés) se ha convertido en una herramienta necesaria para la

administración de hemoderivados dirigida a las necesidades reales del paciente. Las pruebas clásicas de coagulación no son suficientes en el contexto de estos pacientes, no aportan información sobre el mecanismo de estabilidad del coágulo, con falsos valores afectados por el uso de fármacos transoperatorios o condiciones de fondo del paciente además de no aportar una detección confiable de estados de hiperfibrinólisis. (4, 45, 46)

Existen cambios dramáticos en la coagulación del paciente hepatopata durante la cirugía, de causas multifactoriales por lo que el diagnóstico rápido es crítico para la corrección adecuada, evitar sangrados masivos, coagulopatía dilucional o trombosis, además de reducir el uso de hemo derivados. El uso de *ROTEM* permite la detección de hiperfibrinólisis, deficiencia de fibrinógeno, diferenciación entre trombocitopenia y desórdenes plasmáticos, detección del efecto entre heparinoides endógenos y exógenos, detección de la hemostasis aun en pacientes heparinizados, verificar el efecto de la temperatura sobre la coagulación. Por lo que aporta no solo información sobre el tiempo necesario para la coagulación sino también sobre la estabilidad mecánica y temporal del coágulo. Dado lo anterior es una herramienta necesario en el contexto de trasplante hepático por lo que debe estar disponible en nuestro centro de salud. (45,46)

Administración de profilaxis antibiótica previo a la incisión o en el lapso menor de una hora previo al inicio de la cirugía. En el receptor dependiendo del estado del paciente, en el caso de los receptores con MELD mayor de 20 se utiliza Vancomicina o Meropenem, mientras que en los casos con MELD menor de 20 se utiliza Piperacilina Tazobactam,

Cefotaxime o Ceftriaxona. En los donadores se utiliza la profilaxis antibiótica recomendada para cirugía mayor hepática. Trimetoprim Sulfametotaxole o ciprofloxacín (4, 9, 44.)

En los receptores se administra un bolo de 2-10 mg/kg de Metilprednisona para la inducción de la inmunosupresión durante o inmediatamente antes del procedimiento. (9, 41)

Profilaxis de trombosis venosa en miembros inferiores mediante compresión neumática, protección de puntos de presión, catéter urinario y calentador del paciente tanto en receptores como donantes. Los receptores requieren mantener una vía de alimentación en el post operatorio, idealmente utilizando el tracto gastrointestinal, por lo que en los casos que se prevé retraso en la alimentación vía oral se debe colocar sonda nasogastrica o nasoyeyunal, o valorar yeyunostomía de alimentación. (4, 9, 44)

Es imprescindible contar con ultrasonido hepático para uso trans operatorio, para la evaluación de las estructuras vasculares, además de equipo de disección de parénquima hepático ultrasónico y hemostasia tisular bipolar, recuperador celular ("Cell Saver"), set de instrumental quirúrgico hepático completo, y set de cirugía de banco de trasplante hepático, retractores tipo Thompson, microscopio quirúrgico y lupas oculares de microcirugía, set de microcirugía, set de instrumental vascular, set de Castroviejo. Circulación extra corpórea y terapia de remplazo renal para uso trans operatorio. (4, 9)

Ademas de agentes hemostáticos, hilos de sutura mono filamento no absorbibles y absorbibles 4-0 - 9-0 con una y dos agujas, equipo de grapeo vascular, *hem-o-lok*, bandas de hule para identificación de estructuras (*endoloops*), expansiones de volumen, *stent silastic*, drenajes cerrados de presión negativa tipo "Jackson Pratt", drenaje biliar. (4,9)

Si se tiene injerto con el volumen y la calidad adecuados, el factor siguiente de importancia es asegurar un adecuado drenaje venoso hepático por lo que la reconstrucción de las estructuras vasculares es de especial atención, además de modular el flujo portal, evitar el rechazo agudo e injertos adecuados. (1)

Aspectos técnicos

Hepatectomía laparoscopica

Existen varios centros a nivel mundial donde se llevan a cabo hepatectomías derechas e izquierdas laparoscópica en el contexto de trasplante con donante vivo, demostrando que en centros especializados es posible llevar a cabo este procedimiento de manera segura. Con respecto a la técnica empleada, no hay un procedimiento estándar utilizado y se puede llevar a cabo mediante laparoscopia únicamente, con asistencia manual, o de forma híbrida. (17)

Los beneficios de la técnica laparoscópica están asociados a la temprana recuperación del paciente, con mejoría del dolor con respecto a la técnica abierta, ademas de la ventaja cosmética y el menor riesgo de hernia incisional. (47,48)

Esta técnica es altamente demandante y es importante tomar en cuenta la curva de aprendizaje necesaria para realizar dicho procedimiento. Sin embargo en algunos centros que realizan hepatectomías laparoscópicas han demostrado que es un procedimiento seguro, incluso con menor morbilidad que en la técnica abierta sin comprometer la integridad del injerto, por lo que en nuestro medio se puede llevar a cabo siempre que la características del donante sean favorables y se cuenten las condiciones y el equipo necesario. (17,20,47,48)

Es imprescindible contar con ultrasonido hepático laparoscópico para localizar las ramas de la vena supra hepática media, así como un equipo de disección de parénquima hepático ultrasónico y hemostasia tisular bipolar, además de equipo básico de laparoscopia hepática, retractores articulados tipo *goldfinger*, equipo de grapeo laparoscópico vascular, *hem-o-lok*, *clamps* vasculares laparoscópicos. Varios estudios han demostrado que la colangiografía fluoroscópica con verde indocianina para la adecuada visualización de la vía biliar y del correcto plano de sección hepática aporta seguridad al procedimiento, se puede llevar a cabo de manera mas simple y conveniente, por lo que se prefiere sobre la colangiografía intra operatoria radiológica convencional. (47,48)

Reconstrucciones vasculares

Venas supra hepáticas

En cuanto a la técnica quirúrgica es de especial importancia tener en cuenta que la disección innecesaria del hilio así como el tamaño de los

“muñones” vasculares puede llevar a lesiones transoperatorias de estas estructuras y complicaciones como estenosis biliar por isquemia arterial, trombosis portal o de vena cava. Por lo que es preferible realizar reconstrucciones tipo ductoplastías o anastomosis para añadir longitud las estructuras vasculares del injerto. ⁽¹⁾

Es de suma importancia asegurar el drenaje venoso adecuado travez de las venas supra hepáticas, lo que se obtiene con el diseño y la reconstrucción de las venas supra hepáticas y la anastomosis vascular de los injertos. Tanto para injertos derechos como izquierdos crear un “ostium” amplio que asegure el drenaje es el elemento mas esencial para el éxito del implante. La formación de este “ostium” algunas veces requiere diseñar reconstrucciones tipo *patch plasty* no solo en el injerto sino también en el receptor. ⁽¹⁾

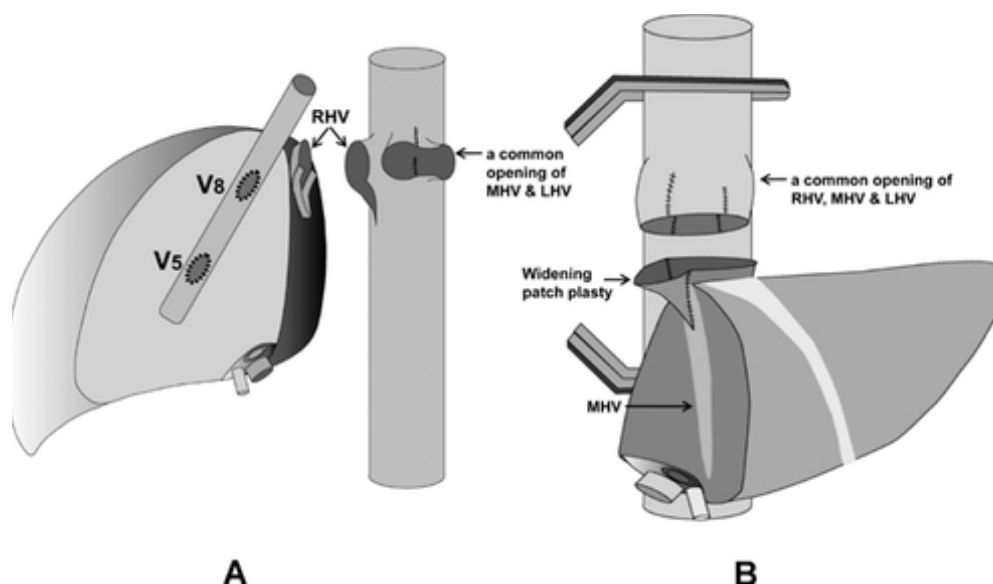


Figura 3. Anastomosis supra hepatica. ⁽¹⁾

En injertos derechos se puede llevar a cabo una hepatectomía derecha ampliada que incluya el tronco de la vena supra hepática media o una hepatectomía derecha modificada con reconstrucción de las venas tributarias del segmento anterior para evitar congestión (V5, V8). El drenaje a través de las venas supra hepáticas derechas cortas es igual de importante que el drenaje del segmento anterior y la vena supra hepática derecha para garantizar el adecuado drenaje del injerto. (1,49,50)

La vena supra hepática media es parte de drenaje venoso del hígado derecho en 85% de los casos. En algunos casos puede ser más grande que la vena supra hepática derecha (14%) o del mismo tamaño que esta (43%). La oclusión de esta puede llevar a lesión hepática por congestión, morbilidad y mortalidad del receptor. (51)

La técnica descrita requiere de la formación de un drenaje común para las venas del segmento anterior con la utilización de un injerto que se anastomosa a las venas supra hepáticas media e izquierda del receptor (las cuales se unen para formar una boca anastomotica única y amplia o directamente a la vena cava inferior. En caso de existir varias venas supra hepáticas cortas en el segmento posterior se prefiere la formación de un drenaje común. (1)

Con respecto a la hepatectomía derecha ampliada a pesar de poseer la vena supra hepática media y asegurar el adecuado drenaje venoso en el receptor, es de mayor riesgo para el paciente donador ya que el remanente hepático izquierdo (que no posee la vena supra hepática media) puede presentar lesiones por congestión del segmento medio en prácticamente todos los pacientes. En algunos casos se puede valorar

realizar una hepatectomía derecha ampliada si el remanente hepático izquierdo del donante es más del 30% del volumen hepático total. (1,52)

Se debe considerar hepatectomía media modificada con reconstrucción del drenaje hepático medio en los siguientes casos: (1)

- Índice MELD superior a 20
- PI/PR menor de 1 % (aun mayor, con venas hasta de 3 mm)
- Donador mayor de 50 años
- La vena suprahepática media es dominante sobre la vena suprahepática derecha en estudios de imágenes (T.A.C o R.M) pre quirúrgicos.
- Segmento anterior derecho es de mayor volumen que el segmento posterior.
- Diámetro de venas segmento anterior (V8 y V5) mayor de 5 mm.

Al clampearse la arteria hepática derecha durante 5 minutos se logra visualizar el segmento anterior derecho con pérdida de coloración, si el área no decolorada se estima en menos de 50% VI/VHE, se deben reconstruir las venas tributarias de la vena suprahepática media. (1)

Hasta en 24% de los pacientes se generan colaterales intra hepáticas entre la vena hepática media y la vena suprahepática derecha a tan solo una semana posterior al procedimiento, sin embargo aun en los casos en los que se produce dicho fenómeno estas colaterales son de pequeño calibre por lo que independientemente de su formación se produce congestión del segmento anterior derecho. Hasta 88% de los pacientes sin reconstrucción del drenaje hepático medio presentan congestión del segmento anterior derecho por lo que algunos centros abogan por realizar

reconstrucción del drenaje hepático de los segmentos V5 y V8 aun en casos en los que el PI/PR es mayor a 1. (1,53)

De manera similar aun cuando el diámetro de las venas tributarias del segmento anterior derecho sea menor de 5 mm (hasta 3 mm) con PI/PR menor de 1 se debe valorar la reconstrucción de las venas tributarias suprahepáticas medias para maximizar la función hepática. (1)

Se debe tomar en cuenta que el riesgo de estenosis o oclusión de la anastomosis entre las venas V5/V8 y el injerto vascular es mayor cuando el diámetro de las tributarias es menor de 5 mm o el calibre del injerto es menor de 10 mm. Para disminuir este riesgo durante la cirugía de banco se puede realizar una incisión lineal en el borde de las venas para ampliar su calibre, sin exceder el 30% del diámetro original de los vasos. Cuando las venas V5/V8 se encuentre adyacentes también es factible realizar una reconstrucción entre ellas para formar una sola boca anastomotica utilizando injertos de vena Safena Mayor o vasos criopreservados. (1)

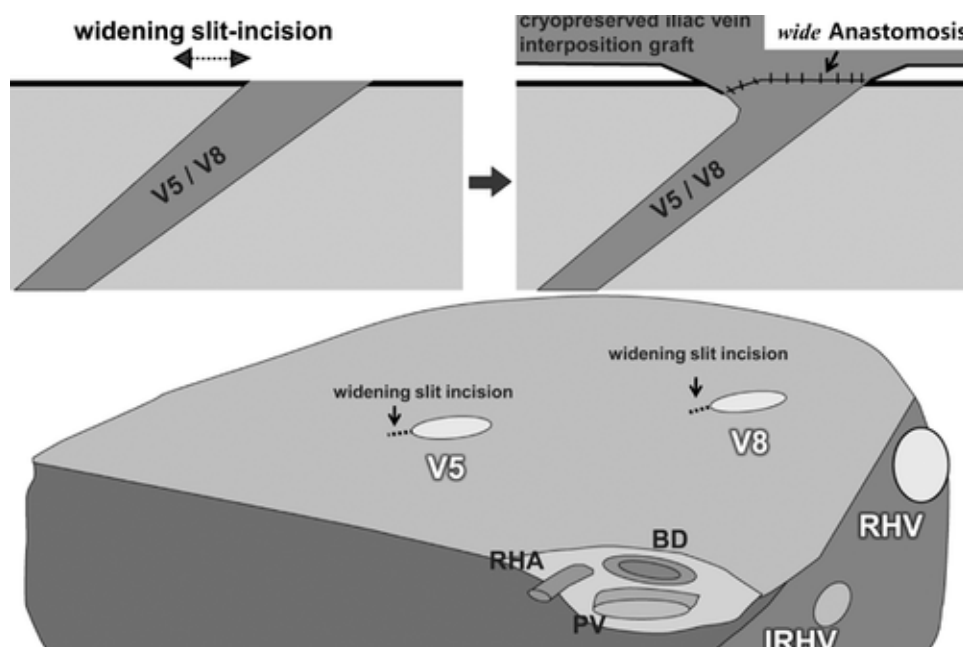


Figura 4. Drenaje venoso del segmento anterior derecho.(1)

Para realizar la reconstrucción vascular entre V5 y V8 con interposición de injerto vascular se pueden utilizar injertos de Vena Safena Mayor autógenos, injertos en Y de la bifurcación portal, vena Umbilical dilatada, vena suprahepática, injertos criopreservados de donantes cadavéricos como arteria Aorta, arterias Iílicas, e idealmente venas Iílicas (ya que su diámetro es por lo general mayor de 10 mm) con evidencia de permeabilidad temprana hasta en el 90% de los casos. ^(1,54)

Cuando no se cuenta con injertos homólogos se pueden utilizar injertos vasculares sintéticos como PTFE anillado con calibres de 10 - 12 mm, en combinación con injertos autógenos o criopreservados para formar un parche al rededor de V5/V8, en interposición entre el injerto sintético y V5/V8 con la finalidad de disminuir el riesgo de estenosis inducida por reacción a cuerpo extraño al PTFE y el riesgo de desgarro por tracción durante la sutura de las tributarias, además permite ampliar el diámetro de las anastomosis. ^(1,55)

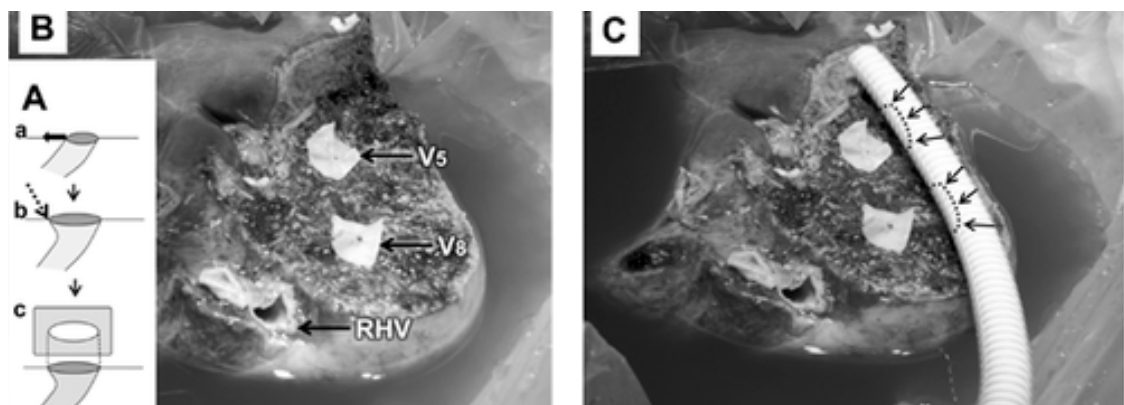


Figura 5. Drenaje venoso del segmento anterior derecho.
Anastomosis con injerto vascular. ⁽¹⁾

Cuando se realiza una hepatectomía derecha ampliada el beneficio se debe principalmente al drenaje venoso. ⁽¹⁾

Por lo general se realiza en pacientes con menor PI/PR e índice MELD elevados. Se pueden utilizar varias técnicas de reconstrucción venosa: ⁽¹⁾

- A. Venoplastia entre la vena suprahepática derecha y la suprahepática media del injerto formando una sola boca anastomótica. En el receptor se realiza una incisión triangular sobre la vena suprahepática derecha para ampliar su calibre, se realiza cierre con sutura de las venas suprahepáticas media e izquierda del receptor. La anastomosis entre las venas suprahepáticas del injerto y el receptor es una única, utilizando el drenaje común formado sobre el injerto y la vena suprahepática derecha ampliada del receptor. ⁽⁵⁶⁾
- B. Venoplastia entre la vena suprahepática derecha y la vena suprahepática media del injerto, formando una única boca anastomótica. Se utilizan injertos de Vena Safena Mayor (V.S.M) para la formación de un reservorio redundante, en forma de domo, el cual se sutura a la boca anastomotica previamente formada, con una plastia tipo *fence* desde el borde superior hasta el inferior sobre la circunferencia ventral. En el receptor se realiza una plastia entre las venas suprahepáticas formando una sola boca anastomotica, sobre la cual se coloca un injerto de V.S.M tipo *fence*, que abarca 3/4 partes de la circunferencia, dejando libre el borde derecho del vaso. La formación de un reservorio puede proteger la anastomosis de compresión o tracción y evitar oclusión del flujo. ^(57,58)

C. Anastomosis directa entre la vena suprahepática derecha del injerto y la vena suprahepática derecha del receptor. Se puede ampliar la circunferencia de la vena suprahepática derecha del injerto realizando una incisión lineal en el extremo caudal y sobre este colocar un injerto parcial tipo *fence*. Se amplía la vena suprahepática derecha del receptor hacia caudal con incisión lineal. Se realiza una venoplastia entre las venas suprahepáticas media e izquierda del receptor para formar un único orificio de salida, el cual se anastomosa con la vena suprahepática media del receptor por medio de un injerto de gran calibre en interposición. Esto protege la anastomosis de compresión secundaria a regeneración del injerto que puede ocasionar que se rote hacia ventral y hacia la izquierda dentro de la cavidad subfrenica derecha y distorsionar la anastomosis. (1,59)

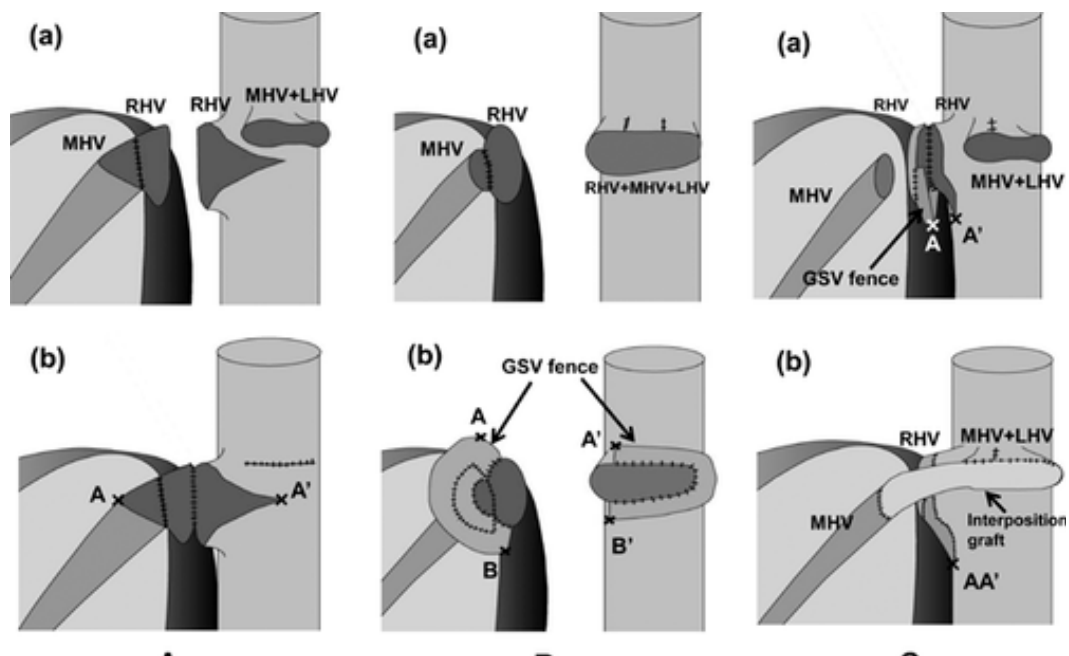


Figura 6. Anastomosis de veas suprahepática media. (1)

La regeneración hepática puede causar otros cambios conformaciones como estenosis y deformidad oblicua de la vena cava inferior o estenosis de la anastomosis de la vena suprahepática derecha que produce diferencias en la regeneración entre los segmentos anterior y posterior debido a la oclusión del drenaje del segmento anterior. La reconstrucción de las tributarias de la vena suprahepática media (siempre que este indicado), puede evitar estas diferencias en la regeneración de los segmentos anterior y posterior. ⁽¹⁾

La regeneración del injerto hepático derecho toma entre 2 y 3 semanas y puede generar compresión de la anastomosis venosa suprahepática derecha. Varios estudios han demostrado que la forma mas común de estenosis es en el extremo caudal de la anastomosis, el diámetro disminuye un promedio de 3,4 mm. Lo cual se puede explicar por la existencia de un ángulo agudo en el extremo caudal de la anastomosis. ^(1,60,61,62)

Al realizar una incisión lineal en el extremo caudal de la vena suprahepática derecha del injerto se puede evitar dicha estenosis. Se recomienda en casos en los que la longitud de la vena suprahepática derecha del injerto sea menor de 3 cm, posteriormente se realiza una plastía tipo *fence* con parche de V.S.M abarcando casi la mitad de la circunferencia venosa lo que extiende la longitud del ostium mas de 5 cm. (Figura 7) ⁽¹⁾

De igual forma se realiza una incisión lineal en el extremo caudal de la vena suprahepática derecha del receptor con plastía tipo *fence* de V.S.M o V.P en la cara ventral que permita la formación de un orificio mayor de 5 cm de longitud y la creación de un reservorio, esto puede contrarrestar los

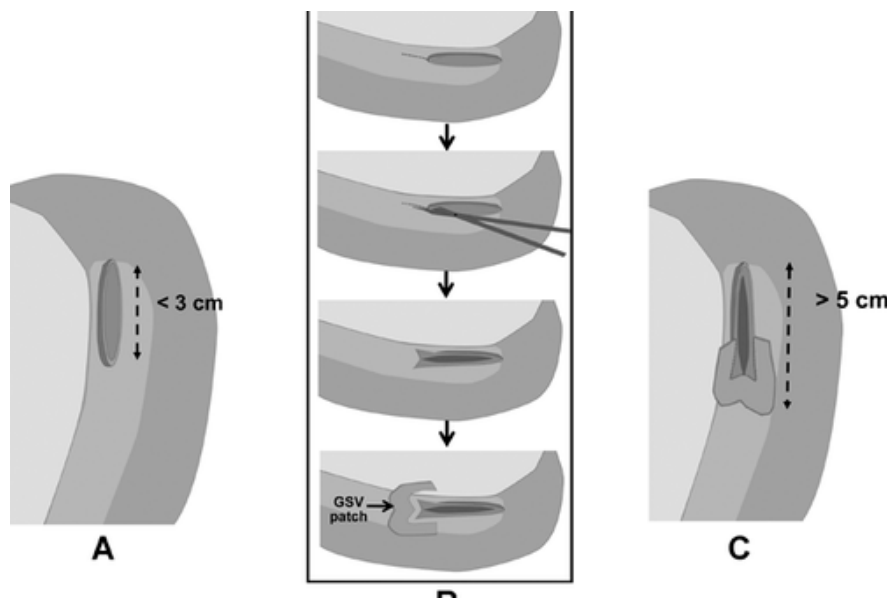


Figura 7. Plastia *fence* de vena suprahepática derecha. ⁽¹⁾

cambios a nivel de la vena cava inferior y evitar la estenosis consecuente. (Figura 8)⁽¹⁾

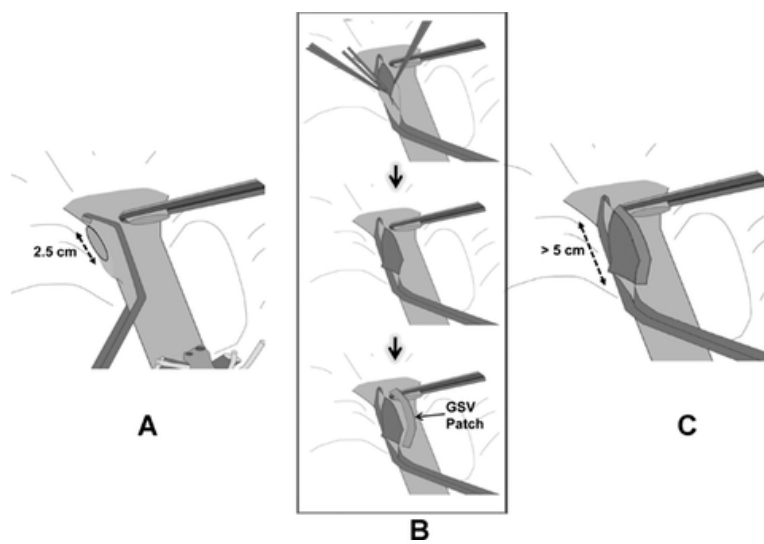


Figura 8. Plastia de vena suprahepática derecha con formación de reservorio. ⁽¹⁾

Las venas suprahepáticas derechas cortas (inferior y media) se encuentran presentes hasta en 42,7% de las hepatectomías derechas, cuando su diámetro es mayor de 5 mm se recomienda realizar revascularización, sin embargo las anastomosis separadas de estas venas son mas susceptibles a oclusión o torsión secundaria a la regeneración hepática, por lo que realizar una plastía para formar una sola boca anastomótica puede ser beneficioso en estos casos. La Universidad de Tokio desarrolla una técnica utilizando injerto de vena cava inferior criopreservado sobre el cual se suturan las venas hepáticas cortas, además de la vena suprahepática derecha formando un solo conducto que se anastomosa a la vena cava inferior del receptor. ⁽⁶²⁾

Otra opción es realizar la técnica descrita por el *Asan Medical Center* realizando una venoplastia entre las venas suprahepáticas derechas cortas mediante un parche de injerto de V.S.M rectangular formando un puente entre estas y posteriormente en caso necesario una plastía tipo *fence* circunferencial con V.S.M autógena. Posee la ventaja de no requerir injertos criopreservados, con bajo riesgo de estenosis y torsión de la a anastomosis. ^(59,64)

Reconstrucción arterial

La reconstrucción arterial es un paso fundamental del trasplante hepático con donante vivo, la técnicamente es altamente demandante debido a la utilización de injertos parciales con diámetros arteriales pequeños.

Tres factores importantes que influyen en la reconstrucción son adecuada selección de la arteria del receptor que se utilizara para la anastomosis,

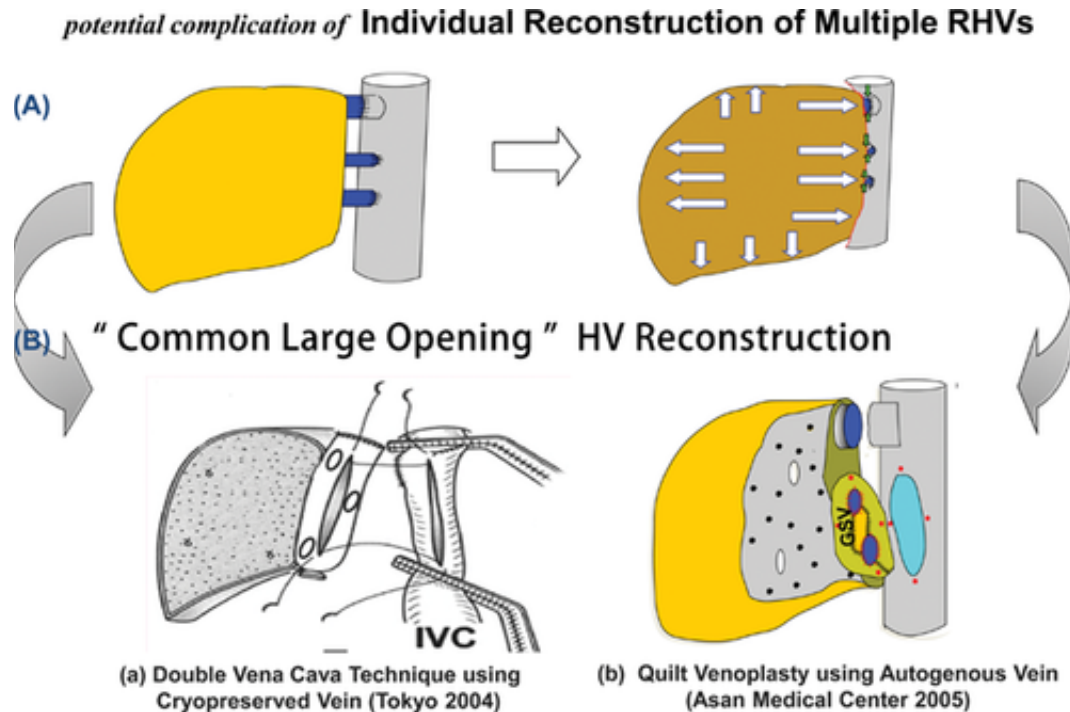


Figura 9. Reconstrucción de venas suprahepáticas derechas cortas. ⁽¹⁾

adecuada preservación y longitud de la arteria del injerto y la técnica a utilizar para realizar la reconstrucción. ⁽⁶⁵⁾

Las anomalías de flujo arterial pueden generar complicaciones fatales en el paciente, por lo que se debe asegurar un adecuado flujo arterial mediante el uso de técnicas de microcirugía. El uso de microscopio quirúrgico de alto poder ha demostrado ser superior a otras técnicas, con tasas de permeabilidad arterial altas así como disminución en el riesgo de trombosis arterial. La incidencia de trombosis de la arteria hepática previo a la era de la microcirugía se reporta entre 14-25% sin embargo con el advenimiento de las técnicas microscópicas la incidencia se ha reducido a 0 - 6%. ^(19,64,65)

El 40% de los lóbulos izquierdos y el 5% de los lóbulos derechos tienen arterias múltiples, y existen algunas controversias sobre realizar anastomosis múltiples, plásticas o cierres de muñón. Como regla general se prefiere realizar anastomosis múltiples siempre que sea posible en los injertos hepáticos derechos y de forma selectiva en los lóbulos izquierdos, debido a que identificar una arteria dominante en estos casos es difícil. Sin embargo técnicamente en algunos casos realizar dos o más anastomosis es difícil o imposible. ⁽⁶⁵⁾

En el receptor es importante preservar de forma adecuada las tres arterias hepáticas (derecha, izquierda y media con sus ramas secundarias). En los pacientes cirróticos crónicos la calidad de las arterias hepáticas puede verse afectada, principalmente en aquellos casos en los que se presenta trombosis portal o embolizaciones transarteriales debido a que presentan fibrosis y engrosamiento de la intima, lo que puede generar que esta se dañe fácilmente. Pacientes con aterosclerosis pueden presentar calcificaciones de la capa media arterial por lo que se debe cortar el vaso hasta conseguir un segmento sano para realizar la anastomosis. ⁽⁶⁵⁾

Se prefiere realizar anastomosis anatómicas siempre que sea posible en disposición termino terminal, utilizando la arteria hepática del injerto y alguna de las ramas de la arteria hepática del receptor, sin embargo se debe mantener una adecuada proporción entre el diámetro de ambas arterias para mejorar la permeabilidad del vaso, Esta proporción debe tomar en cuenta tanto en diámetro interno como el engrosamiento de la intima. Se debe mantener una proporción no mayor de 2:1 lo que significa que ninguna de las arterias tenga un diámetro interno mayor a dos veces su contraparte.

90% de las anastomosis se realizan de esta manera. ⁽⁶⁵⁾

La técnica descrita debe realizarse bajo microscopio quirúrgico con cabeza binocular, de al menos dos plazas que permita la visualización del campo quirúrgico tanto del cirujano como el asistente debido al diámetro reducido de las arterias. Es necesario valorar de forma adecuada la calidad de las arterias y asegurar el manejo correcto de los tejidos así como disminuir complicaciones asociadas a errores técnicos como desgarros de la intima arterial o estrecheces que puedan comprometer la permeabilidad de la anastomosis. ^(1,5,65)

Se aproximan los extremos arteriales con *clamps* de microcirugía, de doble brazo atraumáticos, los cuales facilitan el procedimiento para lograr una anastomosis libre de tensión y con adecuada orientación. Se coloca cada brazo del *clamp* aproximadamente a un 1 centímetro de cada extremo arterial, se evalúa la calidad y la discrepancia de diámetros, se debe realizar lavado de ambos extremos con solución salina heparinizada (10 U/ml), remover los coágulos y la adventicia al rededor de las bocas anastomóticas, se puede aplicar lidocaína hidrocloreto al 1% en la adventicia de los vasos para dilatar en caso necesario. ⁽⁶⁵⁾

Se utilizan suturas no absorbibles monofilamento, el grosor de esta depende del diámetro interno arterial. La discrepancia entre los diámetros arteriales debe ser equiparada en la anastomosis, tanto en la cara anterior como posterior. Se colocan suturas a los 0 y 180 grados de ambos extremos, sin anudar (figura 10. Imagen A). Se inicia la anastomosis en la cara anterior, asegurándose de incluir todas las capas de la pared arterial en los puntos de sutura. Se coloca un punto al medio de los puntos

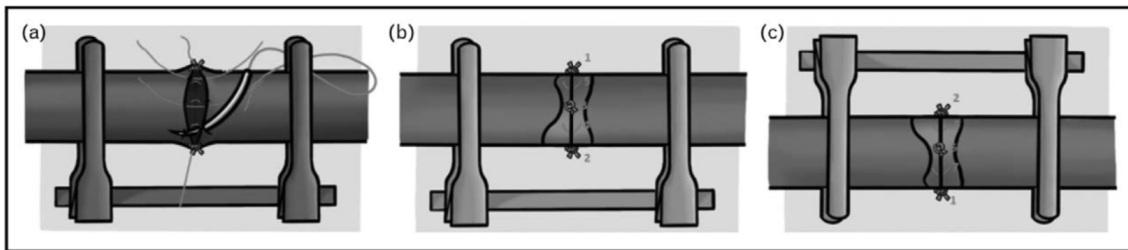


Figura 10. Técnica de anastomosis arterial con microscopio quirúrgico. Sutura con puntos separados. ⁽⁶⁵⁾

previamente colocados, el cual se refiere sin anudar, el segundo y tercer punto se colocan entre las suturas colocadas anteriormente. (figura 10. Imagen B) Se verifica que la pared posterior se encuentra libre y que la orientación de las suturas sea correcta y posteriormente se anudan los puntos colocados. Para realizar las suturas en la cara posterior se rota el *clamp*, quedando la cara posterior en la posición anterior y se repiten los pasos previamente utilizados en la cara anterior (figura 10. Imagen C). ^(1,65)

De forma alternativa se puede realizar suturas continuas. Con puntos de adentro hacia afuera en la arteria del injerto. Se realiza de igual forma la cara anterior y posteriormente se rota el *clamp* para realizar la cara posterior. ⁽⁶⁵⁾

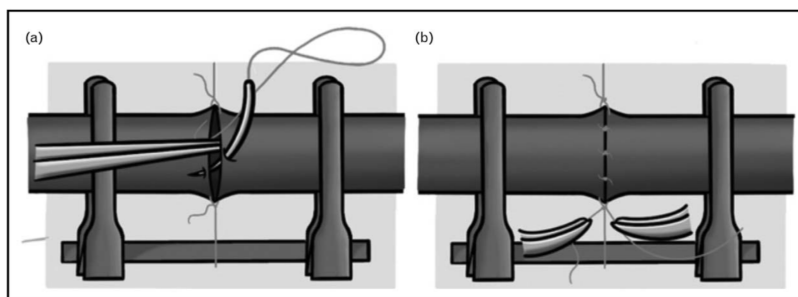


Figura 11. Técnica de anastomosis arterial con microscopio quirúrgico. Sutura continua ⁽⁶⁵⁾

Algunas veces la longitud arterial impide realizar la rotación de los vasos, debido a que los muñones son cortos por lo que se debe iniciar la anastomosis por la cara posterior, así como en arterias frágiles que se prefiera evitar la rotación. Se puede realizar de forma continua o con puntos interrumpidos dejando los nudos en el exterior de la anastomosis. ⁽⁶⁵⁾

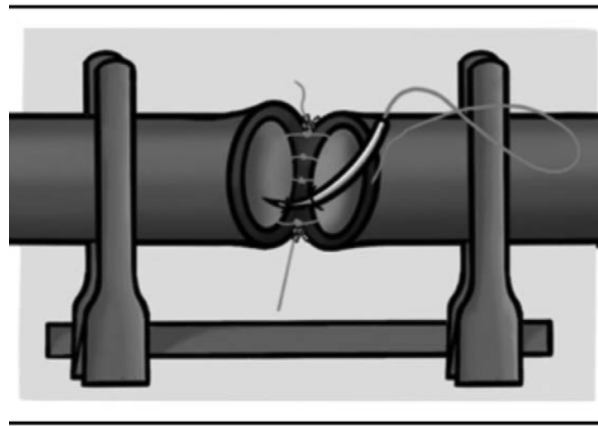


Figura 12. Técnica de anastomosis arterial con microscopio quirúrgico. Sutura de cara posterior. ⁽⁶⁵⁾

Se pueden llevar a cabo arterioplastias cuando se cuente con múltiples arterias hepáticas en el injerto que se deseen preservar. Se realiza reconstrucción latero lateral suturando arterias adyacentes para formar un único lumen o anastomosis termino lateral si la longitud de uno de los vasos es corta, también se puede reconstrucción con arteria cística del receptor si alguno de los vasos es corto, y se puede anastomosar posteriormente termino lateral con la arteria mas larga. ^(1,65)

Se pueden llevar a cabo reconstrucciones no anatómicas si la arteria hepática del receptor no se puede utilizar, con arteria Gastroepiploica derecha, realizando movilización de aproximadamente 10 o 15 cm de la arteria a nivel de la curvatura mayor del estomago, evitando la redundancia del vaso y cuando la discrepancia entre los diámetros de los vasos sea adecuada. ⁽⁶⁵⁾

Se pueden utilizar injertos de arterias iliacas criopreservados con reconstrucción vascular desde la aorta del receptor así como injertos autógenos por interposición de arteria Mesenterios Inferior o Sigmoides e inclusive injertos de vena Safena Mayor. Si no es posible realizar de esta manera la anastomosis es preferible realizar una anastomosis con injerto durante la cirugía de banco, se puede utilizar arteria Hepática del receptor, arteria Radial, o Gastroepiploica. ^(17, 64,65)

Posterior a finalizar la anastomosis, se comprueba su adecuado flujo mediante ultrasonido Doppler transoperatorio. Si se presenta bajo flujo transoperatorio se deben buscar factores que puedan generar espasmo arterial, se puede realizar "clampaje" de la vena porta y generar un aumento compensatorio del flujo arterial para revertir el espasmo. En caso de angulación de la arteria o redundancia se debe realizar de nuevo la anastomosis, si se detecta trombosis se puede insertar un catéter *Fogarty* y realizar trombectomía. ⁽⁶⁴⁾

Reconstrucciones vena cava inferior

En casos requeridos, por ejemplo sd. Budd Chiari en donde se presenta oclusión de las venas suprahepáticas, se pueden realizar reemplazo total

de vena cava inferior con injertos sintéticos de gran calibre (35 mm) desde el atrio derecho hasta la porción distal de la vena cava inferior. Se puede realizar cavoplastia con o sin injertos venosos criopreservados o autólogos, sin embargo con alto riesgo de sangrado y lesión de la vena cava inferior retrohepática. (1,66,67,68)

Reconstrucciones de vena Porta

En casos de trombosis portal, degeneración cavernomatosa, se realiza trombectomía con o sin plastia venosa según la localización y la extensión del trombo. Posterior a la trombectomía para evitar desgarros que generen estenosis o trombosis, principalmente en la porción intra pancreática de la vena porta se colocan *stents* portales por portografía intraoperatoria. Se debe disecar la vena porta desde la bifurcación de sus ramas hasta la porción intrapancreática. (1,17)

En algunas ocasiones no es posible realizar trombectomía debido al sangrado extenso durante el procedimiento o a la mala calidad del vaso por lo que se puede realizar derivaciones vasculares utilizando circulación colateral de gran tamaño, con injertos autólogos o sintéticos por interposición, para asegurar el flujo portal, desde la vena mesenterios superior o la vena renal izquierda. (69,70)

Bomba circulación extra corporea

La bomba de circulación veno venosa o veno arterial sin oxigenación por membrana extracorporea se utiliza poco en la actualidad, y cada vez en menos porcentaje de casos. Principalmente aquellos en los que se debe realizar un campeo total de la vena cava inferior o no toleren el

“clampaje” parcial, así como en casos que se requieran clampeos portales prolongados. Con el “clampeo” porto cavo hay una disminución profunda de la presión venosa central, presión capilar pulmonar y el gasto cardiaco. La inestabilidad hemodinámica depende de la circulación colateral y la reserva cardiovascular del paciente, por lo general la presión arterial media se mantiene estable durante el “clampeo” completo de la vena cava inferior, con aumento compensatorio de las resistencias vasculares sistémicas y el ritmo cardiaco. La mayoría de los pacientes toleran el “clampaje” por un periodo de tiempo de una hora. Por su parte el clampaje de la vena porta genera aumento de presión en el sistema portal, lo cual es bien tolerado en pacientes cirróticos debido a la presencia de colaterales porto sistémicas, pero genera disminución de la perfusión esplénica, edema de asas intestinales y sangrado, así como disminución de la presión de perfusión renal. Algunas complicaciones asociadas al uso de bomba de circulación extracorpórea pueden ser fatales como tromboembolismo pulmonar, embolismo aéreo o hemorragias secundarias a anticoagulación, entre otras. (71)

Se debe valorar su uso en casos de inestabilidad hemodinámica posterior al “clampeo” de la vena cava inferior, que no sea posible compensar con otras medidas terapéuticas. Pacientes que presenten hipertensión pulmonar, infartos previos, enfermedad cardíaca isquémica o cardiomiopatías, pacientes con enfermedad renal, pacientes en falla hepática fulminante, hipertensión portal severa, sangrado masivo durante hepatectomía. Sin embargo, aun en las condiciones antes mencionadas se debe valorar individualmente riesgo beneficio, la capacidad de compensación del paciente y el manejo hemodinámico por parte del equipo de anestesia. Sin embargo, es un recurso que debe estar disponible para aquellos casos que lo requieran. (71)

Injertos vasculares

Es imprescindible contar con un banco de tejidos que permita el acceso a injertos vasculares siempre que sea necesario. Es evidente que la reconstrucción y las plastías vasculares con injertos han permitido la evolución del trasplante hepático con injertos hepáticos parciales, logrando tasas de éxito comparables con los trasplantes hepáticos con donante cadavérico. Existen diferentes tipos de injertos vasculares que se pueden utilizar para este procedimiento, ya sea tejidos autógenos, homoinjertos preservados o injertos sintéticos de politetrafluoretileno (PTFE) anillados o poliéster (Dacron). ^(72,73)

Se prefiere siempre que sea factible utilizar injertos de tejidos autógenos sin embargo cuando estos no se pueden utilizar, el equipo debe contar con tejidos alógenicos que le permita solventar las necesidades y evitar el uso de injertos sintéticos. ⁽⁷⁴⁾

Los injertos autógenos tienen mejores tasas de permeabilidad, sin embargo requieren de realizar incisiones y extracción del tejido en un paciente débil como lo es el receptor hepático, además de prolongar el procedimiento. Los injertos vasculares de donantes vivos o cadavéricos son por lo general de buena longitud pero el costo de su preservación es elevado, sin embargo se prefieren sobre los injertos sintéticos debido al riesgo de infección de los últimos, vida media mas corta, la permeabilidad a largo plazo y el riesgo de trombosis. ^(72,74,75)

En cuanto a los injertos sintéticos se prefiere el uso de injertos de PTFE debido a la tolerancia a infección por lo que se pueden utilizar en tejidos contaminados, son inertes, no son trombogénicos y con vida media más prolongada que otros tipos de tejidos sintéticos disponibles en el mercado. Por su parte los injertos de Dacron son más fáciles de manipular debido a que son más flexibles. En general los injertos sintéticos acortan el tiempo quirúrgico, la principal complicación asociada a su uso es la trombosis parcial o total de su lumen que puede ocasionar embolismos, seguido de la migración del injerto y la infección. ^(75,76)

Los homoinjertos pueden provenir tanto de donantes vivos por ejemplo aquellos pacientes sometidos a safenectomía por enfermedad varicosa, como de donantes cadavéricos. Se pueden preservar por periodos cortos de tiempo, por lo general entre 1 y 3 meses en solución isotónica estéril o lactado de Ringer en refrigeración común (desde 4 hasta -21 grados centígrados) o pueden ser preservados en frío en solución con algún agente crioprotector por periodos más prolongados. Varios estudios han demostrado la seguridad de los injertos vasculares ya sea preservados en solución isotónica por periodos cortos de tiempo o criopreservados, sin evidencia de impacto negativo sobre la permeabilidad de los vasos o la supervivencia del injerto. ^(75,77)

La obtención y uso de los tejidos provenientes de donantes cadavéricos y/ o vivos se encuentra regulada por la ley 9222 "Ley de Donación y Trasplante de Organos y Tejidos Humanos" y el "Reglamento a la "Ley de Donación y Trasplante de Organos y Tejidos Humanos" por decreto N 39895-S.

Se deben seguir las normas y protocolos establecidos por el banco de tejidos nacional para la obtención, manipulación y preservación de los tejidos criopreservados como de tejidos alogénicos preservados por periodos cortos de tiempo bajo refrigeración dentro del mismo centro de trasplante, para asegurar el adecuado manejo de los tejidos y la seguridad de los receptores.⁽⁷⁸⁾

El tiempo y los estándares para la recuperación de tejidos cadavéricos posterior a la muerte del donante debe ser establecido por el banco nacional de tejidos, sin embargo se recomienda para tejidos vasculares no exceder los siguientes tiempos:⁽⁷⁸⁾

La perfusión no debe ser mayor de 12 horas y

- Isquemia caliente (tiempo desde la asistolia del donante hasta que el tejido se encuentre en solución a temperatura de agua de hielo) no debe ser mayor de 24 horas desde asistolia del donante si el cuerpo ha sido enfriado o refrigerado dentro de las primeras 12 horas desde asistolia.
- Isquemia caliente no debe ser mayor de 15 horas desde asistolia del donante si el cuerpo no ha sido enfriado o refrigerado dentro de las primeras 12 horas desde asistolia.
- Isquemia caliente no debe ser mayor de 15 horas acumulativas desde asistolia del donante si el cuerpo ha sido enfriado o refrigerado por un periodo de tiempo y posteriormente se ha mantenido sin enfriamiento por otro periodo de tiempo.

- El tiempo total de isquemia no debe ser mayor de 48 hrs

No existe un consenso sobre el tiempo medio de criopreservación de los tejidos, algunos estudios reportan que el uso de injertos criopreservados por hasta un año es factible sin aumentar los riesgos para el paciente. Varios estudios sugieren que no es necesaria la compatibilidad de grupo sanguíneo entre el injerto y el receptor, debido a que los tejidos criopreservados no poseen capa endotelial. Además algunos estudios centros utilizan tejidos frescos ABO incompatibles sin evidencia de efectos negativos. (75,78,80)

Reconstrucción biliar

Se debe disecar la vía biliar dentro de la placa hiliar preservando la mayor parte de tejido conectivo como sea posible para evitar posteriores lesiones por isquemia. Mantener los principios de manejo de anastomosis es fundamental para minimizar las complicaciones, evitar lesiones del epitelio de la vía biliar, realizar anastomosis libres de tensión y con intervalos regulares entre los puntos de sutura además de aproximación adecuada de la mucosa. (17,20)

Es importante el conocimiento de la vía biliar del donante y el receptor mediante la valoración por estudios de imágenes pre quirúrgica, en caso de ser requerido para la confirmación de la anatomía de árbol biliar se puede realizar colangiografía transoperatoria. (20)

El método de elección en la actualidad es la reconstrucción biliar con anastomosis ducto ductal primaria termino terminal sobre la derivación bilis entérica, lo que evita la manipulación intestinal, preserva la fisiología y anatomía bilioenterica y permite el posterior abordaje endoscopio o radiológico del árbol biliar en caso necesario, ademas de la posibilidad de convertir la anastomosis en una derivación bilio entérica en caso de complicaciones. (81,11)

En 88% de los injertos de lóbulo izquierdo existe un conducto único izquierdo. Mientras que los injertos derechos en el 50% de los casos se presentan conductos múltiples, por lo general dos o tres y con frecuencia estos se encuentran a más de 1 cm de distancia entre ellos. (1)

En los casos en los que se realice lobectomía derecha es importante localizar de forma adecuada el sitio de sección de la vía biliar, para obtener conductos coalescentes, por lo que se debe identificar, una vez se tenga una transección casi completa del parenquima hepático, mediante marcaje con dos bandas de hule radio opacas, 2 mm lateral en cada extremo del sitio de sección propuesto. Se realiza colangiografía intraoperatoria transcística para asegurar la adecuada ubicación del sitio de sección. Si existen dos orificios biliares contiguos estos se pueden unir formando un único ducto común, en caso de existir múltiples ductos se puede realizar ductoplastía siempre que la distancia entre estos no sea mayor al diámetro del ducto mayor. (1, 82)

La ductoplastía debe de consistir en la union de dos ductos contiguos formando un septo que debe ser dividido hacia vertical y posteriormente suturado de forma transversal para aumentar el diámetro del orificio. La

union simple de las paredes mediales de ductos contiguos genera disminuci3n del lumen biliar y puede aumentar el riesgo posterior de estenosis de la v3a biliar (figura 13). ^(81,11)

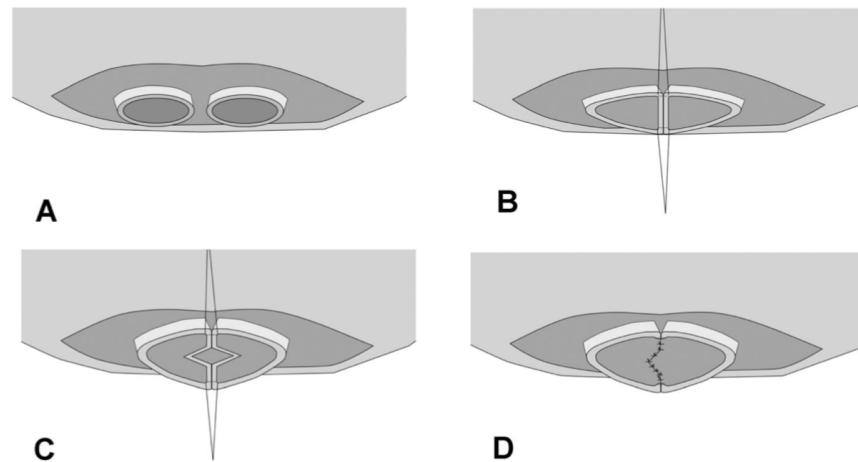


Figura 13. Plastr3a de v3a biliar con ductos contiguos. ⁽¹⁾

La aproximaci3n inadecuada de los ductos genera tensi3n lo que puede ocasionar isquemia de la v3a biliar, fuga de anastomosis y eventual estenosis de la anastomosis por lo que en estos casos es mejor opci3n realizar derivaci3n bilio intestinal hep3tico yeyunal. ⁽¹⁾

En los casos en que los ductos biliares se encuentren separados entre ellos y no sea factible realizar una derivaci3n bilioenterica o el riesgo de esta sea mayor, se pueden realizar reconstrucciones de la v3a biliar utilizando el conducto c3stico para reconstruir uno de los conductos. o la disecci3n de la v3a biliar del receptor hasta obtener conducto hep3tico derecho e izquierdo. ⁽¹⁾

En ductos de diámetro pequeño se recomienda el uso de drenajes para prevenir la obstrucción de la anastomosis secundaria a edema o a errores técnicos. Algunos centros utilizan de forma rutinaria la colocación de drenajes interno -externo en la vía biliar, con el objetivo de disminuir la presión intraductal lo que podría ayudar a prevenir fugas de la anastomosis, además de mantener el lumen biliar permeable durante el postoperatorio temprano lo que puede ser de ayuda principalmente en casos en los que el lumen biliar es menor de 2 mm o el conducto cístico se encuentra en forma de tira buzón. ⁽¹⁾

Se pueden colocar drenajes de silicon de aproximadamente 2 mm de diámetro con varios orificios de entrada en la vía biliar, para "ferular" la anastomosis, y se exteriorizan posteriormente con una incisión en la cara anterior de la vía biliar común. Se puede anclar el drenaje a la anastomosis con un punto de sutura reabsorbible para evitar que este migre, pero que permita remover el drenaje una vez que se desee (figura 14). Al menos 3 meses bajo guía fluoroscópica. ⁽⁸³⁾

La utilización de drenajes internos externos permite además medir la producción de bilis y la función del injerto, además permite realizar colangiografías trans ductales para determinar la presencia de fugas o estenosis biliares, y en casos necesarios introducir una guía a travez del drenaje para facilitar la terapia endoscópica. ⁽⁸³⁾

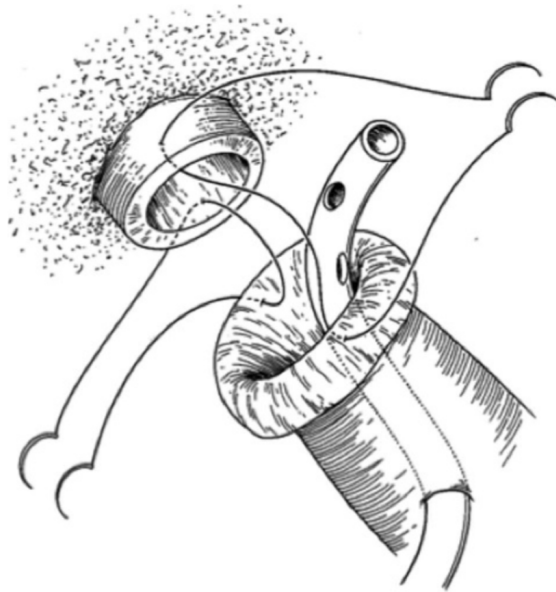


Figura 14. Drenaje interno - externo en vía biliar. ⁽⁸³⁾

Trasplante dual

En injertos derechos e izquierdos se debe realizar venoplastia de las venas suprahepáticas para asegurar un adecuado lumen y evitar posterior estenosis. Se realiza incisión longitudinal en el extremo distal de la vena suprahepática derecha hacia la vena cava inferior, con posterior colocación de injertos tipo *fence* de V.S.M. Se divide el septo entre la vena suprahepática media con la izquierda para crear un único lumen, además de realizar una incisión transversal hacia el extremo derecho para alargar el diámetro y posteriormente colocar injertos tipo *fence* de V.S.M. De la misma manera se realiza venoplastia de ambos injertos durante la cirugía de banco para ajustar los diámetros de los vasos con los del receptor, se puede realizar sutura tipo *fence* del injerto izquierdo lo que permite una

mejor exposición durante la anastomosis sin generar tracción sobre esta, y puede ayudar a evitar estenosis. ⁽¹⁾

Se realiza primero la implantación del lóbulo hepático derecho (lobectomía derecha modificada) en el cuadrante superior derecho en posición ortotópica, con anastomosis de la vena suprahepática derecha y de las venas suprahepáticas derechas cortas en caso de existir. Posteriormente se realiza anastomosis de las tributarias de la vena suprahepática media, que han sido previamente reconstruidas utilizando injertos por interposición, con la cara anterior de la vena cava inferior del receptor 2 o 3 cm por debajo del orificio común entre la vena suprahepática media e izquierda, se debe tomar en cuenta que si esta anastomosis se realiza muy distal puede generar compresión de la vena porta derecha por el conducto en interposición. ⁽¹⁾

Posteriormente se realiza la implantación del lóbulo hepático izquierdo en posición ortotópica con anastomosis de la vena suprahepática izquierda y la vena porta izquierda. Una vez realizado esto, se procede con la anastomosis de la vena porta derecha, y se re perfunden los dos injertos de manera simultánea. Se realizan las anastomosis arteriales y por ultimo se realiza la anastomosis de la vía biliar ya sea por medio de una derivación biliointestinal hepático yeyunal en Y de Roux para ambas vías biliares, anastomosis ducto-ductal bilateral o la combinación de ambas técnicas realizando la derivación bilientérica en el injerto izquierdo preferiblemente. ⁽¹⁾

En el caso de utilizar dos injertos izquierdos, el criterio de selección para la posición que se le dará a cada uno de los injertos debe ser el tamaño y

numero de ductos biliares presentes en cada injerto. Así el injerto con ductos múltiples o con discrepancia entre el diámetro de la vía biliar con respecto al receptor se coloca a la izquierda del paciente, sin embargo si no existen diferencias significativas entre las vías biliares de los dos injertos, la longitud y el diámetro de las arterias hepáticas así como el tamaño y la calidad del injerto se deben tomar en cuenta para determinar la posición. (23)

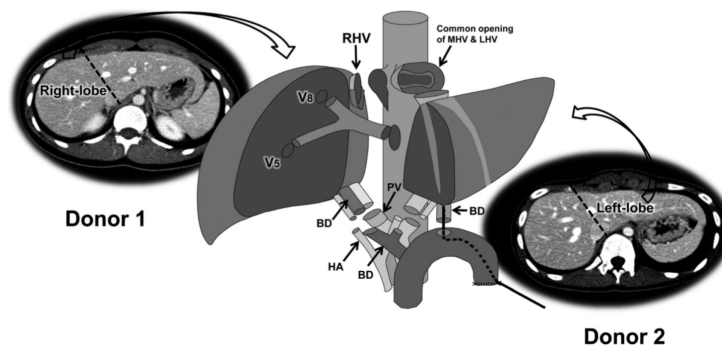


Figura 15. Trasplante dual utilizando injertos derecho e izquierdo. (1)

El injerto que se coloca a la derecha del paciente se gira 180 grado sobre su eje vertical. Se realiza en primera instancia la anastomosis de las venas suprahepáticas de ambos injertos, seguido de la anastomosis portal del injerto colocado a la izquierda del paciente y la reperusión de dicho injerto, a continuación se realiza la anastomosis de la vía biliar ducto ductal termino terminal, la anastomosis portal y la reperfusion del injerto colocado a la derecha del paciente. Una vez realizado esto, se anastomosan las arterias hepáticas de ambos injertos y por ultimo se realiza la reconstrucción de la vía biliar del injerto colocado a la izquierda del paciente, se prefiere bilio entero anastomosis hepatico yeyunal. (23)

La combinación de ambas técnicas de anastomosis biliar permite mantener una vía de acceso para la exploración endoscópica y la colocación de *stents* en caso de ser necesario, así como evitar complicaciones como fugas biliares o estenosis secundarias a la tensión generada por el estiramiento o tracción de los vasos sobre el injerto izquierdo colocado en posición heterotópica. (20)

Puede ser necesario colocar expansores de tejido en el hipocondrio derecho de la cavidad del receptor para darle soporte al injerto hepático izquierdo que se ha colocado a la derecha del paciente, y disminuir la tensión que puede generar la tracción de los tejidos sobre las anastomosis. (23)

Procedimientos moduladores del flujo de entrada del injerto

Los pacientes cirróticos con hipertensión portal típicamente tienen grandes vasos colaterales porto sistemáticos, además de esplenomegalía y aumento de la arteria esplenica secundario a la desviación del flujo hacia sitios de menor resistencia, fenómeno que se resuelve de forma rápida posterior a trasplante hepático ortotópico. (20, 84)

En los pacientes con injertos parciales debido a que tienen una cama vascular intra hepática reducida y altas resistencias vasculares secundarias a la rápida regeneración hepática, los vasos colaterales se mantienen permeables generando robo del flujo de la vena porta, lo que altera la regeneración hepática y ocasiona complicaciones como síndrome de injerto pequeño para el tamaño o trombosis portal. Esto genera lesión endotelial de los sinusoides hepáticos, necrosis hemorrágica, edema y

disrupción estructural hasta eventual fallo del injerto, lo cual ocurre por lo general en los primeros 10 días post quirúrgicos. Hasta 30% de los pacientes cirróticos que se someten a trasplante hepático con donante vivo presentan vasos colateral espontáneos de gran tamaño (mayor o igual a 10 mm) en estudios de imágenes pre quirúrgicos. (1,20, 84,85,86)

Los injertos pequeños para el tamaño, lo cual se define como PI/PR es menor de 0.8 o VI/VHE es menor de 40%. no tienen la capacidad de cumplir con las necesidades metabólicas, sistemas y hemodinámicas del receptor y se encuentran en mayor riesgo de presentar síndrome de injerto pequeño para el tamaño. Algunos autores consideran que todos los injertos de donante vivo son virtualmente pequeños para el tamaño por lo que siempre requieren de optimizar el flujo portal para una adecuada regeneración Hepática.(1,87,88)

Por otra parte la hiperperfusión portal genera lesión de los hepatocitos en los casos de injertos pequeños para el tamaño, no solo por el alto flujo portal sino también por la resistencia al flujo de salida en el injerto. Flujo de la vena porta mayor de 250 ml/min/100 g del peso del injerto o elevación temprana de la presión venosa portal mayor o igual a 20 mmHg posterior a la reperfusión se ha asociado a pronósticos bajos en injertos pequeños para el tamaño. El efecto de la hipertensión portal y el flujo de salida hepático disminuido generan efecto buffer a nivel arterial ocasionando además disminución de la regeneración hepática y alteración de la función secundaria a hipoperfusión. (1,86,87)

Esta indicado realizar procedimiento para modular el flujo portal cuando se cuente con injertos de pequeño para el tamaño, presión vena porta

mayor de 20 mmHg, cuando se excede por tres veces el flujo portal normal (250 ml/min/100 g injerto) lo que esta asociado a bajo flujo de la arteria hepática. Por lo que la medición trans operatoria del flujo y la presión portal mediante ultrasonido Doppler es crucial para la toma de desiciones. (5, 87)

Los parámetros hemodinámicos meta serán presión de la vena porta por debajo de 20 mmHg, gradiente de presión entre la vena porta y la arteria hepática menor de 15 mmmh, flujo portal por debajo de 250 ml/min/100 g del injerto. (5, 86,87)

Estos procedimiento se pueden dividir en tempranos las cuales se realizan trans operatoriamente durante el trasplante o tardías, una o dos semanas posterior al trasplante. Los procedimientos tempranos por lo general se utilizan para disminuir la presión y/o el flujo portal hacia el injerto y aumentar el flujo arterial. Mientras que los procedimientos tardíos se utilizan en caso de hiperbilirrubinemia, para disminuir ascitis masiva o aumentar el flujo arterial cuando se documente baja señal Doppler arterial, en casos de fenómeno de robo esplénico o hiperperfusion portal. (87)

Ligadura de la arteria esplénica a demostrado que reduce hasta 50% del flujo portal, es el método mas utilizado y la primera opción para regular el flujo portal si al realizar clampo de la vena porta aumenta el flujo de la arteria hepática y/o cuando el “clampeo” de la arteria esplénica demuestra una disminución significativa del flujo y la presión portal. (1,5, 86,87)

La embolización de la arteria esplénica se puede utilizar como un método preventivo, en los casos en los que se dificulte la ligadura de la arteria

esplénica durante el transoperatorio o de forma tardía en casos de síndrome de injerto pequeño para el tamaño, hipoperfusión arterial o ascitis masiva. (5, 86,87)

Asociar esplenectomía esta indicado cuando la ligadura de la arteria esplénica es insuficiente para disminuir la presión portal, se puede utilizar en casos de hiperesplenismo y para evitar la terapia con interferir en casos de virus de hepatitis C sin embargo se debe tomar en cuenta el aumento en el riesgo de comorbilidades asociado a esplenectomía. (5, 86,87)

Algunos otros procedimientos mas complejos es pueden llevar a cabo cuando los métodos descritos anteriormente no son suficientes para la adecuada modulación del flujo portal. Derivaciones hemi porto cava reducen el flujo y la presión portal aproximadamente en un 50%, y es el método de elección siempre que no sea posible realizar ligadura o embolización de la arteria esplénica y/o esplenectomía en casos de hiperperfusión portal significativa (con niveles por encima de tres veces el valor normal). (5, 86,87)

Se pueden llevar a cabo también derivaciones meso cava o espleno renal cuando no hay presentes colaterales porto sistémicas para evitar la hiperperfusión del injerto. Debe ser valorado caso a caso ya que puede re direccionar el flujo portal a la circulación sistémica y ocasionar hipoperfusión hepática secundaria al fenómeno de robo portal. (5, 86,87)

El manejo de las colaterales porto sistemas espontáneas también juega un papel importante en la modulación del flujo al injerto, por lo que se pueden ligar las colaterales visibles (mayores o iguales a 10 mm de

diámetro) en caso de considerarse necesario para evitar la hipoperfusión portal, sin embargo se debe individualizar cada caso y valorar en injertos parciales la ligadura solamente de algunas colaterales para evitar la hiperperfusión secundaria que se pueda generar al redireccionar el flujo. El uso de venografía portal directa trans operatoria permite la valoración de las colaterales portosistémicas y la embolización transvenosa intra operatoria. El procedimiento se lleva a cabo a través de la vena mesentérica superior o la vena esplénica, bajo guía fluoroscópica por radiología intervencionista, se valora el flujo portal y la presencia de colaterales porto sistémicas residuales mayores de 5 mm de diámetro, lo que permite realizar embolización con *coils* y la colocación de *stents* portales en caso necesario. (5, 84, 86,87)

Capítulo 3

Manejo post operatorio

Donantes

El paciente se traslada directo del quirófano a la Unidad de cuidados intensivos (U.C.I), con monitoreo invasivo por línea central y línea arterial así como oximetría de pulso, además de monitoreo estándar cardíaco y respiratorio, drenos intra abdominales y catéter urinario. La necesidad de continuar la monitorización con vía central y línea arterial es individualizada de acuerdo a la evolución de cada paciente. ⁽⁸⁹⁾

Por lo general los pacientes donadores requieren de vigilancia en U.C.I durante 1 o 2 días. Una vez que el paciente no requiera los manejos de la unidad de cuidado intensivo, debe ser trasladado a una unidad de cuidado intermedio condicionada para el manejo de estos pacientes, la cual se encuentra a cargo de la unidad de trasplante abdominal local. ⁽⁸⁹⁾

Se debe procurar la nutrición enteral y movilización temprana y el uso restringido de analgésicos, minimizar fármacos y dosis para lograr un adecuado manejo del dolor con pocos efectos secundarios, uso regulado de opioides, AINES de rescate. Inicio de la nutrición enteral con líquidos claros en día post operatorio uno, avanzar dieta según tolerancia y tránsito intestinal. ^(4,44)

Fomentar movilización en post operatorio uno, y deambular de forma temprana. Por lo general estos pacientes no requieren de terapia física, el

uso de banda abdominal esta recomendado para disminuir el malestar al deambular y dar soporte a la pared abdominal. (4,44)

Laboratorios inmediatos y diarios: hemograma, leucograma, perfil metabólico básico, pruebas de función hepática, lactato. (89)

Receptor

El manejo medico inicial debe ser en una unidad de cuidados intensivos con personal entrenado en el manejo de pacientes de trasplante hepático. El manejo medico evolutivo del paciente durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos debe ser llevado a cabo por médicos especialistas en cuidados intensivos en conjunto con el equipo de trasplante abdominal local, así como enfermeras de cuidados intensivos entrenadas en el manejo de estos pacientes. Una vez que el paciente no requiera los manejos de la unidad de cuidado intensivo, debe ser trasladado a una unidad de cuidado intermedio condicionada para el manejo de estos pacientes, la cual se encuentra a cargo de la unidad de trasplante abdominal local.

Los pacientes se trasladan de sala de operaciones directo a la unidad de cuidados intensivos, bajo sedación y con ventilación mecánica asistida, vía central, línea arterial, catéter en arteria pulmonar, catéter urinario, sonda nasogastrica o nasoyeyunal, drenos intraabdominales. (4,44)

Siempre que sea posible se debe extubar de forma temprana los pacientes, la mayoría logran ser extubados durante las primeras 12 horas post operatorio. Se debe monitorizar la función renal y la micción con

cautela en caso de necesitar terapia de reemplazo renal y se continua con monitoreo invasivo según la evolución del paciente. (4,44)

No se recomienda anticoagulación de rutina, únicamente en aquellos casos en que la anastomosis arterial es de pequeño calibre. (1,4,44)

Laboratorios inmediatos y diarios: hemograma y leucograma completos, perfil metabólico, pruebas de función renal, electrolitos, pruebas de función hepática completas incluyendo pruebas de coagulación, estado acido-base y lactado sérico, amonio, P.C.R, P.C.T. (4,44)

Si el paciente protege la vía oral y su condición lo permite se debe retirar la sonda e iniciar la dieta tan temprano como sea posible, avanzando de manera progresiva el aporte en conjunto con el equipo de nutrición y/o soporte nutricional local, se debe incluir suplementos nutricionales siempre que el paciente lo requiera. Se debe promover la actividad física temprana. Valorar el inicio temprano de rehabilitación física en conjunto con el servicio de terapia física y rehabilitación local. (4,44)

Los drenajes deben estar debidamente identificados, se debe indicar el gasto individual de todos de los drenajes abdominales por turno de enfermería, así como las características de su contenido. El momento oportuno del retiro de los drenos abdominales deberá ser decisión del cirujano de trasplante.

La inmunosupresión se basa en regímenes de terapia tri- asociada de inhibidos de calcineurina (bloquea la producción de IL-2 en las células T) como el Tacrolimus o la Ciclosporina; inhibidos de la síntesis de purinas

como el Micofenolato Mofetilo (MMF) (inhibidor no competitivo de iosina fosfato deshidrogenase que previene la síntesis de Novo de nucleotidos de purina e los linfocitos B y T); y esteriores. Se divide en fase de inducción y fase de mantenimiento. Cuando se requiera medir los niveles de medicamentos a nivel plásmatico para ajustar el tratamiento, las muestras sanguíneas deben ser tomadas justo antes de la administración de la próxima dosis del medicamento. (4,9,41,44,86, 97)

- Tacromilus: Es el primer inmunosupresor que se administra al paciente si no hay disfunción renal, por lo que debe estar disponible en presentación intravenosa para aquellos pacientes en los que no sea posible su administración oral. Se administran dosis iniciales de 0,025 mg/Kg/día. Posteriormente cuando la condición del paciente lo permita se debe traslapar la vida de administración reduciendo la dosis I.V a la mitad en conjunto con dosis de 0,5 mg vía oral (V.O), aumento de dosis diaria de 1 o 2 mg V.O y disminución de la dosis I.V progresiva. Niveles plasmáticos meta entre 5 -10 µg/litro.
- Ciclosporina: dosis iniciales de 1.0 a 1,5 mg/kg/día disponible intra venoso y oral. Se inicia con tratamiento intra venoso si el paciente no tolera la vía oral y se realiza posteriormente traslape del medicamento de la misma manera que en el caso del tacrolimus. Niveles meta plásmaticos 100-200 µg/L. Efectos nefrotóxicos, neurotóxicos y diabetogenicos.
- MMF 500 mg-1 g en PO 1, g/12 horas, V.O. No existe tratamiento I.V , si inicia una vez la dosis de plaquetas sea mayor a 50 mil. Disminución progresiva a seis meses del micofenolato mofetilo.

- Metilprednisolona dosis 125 mg - 500 mg IV. Prednisona oral. Las dosis se ajustan según el peso del paciente y se realiza disminución progresiva a tres meses del esteroides.

- A. pacientes peso mayor de 70 kg: 50 mg cada 6 horas, disminución progresiva diaria 40 mg cada 4 horas, 30 mg cada 4 horas, 20 mg cada 4 horas durante 7 días y posteriormente cambio a terapia oral de mantenimiento

- B. pacientes peso entre 60 kg-70 kg: 45 mg cada 6 horas, disminución progresiva diaria 35 mg cada 4 horas, 25 mg cada 4 horas, 15 mg cada 4 horas durante 7 días y posteriormente cambio a terapia oral de mantenimiento

- C. pacientes peso entre 50 kg-60 kg: 40 mg cada 6 horas, disminución progresiva diaria 30 mg cada 4 horas, 20 mg cada 4 horas, 15 mg cada 4 horas durante 7 días y posteriormente cambio a terapia oral de mantenimiento

- D. pacientes peso menor a 50 kg: 35 mg cada 6 horas, disminución progresiva diaria 25 mg cada 4 horas, 20 mg cada 4 horas, 15 mg cada 4 horas durante 7 días y posteriormente cambio a terapia oral de mantenimiento

- Anticuerpos monoclonales: Inhibidores de los receptores de IL 2. Se puede utilizar Basiliximab como terapia de inducción en los casos en los que el que el equipo de trasplante lo considere necesario, para disminuir

las dosis de inhibidores de calcineurina, se administra en los días 2 y 4.
(77,90)

- Inhibidores mTor: Sirolimus y everolimus, ambos se administraron oral, con baja biodisponibilidad. No hay información disponible sobre la farmacocinética de estos medicamentos en receptores de trasplante hepático con donante vivo. Sin embargo son fármacos de metabolismo hepático, lo que se podría ver afectado por el parénquima reducido en injertos parciales. ⁽⁹⁸⁾
- Incluye además profilaxis bacteriana, por hongos y viral de manera generalizada. Se recomienda trimetoprim sulfametoxazol, aciclovir, fluoconazole. ^(4,9,41,44,86)

Casos de incompatibilidad ABO medir IG previo a la próxima dosis de Rituximab, todos los días durante la primera semana, posteriormente dos veces a la semana hasta el egreso del paciente. ⁽³¹⁾

Se realiza US doppler del injerto, en post operatorio en días 1 3 y 7 de forma rutinaria o según lo considere el equipo de trasplante y siempre que exista sospecha de complicaciones. Si existe sospecha de complicaciones vasculares se debe realizar angio T.A.C. para confirmar el diagnóstico.

Seguimiento a largo plazo

Donador

Se recomienda seguimiento temprano en el caso de los donantes, con una primera consulta en las siguientes semanas posterior a la cirugía para verificar la evolución clínica, la función hepática y adecuada recuperación post quirúrgica. Posteriormente seguimiento cada 3 a 6 meses durante los dos primeros años posterior a la donación. ⁽⁴⁾

La mayoría de los laboratorios en el donante regresan a sus parámetros habituales a los 3 meses posterior al procedimiento, sin embargo es frecuente trombocitopenia persistente y en algunos casos se ha demostrado la presencia de esplenomegalia . Se recomienda realizar RNM a los dos meses para valorar la regeneración hepática. ⁽³⁾

Varios estudios indican que los donadores hepáticos se recuperan tanto física como psicológicamente sin necesidad de terapias psicológicas a largo plazo. El tiempo promedio de regresar al trabajo y vida social es de 2 meses.

La mayoría de ellos indica que volverían a donar (mas del 80%). ^(18,20)

Receptor

Seguimiento por consulta externa cada 2 semanas durante los dos primeros dos meses posteriores al procedimiento, después mensualmente

hasta los 6 meses post operatorios y a continuación cada 3 meses hasta pos quirúrgico dos años, y cada 6 meses posterior. ⁽⁴¹⁾

Estudio de imágenes por TAC o ultrasonido abdominal en casos en los que no se pueda llevar cabo TAC una semana post quirúrgico, 1 mes, 3 meses y un año. ⁽¹⁸⁾

Factores que afectan la regeneración hepática: lesión por isquemia, tamaño del injerto, inmunosupresión, estenosis, edad del donante y hepatitis viral. Los principales predicadores para la regeneración hepática tamaño del injerto, VI/VHE y peso corporal, algunos otros factores que se han. Encontrado asociados con la regeneración. Son tamaño del bazo, flujo portal del injerto, PI/PR y la potencia del flujo suprahepático. ⁽⁹⁷⁾

Se recomienda la inmunosupresión con disminución progresiva hasta la monoterapia por lo general con inhibidores de la calcineurina, iniciando después de los primeros 3 meses posteriores al procedimiento y con pruebas de función hepática estables en los últimos 4 semanas ^(18, 97) manteniendo niveles de tacrolimus entre 10 y 5 ng/ml durante el primer año, posterior a esto los niveles pueden disminuir a 5 ng/dl y posterior a esto pueden mantenerse en 3 ng/ml durante los primeros 5 años. Posterior a esto se sugiere mantener niveles justo sobre el nivel de detección. ⁽⁹⁷⁾

Los esteroide deben discontinuarse progresivamente dentro de los primeros 3 meses posteriores al trasplante, sin embargo en aquellos pacientes con riesgo elevado como en los casos de enfermedades auto inmunes se puede considerar mantener la terapia o agregar otro agente como MMF. ⁽⁹⁷⁾

En el caso de los injertos sintéticos se recomienda mantener terapia anti plaquetaria con aspirina por 6 meses para mantener la permeabilidad del injerto. ⁽¹⁾

Capítulo 4

Complicaciones

Las principales complicaciones asociadas a la donación hepática son sangrado intra adominal, estenosis y trombosis de la vena porta, estenosis de la vía biliar, estrechamiento de la confluencia biliar secundario a transacción del ducto hepático derecho muy cercana a la confluencia, abscesos intra abdominales secundarios a fuga biliar. ⁽¹⁾

Complicaciones vasculares

Hemorragia intra abdominal es una de las complicaciones más frecuentes post operatorio inmediato y temprano, de los pacientes, tanto receptores como donantes. Los sangrados importantes que generen inestabilidad hemodinámica, descenso de la hemoglobina, aumento en el gasto de los frenos abdominales con características hemáticas deben ser valorados por el personal de UCI y el equipo quirúrgico, valorar los parámetros de coagulación y transfundir hemocomponentes si es necesario hasta estabilizar al paciente, descartar otros sitios de sangrado así como valorar la necesidad de re intervención quirúrgica. ⁽⁸⁹⁾

En pos operatorio temprano se presenta más frecuentemente trombosis vascular, mientras que de forma tardía es mas frecuente la formación de aneurismas o estenosis vasculares. En general las complicaciones vasculares se presentan entre 8 y el 12 % de los trasplantes hepáticos con donante vivo y son mas frecuentes que en los trasplantes con donante cadavérico, asociado a la alta complejidad de las reconstrucciones vasculares así como el diámetro reducido de los vasos en injertos parciales.

El diagnóstico se realiza mediante ultrasonido Doppler, angiografía hepática, y angio T.A.C. (89)

Trombosis arterial tiene incidencia de 0 a 6% de los casos, se puede dividir en temprana en los primeros 30 días post trasplante o tardía posterior a esto. En los casos tempranos esta asociada a factores técnicos, tiempos de isquemia prolongados, incompatibilidad ABO, rechazo agudo. Clínicamente los pacientes suelen presentar dolor, fiebre, ascitis y elevación de transaminasas, puede ocasionar falla hepática fulminante, necrosis de la vía biliar y pérdida del injerto. Su determinación temprana y óptimo tratamiento es mandatorio dado que acarrea una mortalidad de hasta 80% si no es tratada en las primeras 24 hrs post quirúrgicas, manejo con trombolisis intra arterial ya sea mecánica o farmacológica guiado por radiología intervencionista con o sin angioplastia y colocación de *stent*, con riesgo de complicaciones asociadas al procedimiento de 5 a 20%. Si el paciente empeora clínicamente o no hay mejoría en los estudios angiográficos a las 24 hrs se debe realizar trombectomía quirúrgica y/o revascularización o en caso de fallo de los anteriores retrasplante hepático. (64,89,91,92)

Cuando se presenta trombosis arterial de forma tardía suele ser mejor tolerada y se encuadra típicamente asociada a rechazo crónico o sepsis. (89)

Estenosis de la arteria hepática incidencia de 3-11%. El tratamiento de elección es la angioplastia percutánea endovascular con o sin colocación de *stent*, dejando la revisión quirúrgica como segunda opción excepto en los casos que se presentan de forma temprana en los primeros 7 días

posteriores al procedimiento en los que la re intervención quirúrgica continua siendo el tratamiento de elección. Se debe tomar el cuenta durante el post operatorio temprano el riesgo de lesión de la anastomosis con la terapia endovascular, por lo que en algunos centros se recomienda la terapia medica con anticoagulación sistema durante los primeros 21 días posteriores al procedimiento y posteriormente llevar a cabo el procedimiento endovascular, siempre y cuando la condición del paciente así lo permita. (64,89,91,92)

La formación de pseudo aneurismas arteriales es raro, se presenta en 0,2 a 3% de los casos, se encuentra asociada a factores técnicos, peritonitis y fugas biliares. por lo general aquellos que se localizan extrahepaticos se forman en los primeros 30 a 60 días posteriores a la cirugía y son en su mayoría infecciosos o secundarios a aspectos técnicos que generan disección arterial. Ocasionan hemorragia intra abdominal se presentan con inestabilidad hemodinamica, o hemobilia y hemorragia gastrointestinal. Mientras que los de localización inyraheptica se asocian principalmente a procedimientos intervencionistas y se generan durante el procedimiento o posteriormente de forma temprana. El manejo es quirúrgico principalmente en los casos secundarios a infección o que se presentan con deterioro de la condición del paciente , la embolizacion con *coils* o colocación de *stents* vía endovascular por radiología intervencionista es una opción siempre y cuando la condición del paciente lo permita. (64,89,91,92)

Las complicaciones asociadas a la vena porta son poco frecuentes, se presentan entre el 1% y 3 % de los trasplantes hepáticos, sin embargo son más frecuentes en los trasplantes con donante vivo. Algunos de los

factores de riesgo son la diferencia de diámetro entre la porta del receptor y a porta del injerto, la longitud de la vena que puede llevar a redundancia o la tortuosidad del vaso, cirugía previa sobre el sistema portal o esplacnico, trombosis previa de la vena porta en el receptor, diámetro pequeño portal, uso de reconstrucciones vasculares portales, o bajo flujo secundario a derivaciones porto sistémicas. (64,89,91,92)

La trombosis portal tiene una incidencia de 4% de los trasplantes con donante hepáticos con donante vivo, cuando se presenta de forma temprana, en los primeros 3 meses postquirúrgicos suele presentarse con síntomas y signos de hipertensión portal y estar asociado a disfunción severa del injerto, mientras que de forma tardío puede ser asintomática debido a la presencia de circulación colateral. El tratamiento de elección es endovascular con trombolisis mecánica o farmacológica, si no es posible o la condición del paciente no lo permite se debe optar por la reintervención quirúrgica. (64,89,91,92)

La estenosis portal se presenta en menos de 3% de los casos de trasplante hepático con donante vivo, la presentación en post operatorio temprano suele estar asociada a edema de la anastomosis o errores técnicos mientras que la presentación tardía, mas frecuente, por lo general se encuentra asociada a fibrosis o hiperplasia de la intima y se presenta con datos de hipertensión portal. La angioplastia con balón con o sin colocación de *stent*, es el tratamiento de elección y cuando se presenta de forma concomitante con trombosis portal, se puede llevar a cabo trombolisis 12 a 48 hrs antes de realizar la angioplastia. (64,89,91,92)

Complicaciones vasculares de las venas suprahepáticas comprometen el flujo de salida hepático y puede generar congestión y disfunción hepática, en general se reporta una incidencia de complicaciones de hasta 12%. La obstrucción del flujo de salida hepático suele estar asociado principalmente torsión del injerto, cambios por regeneración que generan compresión o tensión en la anastomosis o hiperplasia y fibrosis de la intima. Por lo general se presenta con alteración de los laboratorios de función hepática, hepatomegalia y ascitis o derrame pleural. Con frecuencia en los trasplantes duales se presenta obstrucción de la vena suprahepática del injerto izquierdo situado en la cavidad derecha (15%) asociado a la compresión progresiva de la vena producto del crecimiento por regeneración del injerto, que típicamente se presenta en el postoperatorio temprano (menor de 3 semanas), siendo su manejo con balonización o colocación de *stent* para evitar la congestión del injerto. (1,89,91,92)

La incidencia de estenosis de las venas suprahepáticas es de 4 a 5% el tratamiento de elección es la angioplastia con balón trans yugular o trans hepática y la colocación de *stent* vasculares.

La trombosis de las venas suprahepáticas es una complicación rara, por lo general secundaria a estenosis no tratada, si se presenta trombosis total de las venas suprahepáticas principales se debe reintervenir al paciente de manera urgente, sin embargo si existe evidencia de trombosis en la reconstrucción vascular del segmento anterior el grado de disyunción hepática depende del volumen hepático que sufrirá congestión. La incidencia de trombosis en reconstrucciones vasculares del segmento anterior es de 6-11%, con baja tasa de éxito en la colocación de *stent*. (64,89,91,92)

El tratamiento de elección es trombolisis endovascular con posterior angioplastia con balón y colocación de *stent* en caso necesario. (64,89,91,92)

Complicaciones biliares

La presencia de material biliar en los drenos intra abdominales, la determinación de una colección intra abdominal que contiene bilis o la evidencia de fuga de medio de contraste en la vía biliar en estudios de imágenes se define como fuga biliar. La incidencia de esta varia con el tipo de reconstrucción de la vía biliar siendo más frecuente en los casos en los que se lleva a cabo reconstrucción bilis enterita con incidencia de 10% aproximadamente. (92)

Los principales factores de riesgo asociados incluyen el diámetro y el numero de conductos biliares reconstruidos, el tipo o método de reconstrucción biliar, daño por isquemia de los muñones tanto del injerto como del receptor, flexión o trombosis de la arteria hepática y fugas biliares previas por lo que es de vital importancia el estudio prequirúrgico de la anatomía del árbol biliar para identificar variantes anatómicas, y evitar lesiones de la vía biliar en el donante. (92,93,94,95)

La estenosis de la vía biliar en el receptor que afecta aproximadamente 20-25% de todos los casos, algunas series de centros de alto volumen reportan incidencia de estrechez de la vía biliar posterior a hepatectomía derecha menor del 10% en los casos de único lumen, 14% en los casos en los que se realiza ductoplastia, 24% en casos de 2 orificios y 70% en casos de 3 orificios con manejo no quirúrgico en la gran mayoría de los casos. (1)

De igual forma en los trasplantes duales la principal complicación es la estenosis de la vía biliar, la cual se presenta en 25-15% de los casos. En los casos de incompatibilidad ABO la tasa de estenosis biliar intrahepática difusa temprana 2,7 meses en aproximadamente 8,5 % de los pacientes.

(1,17,20,92,93,94,95)

Típicamente se presentan de forma mas frecuente durante el primer año post trasplante. Puede afectar el sitio de anastomosis o ser secundarias a lesión o trombosis de la arteria hepática y presentarse en relación a fibrosis de la vía biliar en sitios lejanos a la anastomosis. ⁽⁹³⁾

Algunos pacientes pueden presentar ligera estrechez de la vía biliar en el sitio de anastomosis sin ser funcionalmente significativa, lo que se define como estenosis crítica de la vía biliar en el sitio de anastomosis que resulta en impedimento del flujo biliar clínicamente significativo caracterizado por datos clínicos y bioquímicos de colestasis. Por lo que se deben descartar otras causas de colestasis como rechazo del injerto, recurrencia de la enfermedad primaria, sepsis, o colestasis inducida por drogas. Se debe llevar a cabo estudios de laboratorio y estudios de imágenes, mientras que estudios mas invasivos como biopsia hepática se deben reservar para casos con alta sospecha de rechazo del injerto. ⁽⁹³⁾

Típicamente los estudios de imágenes deben incluir ultrasonido Doppler para valorar la patencia vascular aunque con baja sensibilidad para detectar estenosis biliar (38-66%), angio T.A.C abdomen puede ser útil para descartar colecciones intra abdominales o fugas biliares u otras complicaciones no biliares, estas se sospechan con dilatación en el

extremo proximal de la anastomosis y el uso de medio de contraste puede limitar en algunos casos su uso. El método de elección para determinar estenosis de la vía biliar es la colangiografía por resonancia magnética con sensibilidad y especificidad superiores al 90%, así como estudios mas invasivos como colangio pancreatografía retrograda endoscópica (C.P.R.E) con una disminución del diámetro mayor del 50%. ⁽⁹³⁾

Las estenosis que se presentan durante los primeros 6 meses pos trasplante son mas susceptibles a responder de forma adecuada a la terapia endoscópica, por lo que en términos generales se recomienda el manejo endoscopio temprano en caso de estenosis, no obstante el manejo endoscopio sobre la vía biliar en las primeras semanas pos trasplante puede ser riesgoso y ocasionar daño sobre la anastomosis. ⁽⁹³⁾

En los casos de estrechez del sitio de anastomosis, alteraciones bioquímicas asintomáticas o datos no definitivos de rechazo por biopsia hepática se debe discutir por el comité de trasplante local para la toma de decisión entre el manejo conservador o endoscopio de cada caso. ⁽⁹³⁾

La reconstrucción de la vía biliar ducto ductal permite el manejo endoscopio o radiológico de las complicaciones posteriores al trasplante. El manejo endoscópico es la primera linea de tratamiento para las complicaciones biliares e incluye C.P.R.E con esfinterotomía, dilataciones con balón, la colocación de *stents* o drenajes nasobiliares de forma alternativa, sin embargo se pueden realizar otros manejos cuando la vía endoscópica no es accesible, como la terapia percutanea trans hepática que permite realizar colangioplastia o colocación de drenajes biliares, y la re intervención quirúrgica. ⁽⁹³⁾

Típicamente los protocolos de C.P.R.E para estenosis de la vía biliar incluyen esfinteroplastia, con dilatación con balón y la colocación de *stent*, con repetición del procedimiento cada dos o tres meses para realizar cambios de *stent* aumentando el diámetro de este con o sin nuevas dilataciones con balón, durante al menos un año. La terapia endoscópica a seguir debe ser criterio del endoscopista dependiendo del sitio de estenosis, la longitud de esta y el diámetro de los ductos. ⁽⁹³⁾

En el caso de los donantes, la tasa de complicaciones es aproximadamente 27%. Las complicaciones más frecuentes se encuentran asociadas a la vía biliar, entre 6 al 9% de los donantes presentan complicaciones biliares principalmente posterior a la hepatectomía derecha. La mayoría de estas son transitorias y mejoran con manejo conservador, sin embargo en algunos casos requieren terapia endoscópica, percutánea o quirúrgica. La primera línea de tratamiento para fugas biliares y estenosis es la C.P.R.E. ^(93,94)

Síndrome de injerto pequeño para el tamaño

Se ha propuesto que el síndrome de injerto pequeño para el tamaño se encuentra asociado principalmente a la hiperperfusión portal, se caracteriza por colestasis prolongada, ascitis intratable, encefalopatía y tiempo de protrombina disminuido. ^(85, 87)

La Universidad de Minnessota propuso los siguientes criterios en 2009: Bilirrubina total > 10 mg/dl después del día 7 post operatorio, coagulopatía

con INR >1,5, ascitis con gasto travez de drenaje abdominal > 2 L/día en ausencia de otras causas técnicas. ⁽⁹⁵⁾

Mientras que la mas reciente definición propuesta por la universidad de Kyushu indica que se caracteriza por una disfunción del injerto evolutiva llamada hiperbilirrubinemia funcional tardía caracterizada por bilirrubina >20 mm/dl por mas de 7 días consecutivos que se presenta después de la primer semana del pos operatorio, excluyendo otros factores inmunológicos, técnicos o infecciosos. ⁽⁹⁵⁾

Los pacientes que reciben injertos pequeños para el tamaño se encuentran en mayor riesgo de presentar síndrome de injerto pequeño para el tamaño sin embargo este no es el único factor predisponente, y se reporta en la literatura hasta en 5% de trasplantes con PI/PR mayores de 0.8. Algunos factores que se han asociado a este síndrome son: el estado clínico del receptor así como la presencia de hipertensión portal, la edad del donante el porcentaje de cambios grasos macroscópicos en el injerto, tiempos de isquemia fría y caliente, lesión por isquemia reperfusión, factores inmunológicos, adecuado flujo sanguíneo de entrada y salida hepático, y gradientes de presión en el injerto. ^(85, 87)

La presencia de hipertensión portal posterior a la reperfusión así como un estado hiperdinámico a nivel esplacnico se reportan como los factores desencadenantes mas importantes. ^(85, 87)

El tratamiento consiste en la prevención mediante adecuada elección de donantes y receptores, asegurar flujos de salida y entrada hepáticos adecuados y utilizar los métodos descritos previamente para modular el

flujo portal en los casos en los que sea necesario, así como la regulación del flujo de forma tardía una vez sospechado el cuadro. (5,85, 87,95)

En casos en que se presente disfunción del injerto se ha reportado el uso de terapias como propranolol y somatostatina o análogos para disminuir la presión venosa portal, así como tratamiento sintomático hepático, sin embargo la disfunción hepática severa pueden llevar al fallo del injerto y la necesidad de re trasplante. (85, 87,95)

Las complicaciones asociadas a los procedimientos de modulación del flujo portal deben ser tomadas en cuenta. Licuefacción del bazo posterior a ligadura de la arteria esplenica o embolización puede requerir re laparotomía⁽¹⁾

Esplenectomía puede presentar complicaciones asociadas al procedimiento tales como sangrados, fístulas pancreáticas o formación de abscesos y en pacientes cirróticos trombosis de la vena porta.⁽¹⁾

Las derivaciones porto cava se asocian a encefalopatía y atrofia del injerto secundario a hipoperfusión por desvío del flujo portal, en algunas ocasiones el robo del flujo portal puede llevar a necrosis del injerto.⁽¹⁾

Atrofia unilateral hepática del trasplante dual

Casos duales presentan atrofia unilateral hepática, la cual se ha reportado hasta en 16%, a pesar de esto no se ha observado que afecte de manera significativa la función combinada de los injertos y la supervivencia del paciente. (20)

Se presenta mas frecuentemente en los lóbulos hepáticos colocados en posición heterotópica. Una hipótesis propuesta es que se prefiere colocar lóbulos hepáticos mas pequeños en esta posición con posible robo del flujo portal por el injerto de mayor tamaño, así como los cambios por estiramiento de los vasos que podrían afectar el flujo portal, se reporta hasta 15% de obstrucción del flujo portal en los injertos colocados de forma heterotópica mientras que rara vez se presenta en los injertos colocados de manera ortotópica. ⁽²⁰⁾

El síndrome del injerto desvanecido

Se ha reportado por varios autores posterior a trasplantes duales con donante vivo, corresponde a atrofia de uno de los injertos sin alteración de la función hepática, y sin una causa técnica o inmunológica demostrada. Algunos autores han propuesto que puede encontrarse asociado a factores como la incompatibilidad ABO. Debido a la baja incidencia no ha sido posible demostrar una correlación entre ambos factores, sin embargo los injertos ABO compatibles parecen tener una tasa de regeneración hepática mayor que aquellos incompatibles. Ocurre principalmente en los injertos colocados de forma heterotópica. y no requiere de tratamiento ya que no se ve afectada la función hepática global. ⁽²³⁾

Rechazo mediado por anticuerpos

Tiene dos manifestaciones clínicas en los casos de injertos incompatibles ABO. Ya sea necrosis hepática que ocurre por lo general en la primer semana post trasplante o estenosis biliar intra hepática difusa que se

presenta típicamente entre 1 o 2 meses posterior al procedimiento. La incidencia de necrosis hepática ha disminuido de forma considerable desde la terapia con Rituximab. (31,33)

Se sospecha de forma clínica cuando los títulos de iso aglutinina se encuentran superiores a lo descrito en la fase post trasplante, asociado a aumento en los niveles de aminotransferasa y o bilirrubina total dos o tres veces sobre el valor basal sin otra explicación, durante el primer mes post quirúrgico. Se debe confirmar el diagnostico mediante biopsia hepática e iniciar el tratamiento con bolos de esteroides para los casos leves, sin embargo si no hay respuesta o en caso de rechazo moderado o severo se debe tratar con recambio de plasma en conjunto con un aumento en la dosis de inmunosupresores, si no hay respuesta al tratamiento o se confirma el diagnostico histológico se administra altas dosis de inmunoglobulina intravenosa (0,5 - 1.0 mg/kg/d), esteroides (5-10 mg/kg/d) y remplazo plasmático diario, puede asociarse terapia anti células B (Rituximab) (23,31,33, 97)

La estenosis biliar intra hepática difusa se sospecha ante la presencia por T.A.C de múltiples estenosis así como dilataciones difusas y escasas de los ductos biliares intra hepáticas sin evidencia de trombosis de la arteria hepática. Se puede confirmar el diagnostico por colangiografía retrograda endoscópica. El pronostico y la calidad de vida de los paciente con este complicación es pobre, debido a los episodios repetidos de colangitis y a que la única terapia efectiva para tratarlo es el re trasplante. (31,33).

Disfunción temprana del injerto

Se presenta en 16 a 19% de los casos, factores de riesgo incluyen injertos izquierdos, volumen del injerto, niveles altos de bilirrubina pre quirúrgica, Presión de perfusión portal elevada, edad del donante, I.M.C del donante. Riesgo de pérdida del injerto en los primeros 90 días posteriores a la cirugía de 24% vs 5%. ⁽³⁾

Definida por la presencia de uno a más de los siguientes: bilirrubina $\geq$ a 10 mg/dl en día 7 post operatorio, INR $\geq$ 1 en día 7 post operatorio, niveles de ALT o AST mayor a 2000 IU/ml durante los primeros 7 días post operatorios. ⁽⁹⁶⁾

Fallo primario del injerto

Perdida irreversible de la función del injerto que ocasiona la muerte o requiere de la necesidad urgente de retrasplante durante los primeros 7 días post trasplante. Se caracteriza por elevación de AST $\geq$ 3000 IU/ml y alguna de las siguientes: INR $\geq$ 2,5 y acidosis definida como pH $\leq$ 7,3 y/o lactato $\geq$ 4 mmol/L.

Estatus de adulto 1A para re trasplante. ⁽⁶⁾

Rechazo mediado por células T (Rechazo celular agudo)

Definido de forma histológica según los criterios de Banff basados en el grado de inflamación portal, daño o inflamación biliar, e inflamación venosa endotelial. Los cuales se clasifican según su grado en leve, moderado y severo. ⁽⁹⁷⁾

La severidad del rechazo se basa en intensidad y distribución de la inflamación; Extension del daño tisular; signos directos e indirectos de lesión vascular o por isquemia. ⁽⁹⁷⁾

El rechazo temprano se representa típicamente durante los primeros 90 días posteriores al trasplante. Posterior a estos se conoce como rechazo tardío e histologicamente presentan cambios diferentes, aunque su tratamiento es el mismo. El rechazo temprano tiene una incidencia entre 10-30% en trasplante ortotópico, con poco impacto sobre la sobrevida del paciente y el injerto. ⁽⁹⁷⁾

El rechazo leve se trata con aumento en la dosis de inhibidores de la calcineurina (ICN) con o sin asociar algún otro agente (inhibidores motor o antimetabolitos). La inmunoterapia basada en Tacrolimus es mas efectiva en reducir la incidencia y la severidad del rechazo en comparación con la ciclosporina. ⁽⁹⁷⁾

El rechazo moderado o severo debe tratarse con pulsos de esteroides (500mg-1000 mg cada día por 3 días) con aumento en la dosis de ICN y/o otro agente además de reiniciar la terapia profiláctica para infecciones oportunistas por 3 a 6 meses. Si no hay respuesta al tratamiento y/o el paciente presenta datos de colectasis severa se puede optar por tratamiento con globulina antitímocítica. ⁽⁹⁷⁾

Rechazo crónico

Combinación de respuesta celular y humoral, puede ocurrir meses o años después del trasplante. Típicamente se presenta por la persistencia del rechazo agudo y resulta en daño irreversible vascular o biliar. La incidencia es de 1 a 5%. Los criterios diagnósticos incluyen Atrofia de los ductos con o sin pérdida de estos, en la mayoría de ductos o pérdida de ductos que afecta mas del 50% del tracto portal o arteriopatía obliterante de chulas espumosas. (9, 97)

Complicaciones Infecciosas

En los donantes hepáticos corresponde a la complicación más frecuente, con media de 6%, siendo más frecuentes las infecciones de sitio quirúrgico, tracto urinario y neumonías. En receptores se presenta hasta en 32% de los casos. (3)

En los casos de injertos ABOi los pacientes con MELD mas altos y con menos capacidad funcional pueden ser mas susceptibles a complicaciones, debido a regímenes de inmunosupresión mas potentes, y a la rápida depleción de las células B ocasionada por la terapia con rituximab, en las primeras 48 a 72 hrs de administrado pero que puede durar por varios meses, además las dosis repetidas de este medicamento pueden ocasionar hipogammaglobulinemia prolongada lo que podría aumentar el riesgo de complicaciones infecciosas. (28)

El uso de injertos sintéticos vasculares para la reconstrucción venosa del drenaje hepático se ha asociado a complicaciones infecciosas secundarias a infección del injerto, algunos factores de riesgo asociados son la trombosis del injerto, fuga biliar. Inicialmente se debe de tratar con

cobertura antibiótica adecuada, drenaje de las fugas biliares para evitar el contacto con la prótesis. Sin embargo si persisten datos de infección, afecta la condición del injerto o del paciente se debe remover el injerto ya sea por métodos endoscopios o quirúrgicos.

Algunas de las infecciones más comunes que se presentan en estos pacientes pueden ser bacterianas asociada a accesos vasculares, intra abdominal, neumonía, colangitis. fungemias por *Cándida Albicans* o *Aspergillus* e infecciones virales causadas por Citomegalovirus, Herpes Simplex virus y Ebstein Barr. ⁽⁹⁾

Otras complicaciones

Alteraciones metabólicas, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes de novo asociados a los inhibidores de la calcineurina y esteroides. Disfunción renal asociada a Ciclosporina o Tacrolimus que típicamente se corrige con disminución de la dosis o cambio en el tratamiento por M.M.F. Mielosupresion o alteraciones gastrointestinales secundarias a M.M.F. ⁽⁸⁹⁾

Alteraciones psiquiátricas en donantes con incidencia de 4%.

Recidiva de la enfermedad de fondo, la mayoría de los casos de hepatitis viral por virus B o C recidivan. No se ha asociado aumento en la recidiva de hepatocarcinoma con respecto al trasplante con donante cadavérico.

⁽³⁾

Hernias incisionales 6% donantes. Derrame pleurales 5%. Pancreatitis 0,2%,
oclusión intestinal 2% de intestino delgado. ⁽³⁾

Bibliografía

1. S.-G. Lee. A Complete Treatment of Adult Living Donor Liver Transplantation: A Review of Surgical Technique and Current Challenges to Expand Indication of Patients. *American Journal of Transplantation* 2015; 15: 17–38
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2016 vol. 64 j 433–485
3. Samir Abu-Gazala et al. Status of Adult Living Donor Liver Transplantation in the United States Results from the Adult-To-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study. *Gastroenterol Clin N Am* 47 (2018) 297–311
4. BTS UK Guidelines Living Donor Liver Transplantation, July 2015
5. Charles M. Miller et al. The International Liver Transplantation Society Living Donor Liver Transplant Recipient Guideline. *Transplantation*. May 2017 Vol 101, Number 5
6. Decreto 41555-S. Diario Oficial La Gaceta de la Republica de Costa Rica. San Jose Costa Rica, 12 de febrero del 2019.
7. Decreto 39895-S. Diario Oficial La Gaceta de la Republica de Costa Rica. San Jose Costa Rica, 12 de Octubre del 2016.
8. Ley 9222. Diario Oficial La Gaceta de la Republica de Costa Rica. San Jose Costa Rica, 13 de marzo del 2014.
9. Asan Medical Center. Clinical practice guidelines for nurses. *Liver Transplantation Nursing*.
10. Eun Hae Um et al. Calculation of standard liver volume in Korean adults with analysis of confounding variables. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2015;19:133-138
11. Lui SA et al. Standard Formulae in Predicting Liver Volumes: A South East Asian Series of Adult Living Donors. *Transplant Technol Res* 2016, 6:1

12. LoCM, FanST, ChanJKF, WeiW, LoRJW, LaiCL. Minimum graft volume for successful adult-to-adult living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation* 1996; 62: 696– 698.
13. Kiuchi T, Tanaka K, Ito T, et al. Small-for-size graft in living donor liver transplantation: How far should we go? *Liver Transplant* 2003; 9: S29–S35.
14. Wasaki J et al. Donor morbidity in right and left hemiliver living donor liver transplantation: the impact of graft selection and surgical innovation on donor safety. *Transpl Int* 2014;27:1205–1213.
15. Plauth M et al. ESPEN guidelines on clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition*, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.022>
16. Hyun Young Woo et al. Outcome of donor biliary complications following living donor liver transplantation. *Korean J Intern Med* 2018;33:705-715
17. Park GC et al. A review of current status of living donor liver transplantation.. *HepatoBiliary Surg Nutr* 2016;5(2):107-1
18. Shin Hwang et al. Lessons Learned From 1,000 Living Donor Liver Transplantations in a Single Center: How to Make Living Donations Safe. *LIVER TRANSPLANTATION* 12:920-927, 2006
19. Shiraz AR. Vascular Complications in Living Donor Liver Transplantation at a high volume Centre: Evolving Protocols and Trends Observed over 10 years. *Liver Transplantation* .
20. Yinzhe X et al. Living Donor Liver Transplantation Using Dual Grafts: Experience and Lessons Learned From Cases Worldwide. *LIVER TRANSPLANTATION* 21:1438–1448, 2015
21. Cheah YL et al. Incidence of death and potentially life threatening near miss events in living donor hepatic lobectomy; a world-wide survey. *Liver Transpl* 2013;19:499-506.
22. Akamatsu N et al. Impact of live donor age (>50) on liver transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 3189– 3193.

23. J. H. Kwon et al. Dual-graft adult living donor liver transplantation with ABO-incompatible graft: Short-term and long-term outcomes. *Am J Transplant*. 2018;18:424–433.
24. Lee S et al. An adult-to-adult living donor liver transplant using dual left lobe grafts. *Surgery* 2001; 129: 647–650.
25. Lee SG et al. Seventeen adult-to-adult living donor liver transplantations using dual grafts. *Transplant Proc* 2001; 33: 3461–3463.
26. Lu CH et al. Regeneration and outcome of dual grafts in living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2012;26:E143-8.
27. Soejima Y et al. Living donor liver transplantation using dual grafts from two donors: a feasible option to overcome small-for-size graft problems? *Am J Transplant* 2008;8:887-92
28. Dipesh Kumar Yadav et al. ABO-Incompatible Adult Living Donor Liver Transplantation in the Era of Rituximab: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice* Volume 2019
29. P. G. Northup et al. “Excess mortality on the liver transplant waiting list: unintended policy consequences and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) inflation,” *Hepatology*, vol. 61, no. 1, pp. 285–291, 2015.
30. H. Egawa, S. et al. “Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: a Japanese multicenter study,” *American Journal of Transplantation*, vol. 14, no. 1, pp. 102–114, 2014.
31. Seong Hoon Kim et al. A simplified protocol using rituximab and immunoglobulin for ABO-incompatible low-titre living donor liver transplantation. *Liver International*. 2018;38:932–939.
32. Young-In Yoon et al. Outcome of ABO-incompatible adult living-donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2018 vol. 68 j 1153–1162
33. Seong Hoon Kim et al. Impact of ABO-incompatibility on hepatocellular carcinoma recurrence after living donor liver transplantation. *European Journal of Surgical Oncology* April 2018.

34. Toru Ikegami et al. Eversion Technique to Prevent Biliary Stricture After Living Donor Liver Transplantation in the Universal Minimal Hilar Dissection Era. *Transplantation*. January 2017 Volume 101 Number 1
35. J.D. Kim et al. Experience of ABO-Incompatible Living-Donor Liver Transplantation With a New Simplified Intravenous Immunoglobulin Protocol: A Propensity Score-Matching Analysis. *Transplantation Proceedings*, 48, 1134e1138 (2016)
36. J. Leea,b J.G. et al. Results of ABO-Incompatible Liver Transplantation Using a Simplified Protocol at a Single Institution. *Transplantation Proceedings*, 47, 723e726 (2015)
37. Welker MW et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation—an emerging clinical challenge. *Transpl Int* 2013;26:109–118.
38. Lee SG et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: current status in Korea. *Transplant Proc* 2012;44:520–522.
39. JH Kwon et al. Dual-graft adult living donor liver transplantation with ABO-incompatible graft: Short-term and long-term outcomes. *Am J Transplant*. 2018;18:424–433
40. Amar Gupta Et al. Role of living donor liver transplantation in acute liver failure *Liver transplantation* 2019. Artículo aceptado aun no publicado.
41. Viniyendra Pamecha et al. Live donor liver transplantation for acute liver failure- donor safety and recipient outcome 2019.
42. Ping Wan et al. Operative Outcomes of Adult Living Donor Liver Transplantation and Deceased Donor Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *LIVER TRANSPLANTATION*, Vol. 20, No. 4, 2014
43. Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al. Living-donor liver transplantation for high-urgency situations. *Transplantation* 2003; 75: 533–536.

44. Raffaele Brustia et al. Enhanced Recovery in Liver Transplantation: A Feasibility Study. *World J Surg* (2019) 43:230–241
45. Song J. G. Et al five minute parameter of thromboelastometry Is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogeneaemia in patients undergoing liver transplantation. *British Journal of anaesthesia* 112 (2):290-7 (2014)
46. Gorlinger K. Et al ROTEM diagnosis and therapy guidelines for liver transplantation
47. Choon Hyuck et al. Results of consecutive 54 cases of purely laparoscopic 41. donor hepatectomy for adult living donor liver transplantation recipients, accepted manuscript 2019, doi: 10.1002/lt.25307
48. Boram Lee et al. Comparison of Pure Laparoscopic and Open Living Donor Right Hepatectomy after a Learning Curve. doi: 10.1111/ctr.13683 . 2019
49. Lee SG. et al. Anterior segment congestion of right liver lobe graft in living donor liver transplantation and its strategy to prevent congestion. *J Korean Soc Transplant (English Abstracts)* 1999; 13: 213–219.
50. Sugawara Y et al. Refinement of venous reconstruction using cryopreserved veins in right liverrafts. *Liver Transplant* 2004; 10: 541–547.
51. Uchida K et al. Three-dimensional computed tomography scan analysis of hepatic vasculatures in the donor liver for living donor liver transplantation. *Liver Transplant* 2010; 16: 1062–1068.
52. Lo CM, et al. Increased risk for living liver donors after extended right lobectomy. *Transplant Proc* 1999; 31: 533–534.
53. Sano K et al. Evaluation of hepatic venous congestion: Proposed indication criteria for hepatic vein reconstruction. *Ann Surg* 2002; 236: 241–247.
54. Lee SG, et al. Modified right liver graft from a living donor to prevent congestion. *Transplantation* 2002; 74: 54–59.

55. Hwang S et al. Usability of ringed polytetrafluoro-ethylene grafts for middle hepatic vein reconstruction during living donor liver transplantation. *Liver Transplant* 2012; 18: 955–965.
56. Lo CM et al. Hepatic venoplasty in living-donor liver transplantation using right lobe graft with middle hepatic vein. *Transplantation* 2003; 75: 358–360.
57. Malago M et al. Hepatic venous outflow reconstruction in right live donor liver transplantation. *Liver Transplant* 2005; 11: 364–365.
58. Hwang S et al. Outflow vein reconstruction of extended right lobe graft using quilt venoplasty technique. *Liver Transplant* 2006; 12: 156–158.
59. Lee SG et al. Techniques of reconstruction of hepatic veins in living-donor liver transplantation, especially for right hepatic vein and major short hepatic veins of right-lobe graft. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 131–138.
60. Takahashi M et al. Morphometric analysis of conformational changes in hepatic venous system after right lobe living donor liver transplantation. *Hepatol Res* 2011; 41: 318–327.
61. Hwang S et al. Hemodynamics-compliant reconstruction of the right hepatic vein for adult living donor liver transplantation with a right liver graft. *Liver Transplant* 2012; 18: 858–866.
62. Kishi Y et al. Alternatives to the double vena cava method in partial liver transplantation. *Liver Transplant* 2005; 11: 101–103.
63. Hwang S et al. Quilt venoplasty using recipient saphenous vein graft for reconstruction of multiple short hepatic veins in right liver grafts. *Liver Transplant* 2005; 11: 104–107.
64. Ping-Chun Li et al. Hepatic Artery Reconstruction in Living Donor Liver Transplantation Using Surgical Loupes: Achieving Low Rate of Hepatic Arterial Thrombosis in 741 Consecutive Recipients—Tips and Tricks to Overcome the Poor Hepatic Arterial Flow. LI ET AL. *LIVER TRANSPLANTATION*, July 2017

65. Deniz Balci et al. Hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation. Hot topics in living donor liver transplantation. Volume 24. Number 5. October 2019
66. Yamada T et al. Surgical techniques and long-term outcomes of living donor liver transplantation for Budd-Chiari syndrome. *Am J Transplant* 2006;6:2463-9.
67. Yan L et al. Living donor liver transplantation for Budd-Chiari syndrome using cryopreserved vena cava graft in retrohepatic vena cava reconstruction. *Liver Transpl* 2006;12:1017-9.
68. Shimoda M et al. Utilization of autologous vein graft for replacement of the inferior vena cava in living-donor liver transplantation for obliterative hepatocavopathy. *Transpl Int* 2007;20:804-7.
69. Moon DB et al. Side-to-end renoportal anastomosis using an externally stented polytetrafluoroethylene vascular graft for a patient with a phleboscrotic portal vein and a large spontaneous splenorenal shunt. *J Am Coll Surg* 2011;212:e7-11.
70. Moon DB et al. Restoration of portal flow using pericholedochal varix in adult living donor liver transplantation for total portosplenomesenteric thrombosis. *Liver Transpl* 2014;20:612-5.
71. Xiaodong Sun et al. Utilization of extracorporeal membrane oxygenation for a severe cardiocirculatory dysfunction recipient in liver transplantation. Sun et al. *Medicine* (2018) 97:37.
72. Katsunori Sakamoto et al. reconstruction of Middle Hepatic Vein Tributaries With Artificial Vascular Grafts in Living Donor Liver Transplant Using Right Lobe Grafts: A Case Series. *Transplantation Proceedings*, 2019 51, 1506-1510
73. Tatsuya Orimo et al. Usefulness of artificial vascular graft for venous reconstruction in liver surgery. *World Journal of Surgical Oncology* 2014, 12:113
74. Shin Hwang et al. Cryopreserved Iliac Artery is Indispensable Interposition Graft Material for Middle Hepatic Vein Reconstruction of Right Liver Grafts. *Liver Transplantation*, Vol 11, No 6 (June), 2005: pp 644-649

75. Cemalettin Koc et al. Analysis of Risk Factors Affecting the Development of Infection in Artificial Vascular Grafts Used for Reconstruction of Middle Hepatic Vein Tributaries in Living Donor Liver Transplantation. Transplantation September 2019 Volume 103 Number 9
76. Nam-Joon Yi et al. An Artificial Vascular Graft Is a Useful Interpositional Material for Drainage of the Right Anterior Section in Living Donor Liver Transplantation. LIVER TRANSPLANTATION 13:1159-1167, 2007
77. Cemalettin Aydin et al. Storage of Allogeneic Vascular Grafts: Experience From a High-Volume Liver Transplant Institute. Int Surg 2013;98:170–174
78. Wee Ling Heng et al. Banking of cryopreserved iliac artery and vein homografts: clinical uses in transplantation. Cell Tissue Bank (2015) 16:235–242
79. Osborne Joel C. et al. STANDARDS FOR TISSUE BANKING. American Association of Tissue Banks 14 edition. 2016
80. Chih-Chi Wang et al. Outcomes of Long Storage Times for Cryopreserved Vascular Grafts in Outflow Reconstruction in Living Donor Liver Transplantation. LIVER TRANSPLANTATION 20:173–181, 2014
81. Shah SA et al. Biliary strictures in 130 consecutive right lobe living donor liver transplant recipients: Results of a Western center. Am J Transplant 2007; 7: 161–167
82. Lee SG et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation at the Asan Medical Center, Korea. Asian J Surg 2002; 25: 277–284.
83. Toru Ikegami et al. Eversion Technique to Prevent Biliary Stricture After Living Donor Liver Transplantation in the Universal Minimal Hilar Dissection Era. Transplantation January 2017 Volume 101 Number 1
84. Jin Hyoungh Kim et al. Transvenous Variceal Embolization during or after Living-donor Liver Transplantation to Improve Portal Venous Flow. J Vasc Interv Radiol 2009; 20:1454–1459

85. Yue Yan et al. Outcomes of adult patients adopting small-for-size grafts in living donor liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 18 (2019) 206–213
86. Hany Shoreem et al. Small for size syndrome difficult dilemma: Lessons from 10 years single centre experience in living donor liver transplantation. *World J Hepatol* 2017 July 28; 9(21): 907-952
87. Roberto I. Troisi et al. Graft inflow modulation in adult-to-adult living donor liver transplantation: A systematic review. *Transplantation Reviews* 31 (2017) 127–135
88. Seung Duk Lee et al. Graft-to-recipient weight ratio lower to 0.7% is safe without portal pressure modulation in right-lobe living donor liver transplantation with favorable conditions. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014, Vol 13, No 1
89. Kristina Lemon et al. Critical Care Management of Living Donor Liver Transplants. *Crit Care Clin* 35 (2019) 107–116
90. Pillai AA et al. Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009;15:4225–4233
91. Swaytha Ganesh et al. Drug Metabolism, Drug Interactions, and Drug-Induced Liver Injury in Living Donor Liver Transplant Patients. *Clin Liver Dis* 21 (2017) 181–196
92. Kenneth S. H. Et al. Systematic review and meta-analysis of studies of biliary reconstruction in adult living donor liver transplantation. *ANZ J Surg* 87 (2017) 121–125
93. Harshavardhan B Rao et al. Biliary strictures complicating living donor liver transplantation: Problems, novel insights and solutions. *World J Gastroenterol* 2018 May 21; 24(19): 2061-2072
94. Hyun Young Woo et al. Outcome of donor biliary complications following living donor liver transplantation. *Korean J Intern Med* 2018;33:705-715

95. Taizo Hibi et al. Small-for-Size Syndrome in LT. CLINICAL LIVER DISEASE, VOL 10, NO 4, OCTOBER 2017
96. Pulkit Sethi. Living Donor Liver Transplantation Using Small-for-Size Grafts: Does Size Really Matter?. Journal of Clinical and Experimental Hepatology. June 2018. Vol. 8. No. 2. 125–131
97. Michael Charlton. Et al. International Liver Transplant Society Consensus Statement on IMMUNOSUPPRESSION IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS. Transplantation DOI: 10.1097/TP.0000000000002147
98. Swaytha Ganesh. Drug Metabolism, Drug Interactions, and Drug-Induced Liver Injury in Living Donor Liver Transplant Patients. Clin Liver Dis 21 (2017) 181–196