



Revista Colombiana de Anestesiología  
ISSN: 0120-3347  
publicaciones@scare.org.co  
Sociedad Colombiana de Anestesiología y  
Reanimación  
Colombia

Valencia M., Erick; Díaz G., José Luis; Marin, Angela Maria  
Trasplante hepático. Manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos. Una Opinión de dos Continentes  
Revista Colombiana de Anestesiología, vol. XXIX, núm. 2, 2001  
Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación  
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=195118172003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica  
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# **Trasplante hepático**

## **Manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos**

### **Una Opinión de dos Continentes**

**Dr. Erick Valencia M.\* Dr. José Luis Díaz G.\*\* Angela Maria Marin\*\*\***

#### **RESUMEN**

*Desde el descubrimiento de la ciclosporina, los avances en el manejo de los pacientes trasplantados han sido parte fundamental del cuidado postoperatorio en las unidades de cuidados intensivos. Lentamente, la recuperación de estos pacientes paso de un simple cuidado posquirúrgico a un detallado enfoque y manejo por sistemas, con énfasis en la recuperación fisiopatológica de los pacientes con enfermedad hepática. Por lo tanto, la frecuente aparición de complicaciones pulmonares, cardiovasculares, hematológicas, infecciosas, etc., en este grupo de pacientes ha hecho del cuidado pos-trasplante hepático una parte fundamental de la especialización del cuidado crítico. Los avances en tecnología genética, quirúrgica y farmacológica harán del paciente trasplantado un paciente común en las unidades de cuidado intensivo.*

#### **SUMMARY**

*Since Cyclosporin discovery, the advances in the handling of the trasplanted patients have been fundamental part of the post-surgical care in the intensive care units. Throughout the years, patient recovery has changed from a simple post-surgical care to a detailed approach and management by system focus, remarking the recovery of pathophysiologic problems, which characterize patients with liver disease. Therefore, the frequent appearance of complications: pulmonary, cardiovascular, haematological, infectious, etc., in this group of patients are fundamental parts of the specialization of the post-transplant care to intensivists. Technologic advances in genetic engineer, surgical and pharmacological will make trasplanted patient more and more common in intensive care units.*

#### **INTRODUCCIÓN**

El cuidado pos-operatorio inmediato del paciente receptor de un trasplante hepático es similar al de un paciente después de una cirugía abdominal mayor. Sin embargo posee características únicas: la función del órgano trasplantado es variable, aparición de problemas técnico-quirúrgicos, metabólicos y efectos adversos de los fármacos inmunosupresores. La mayoría de pacientes receptores en el trasplante hepático (TH) se extubaban en las primeras 36 horas luego de ingresar a la unidad de cuidados intensivos (UCI), la evolución pos-operatoria varía y el subgrupo que desarrolla una falla multisistémica exige la disposición de un recurso humano y tecnológico adecuado<sup>1</sup>.

Las tasa de sobrevivida a un año pos-trasplante ha aumentado de un 30% en los años 80 a más del 85% en la actualidad; las razones para esta mejoría dramática incluyen: optimización en los regímenes inmunosupresores, las técnicas de preservación y quirúrgicas, el tratamiento efectivo para el rechazo e infección y el cuidado en el período crítico perioperatorio. El objetivo de esta revisión es analizar desde el punto de vista de cuidados intensivos, el manejo del paciente receptor en el TH, con énfasis en conceptos de ciencias básicas en donde es necesario y adaptando los protocolos de manejo de un país desarrollado y otro en vía de desarrollo.

#### **MANEJO Y EVALUACIÓN INICIALES**

Al ingreso del paciente a la UCI un miembro del grupo de trasplantes del área quirúrgica debe suministrar un resumen de la historia clínica, la evolución intraoperatoria, un informe del procedimiento quirúrgico y la anestesia. El cuidado pos-

operatorio incluye: a) estabilización y recuperación de órganos vitales (cardiovascular, pulmonar, renal), b) evaluación de la función del injerto e inmunosupresión adecuada, c) monitoreo y tratamiento de complicaciones directamente o indirectamente relacionadas al trasplante.

El manejo pos-operatorio debe ser guiado por protocolos, con la participación de varios especialistas y uso de apropiados canales de comunicación entre ellos. De igual forma, debe haber una participación definida por parte de la enfermera, la nutricionista, la terapeuta respiratoria y el médico intensivista, todos con un entrenamiento en el manejo de pacientes de trasplante hepático en la UCI. En el ingreso a la UCI, se tiene en cuenta las variables que han demostrado aumento de la mortalidad: alteración del estado mental, hipotensión, hipotermia y niveles de bilirrubina mayores de 14.8 mg/dl. Durante la estancia en la UCI los factores de riesgo más importantes son: ventilación mecánica mayor de 14 días, requerimiento de diálisis, necesidad del catéter en la arteria pulmonar para el manejo hemodinámico, nutrición parenteral, soporte inotrópico y vasopresor, presencia de infiltrados pulmonares, infección y bacteremia<sup>1</sup>. A pesar de los factores adversos para el pronóstico y el alto costo del manejo de estos pacientes, la calidad de vida a largo plazo no parece afectarse<sup>2</sup>.

Un examen físico y un análisis por sistemas se realiza para valorar la condición clínico-fisiológica. El estado hiperdinámico, con alto gasto cardíaco y bajas resistencias vasculares sistémicas es lo usual. El manejo requiere un adecuado suministro de líquidos para mantener una normovolemia y algunas veces se requieren inotrópicos. Cuando se necesitan grandes cantidades de líquidos, se prefieren los coloides; con una menor infusión de cristaloides, facilitándose el paso del líquido acumulado en el espacio intersticial (durante el TH) hacia el intravascular. Hasta un 15 % de los pacientes sometidos a TH son reintervenidos por hemorragia pos-operatoria<sup>1</sup>. El registro continuo de los signos vitales y mediciones seriadas de la hemoglobina (cada 4 horas) permiten un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

Los pacientes usualmente recobran la conciencia entre 6 – 12 horas luego del ingreso a la UCI, dependiendo de las dosis de opiodes, sedantes y anestésicos recibidos. Aquellos quienes tenían encefalopatía hepática preoperatoria pueden tardar más en despertar, requiriendo el soporte ventilatorio mecánico por 12 – 36 horas. La ventilación mecánica persigue mantener una buena oxigenación celular sin afectar el flujo sanguíneo del nuevo órgano; por el aumento en la presión positiva al final de la espiración (PEEP) se reduce el GC y aumenta la presión venosa hepática, por ende esta debe ser usada con cautela. (No más de 4 – 5 cm H<sub>2</sub>O).

Parámetros como la modesta elevación en las enzimas hepáticas, producción de bilis, mejoría en los parámetros de coagulación y el desarrollo de alcalosis metabólica indican una adecuada función del injerto en el pos-operatorio inmediato. Si se detecta una aparente disfunción en el injerto se debe evaluar los vasos sanguíneos del nuevo órgano por medio de un eco doppler.

Exámenes de laboratorio como gases arteriales, electrolitos, calcio ionizado, glucosa plasmática y tromboelastografía deben ser solicitados en forma periódica. La **hiperglicemia** ocurre en todos los pacientes después de la reperfusión del injerto y puede persistir en el pos-operatorio<sup>1,3</sup>. La insulino terapia generalmente no es necesaria a menos que haya un estado hiperosmolar preexistente o que las concentraciones de glicemia lleguen a ser mayores de 500 mg / dl. La **hipernatremia** puede deberse a la administración intraoperatoria de bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, o productos sanguíneos con citrato. Cuando la hipernatremia contribuye al estado hiperosmolar, debe tratarse para disminuir el riesgo de mielinolisis del puente del tallo cerebral en el sistema nervioso central. El desarrollo de **Alcalosis Metabólica** puede ser esperado después de un adecuado trasplante hepático. Esta es desencadenada por el metabolismo del citrato suministrado con los productos sanguíneos durante el intraoperatorio. La alcalosis

metabólica puede desencadenar arritmias cardíacas y retardo en la liberación de la ventilación mecánica; en los casos severos (exceso de bases < de -6 meq / L) puede ser tratado con acetazolamida IV o VO. La **hipokalemia** frecuentemente acompaña a la alcalosis metabólica y los reemplazos de cloruro de potasio son necesarios principalmente en el período pos-operatorio temprano<sup>1</sup>. En pacientes sin disfunción renal el suplemento de potasio se debe comenzar tan pronto como lo niveles sanguíneos alcancen niveles de 4 meq/L.

## MEDICAMENTOS DE RUTINA

El grupo de medicamentos suministrados en forma rutinaria en el postoperatorio inmediato son: inotrópicos como dopamina, dobutamina, dopexamina, morfina, antimicrobianos, profilaxis de úlceras de estrés e inmunosupresores.

La **Dopamina** es usada en muchas instituciones para mejorar la perfusión renal durante el período perioperatorio, para reducir el riesgo de subsecuente falla renal y para facilitar la diuresis a pesar de no haber una validación científica de esta conducta. El uso de bajas dosis de dopamina ayuda como inotrópico en el pos-operatorio inmediato en situaciones de hipotensión. La elección de **Dopexamina** o **Dobutamina** como alternativa a la Dopamina para mejorar la perfusión esplácnica después del trasplante hepático no ha sido definida; ambas pueden utilizarse teniendo en cuenta el estado hemodinámico actual<sup>4</sup>.

La mayoría de los pacientes experimentan poco dolor durante el trasplante hepático<sup>5</sup>; sin embargo aquellos pacientes que desarrollen dolor asociado a distensión abdominal e íleo postoperatorio, con enfermedades metabólicas de base y aquellos con altas dosis de analgesia preoperatoria; pueden requerir dosis considerables de opioides. No se puede desconocer el agravamiento por se del íleo con los opioides. Los antiinflamatorios no esteroideos o cualquier droga que desencadenen inhibición de la función plaquetaria deben ser evitados. La **morfina** puede ser el analgésico de elección para este grupo de pacientes debido a que este tiene una larga acción y el metabolismo es poco afectado por las anormalidades de la función hepática. El advenimiento de la analgesia controlada por el paciente ha optimizado el manejo del dolor pos-operatorio con opioides.

Varios factores predisponen al sangrado y úlceras gastrointestinales en el pos-operatorio inmediato: estrés quirúrgico, trombocitopenia, hipo o hipertensión sistémica. Aunque los **anti - H2** pueden ser utilizados en este grupo de pacientes, el efecto sobre el sistema de oxidación de la citocromo P-450 puede alterar el metabolismo de otros medicamentos. Algunos grupos de trasplantes han adoptado el uso de **Sulfato de Mg** con buenos resultados. El **Sucralfate** debe ser utilizado con precaución ya que puede alterar la absorción de algunos medicamentos administrados por vía oral. Algunos centros de trasplantes han empleado la **decontaminación selectiva** del tracto gastrointestinal para reducir la incidencia de infecciones pos-operatorias. La decontaminación incluye el uso de antibióticos por vía oral con el fin de erradicar del tracto gastrointestinal microorganismos potencialmente patógenos, principalmente bacterias gram-negativas y hongos<sup>6</sup>. Esta técnica ha producido efectos positivos y negativos en los estudios clínicos, pero no ha sido evaluada en un estudio controlado en pacientes receptores de trasplante hepático.

Los medicamentos inmunosupresores que son rutinariamente suministrados después del trasplante hepático son: **Esteroides, Azathioprina y Ciclosporina o Tracolimus (FK-506) y Micofenolato Mofetil**. La administración de ciclosporina o tracolimus se inicia cuando se haya confirmado una adecuada función renal pos-operatoria. La dosis de ambas drogas debe ser basada en las concentraciones sanguíneas de la droga. En algunos centros se prefiere tomar niveles séricos los días lunes, miércoles y viernes. Los efectos secundarios de la droga han sido bien documentados y los principales son: hipertensión, convulsiones, hiperbilirrubinemia y nefrotoxicidad. El tracolimus, cuando es utilizado como reemplazo de la ciclosporina puede disminuir la aparición de rechazos

pero con mayor cantidad de efectos adversos (nefrotoxicidad y neurotoxicidad)<sup>7</sup>.

## **COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO**

Las complicaciones tempranas pos-trasplante hepático pueden relacionarse directamente a problemas técnicos de la intervención, inmunosupresión, a efectos residuales de la falla hepática u otro factor no relacionado. El aspecto más importante es el temprano reconocimiento y manejo de la complicación.

### **Complicaciones Cardiovasculares**

La mayoría de los pacientes manifiestan una circulación hiperdinámica durante el pos-operatorio inmediato<sup>8</sup>, hay un grupo de pacientes que se presentan con gasto cardíaco normal o disminuido en el postoperatorio inmediato y esto parece estar asociado con aumento de la morbilidad y la mortalidad<sup>9</sup>. la circulación hiperdinámica de estos pacientes es reflejada por la presencia de resistencias periféricas alrededor de 650 dyn.cm<sup>-5</sup> sin que esto deba alarmar al grupo de la unidad. El estado hiperdinámico puede persistir hasta 2 semanas después de la cirugía<sup>10</sup>. Esta condición generalmente no requiere soporte vasopresor. En caso de necesitarse por haber compromiso de la presión arterial y la perfusión sistémica se pueden utilizar dosis bajas de dopamina (4 – 5 ug/k/min) o de norepinefrina. (0.02 – 0.08 ug/k/min) La hipertensión sistémica puede desarrollarse durante el pos-operatorio inmediato, sin relación necesariamente con la terapia inmunosupresora<sup>11</sup>. Sin embargo algunos creen que la ciclosporina es el factor más importante ya que los niveles más altos de tensión arterial se han reportado en aquellos que reciben este medicamento<sup>11</sup>. En una serie el 15,7% de los pacientes requirieron tratamiento por hipertensión significativa<sup>12</sup>. Aunque la fisiopatología de la HTA inducida por ciclosporina no es clara se cree que es debida a un aumento en el tono vascular y a esto se debe la efectividad de los calcioantagonistas como tratamiento antihipertensivo<sup>11</sup>.

El verapamilo, amlodipino, diltiazem y nicardipino disminuyen el metabolismo de la ciclosporina en un 300%, 40%, 20-30% y 20% respectivamente. Con el uso del Diltiazem se requieren menos dosis inmunosupresoras.

En el pos-operatorio inmediato puede emplearse Nitroprusiato o Nitroglicerina IV, con el fin de evitar complicaciones como hemorragias cerebrovasculares e isquemia miocárdica.

La incidencia de isquemia miocárdica pos-operatoria es del 5 al 13%<sup>12</sup>; esta puede aumentar por la mayor edad de los candidatos a trasplante, por esta razón se debe realizar una evaluación preoperatoria racional y procedimientos de revascularización miocárdica cuando estén indicados. El edema pulmonar pos-trasplante no es infrecuente y es debido a sobrecarga de volumen intraoperatorio, usualmente se resuelve en 72 horas; puede ser la manifestación de una cardiomiopatía no reconocida en el preoperatorio.

La falla ventricular derecha es una complicación rara asociada a hipertensión arterial pulmonar con reporte de muertes<sup>13</sup>. La hipertensión portal es el factor predisponente más importante. El cateterismo cardíaco derecho puede ser necesario en el preoperatorio para establecer el diagnóstico y eventualmente si la hipertensión pulmonar es severa puede contraindicar la cirugía. Se han empleado medicamentos como prostaciclina, óxido nítrico y nitroprusiato para el control de la hipertensión pulmonar pos-operatoria con buenos resultados.

Las alteraciones hemodinámicas y las alteraciones de perfusión esplácnica han sido implicadas en la aparición de alteraciones en la función del injerto en los períodos iniciales después del trasplante. Con base en esto, hay quienes defienden sostener una buena perfusión en el pos-operatorio, usando diferentes sustancias para mejorar

condiciones de flujo como los inodilatadores como la **Prostaciclina** 4 ng/k/min o sustancias que mejoren la reología sanguínea disminuyendo los procesos obstructivos. La Prostaciclina mejora las condiciones de oxigenación del lecho esplácnico disminuyendo el Delta de Oxígeno esplácnico (DO = Contenido de oxígeno venoso mixto – contenido venoso de oxígeno hepático). Sin embargo, no hubo mejoría en la disminución de aminotransferasas hepáticas, ni en la sobrevida del injerto<sup>14</sup>.

El surgimiento de diferentes métodos para valorar la perfusión de los pacientes ha permitido comparar los grados de alteración de oxigenación tisular, bien sea desencadenada por alteraciones en el transporte de oxígeno o alteraciones en el flujo. Son pocos los marcadores propuestos como posibles indicadores de hipoxia tisular post-trasplante hepático: exceso de bases, lactato sérico y tonometría gástrica. El lactato sérico generalmente aumenta desde 1.1 mmol/L hasta 5.8 mmol/L a los 120 minutos de la fase anhepática pero una correcta perfusión durante el resto del acto quirúrgico permite llevar al paciente a la UCI con niveles de *lactato* y de exceso de bases en un estado normal<sup>1,15</sup>. El uso de la *tonometría* gástrica continua en investigación para valorar la hipoperfusión en pacientes críticos, siendo una herramienta que depende del entrenamiento de la persona que interpreta los resultados, modificaciones de la técnica según la patología a evaluar y aspectos en relación a la técnica misma<sup>16</sup>. Aun así, algunos han intentado correlacionar el pHg (pH gástrico) < 7.30 a las 3 horas del injerto con alteración de la función del injerto, pero el escaso número de pacientes que se complicaron no permitieron establecer esto como un criterio definitivo<sup>17,18</sup>. Además, el pinzamiento aórtico durante el procedimiento quirúrgico puede comprometer la circulación esplácnica y así alterar los valores del pHg<sup>19</sup>. A pesar de lo anterior y que pHg < 7.30 ha sido correlacionado con niveles bajos de PO<sub>2</sub> de vena porta y con presencia de trombosis de arteria hepática<sup>20</sup>, No se ha establecido, si la tonometría gástrica deba emplearse de rutina en el trasplante hepático<sup>21</sup>.

### **Complicaciones respiratorias**

Se ha llegado a reportar que el 75% de los receptores de TH presentan complicaciones respiratorias. Los pacientes con enfermedad hepática terminal pueden desarrollar *hipoxemia* por aumento del cortocircuito, deterioro de la vasoconstricción pulmonar hipóxica, cortocircuito arteriovenosos intrapleural o intrapulmonar y/o atelectasias desencadenadas por la ascítis. La mayoría de estas alteraciones mejoran después del trasplante hepático, aunque algunas veces puede haber deterioro clínico e hipoxemia que amenace la vida<sup>22-24</sup>. En la evaluación preoperatoria pueden incluirse métodos que predigan la hipoxemia perioperatoria (DA-aO<sub>2</sub>, Capacidad de difusión de CO<sub>2</sub>, cateterismo cardíaco derecho, gamagrafía con Tecnecio-99 o ecocardiografía contrastada)<sup>25</sup>. Los dos últimos exámenes pueden demostrar la dilatación vascular intrapulmonar, la cual en presencia de enfermedad hepática crónica e hipoxemia severa o un gradiente alvéolo-arterial aumentado se denomina: síndrome hepatopulmonar.

La hipertensión pulmonar (2%) es más frecuente en pacientes con enfermedad hepática que en la población general<sup>26</sup>. Algunos pacientes con moderada o severa hipertensión pulmonar pueden mejorar en el postoperatorio, pero en otros la hipertensión pulmonar es progresiva y es asociada con consecuencias fatales<sup>27,28</sup>. Un pequeño grupo de pacientes desencadenan este problema después de el suministro de grandes volúmenes en el posoperatorio, por lo tanto es fundamental un cuidadoso manejo de los líquidos según parámetros hemodinámicos<sup>29,30</sup>. Las opciones de manejo para la hipertensión pulmonar además de los vasodilatadores pulmonares puede ser utilizando Oxido Nítrico inalado, con buenos resultados<sup>31</sup>. Una adecuada predicción preoperatoria del grado de cortocircuito asociado a este síndrome puede mejorar luego del TH<sup>32</sup>; así, los pacientes con hipoxemia severa deben ser estudiados para verificar la presencia de dilatación vascular intrapulmonar y en aquellos con buena respuesta a oxígeno al 100%, se puede proceder con el TH y quienes no tengan buena respuesta podrían beneficiarse de

angiografía pulmonar y embolización preoperatoria<sup>33</sup>.

En algunas instituciones, el promedio de duración en *ventilación mecánica* después del trasplante hepático es 26 horas (desde 4 horas hasta 64 días, con una media de 82.7 horas)<sup>1</sup>. Luego de un retrasplante hepático el tiempo en ventilación mecánica se prolonga (media de 126.5 horas)<sup>1</sup>. Los factores asociados ventilación mecánica prolongada son: desnutrición preoperatoria, disfunción hepática persistente, complicaciones neurológicas, lesión del nervio frénico derecho e infección<sup>34</sup>. De igual manera, la enfermedad pulmonar previa, las complicaciones pulmonares y hepáticas pos-operatorias tempranas.

La *lesión pulmonar aguda* (LPA) después de episodios de isquemia – reperfusión ha sido atribuida a la liberación de radicales libres en el momento de la reperfusión y por ende a la disminución del principal antioxidante intracelular: Glutathione (GSH). Con base en esto, algunos grupos han utilizado en animales de experimentación precursores del GSH como la N-Acetil Cisteína con disminución de la aparición de lesión pulmonar y aumento de los niveles de GSH en tejido pulmonar<sup>35</sup>. El Síndrome de dificultad respiratorio agudo es raro pero su mortalidad una vez se presente llega a ser del 80%.

Las *infecciones pulmonares* son comunes luego del trasplante hepático<sup>36,37</sup>; representan la segunda causa infecciosa más frecuente después de la abdominal. Las bacterias y los hongos parecen predominar en el período pos-operatorio temprano, mientras que los virus y patógenos oportunistas llegan a ser prevalentes tardíamente en relación a el tratamiento inmunosupresor. Generalmente aparecen en la sexta semana del pos-operatorio y los microorganismos más comunes son Citomegalovirus (CMV), *Pneumocystis carinii*<sup>38</sup>.

Las infecciones respiratorias son infrecuentes en la primera semana pos-trasplante; si ocurren tempranamente son debidas a gram negativos y *Candida* spp.. Los pacientes más propensos a esta presentación son aquellos que requirieron atención en la UCI antes de cirugía y los crónicamente debilitados.

Aunque las bacterias son más comunes, las infecciones micóticas tienen una mayor mortalidad y de todos los tipos de trasplantes de órganos sólidos, el TH predispone más a infecciones micóticas y principalmente con *Candida* sp<sup>39</sup>. La neumonía micótica es más frecuente luego de tratamiento para rechazo agudo con bolos de esteroides<sup>40</sup>. Cuando se sospecha infección pulmonar, el lavado broncoalveolar es una herramienta valiosa para la identificación del organismo causante y elección de una terapia antimicrobiana apropiada. Alguna forma de infección con CMV ocurre en el 50% de los pacientes receptores de TH y la neumonitis es la manifestación menos común alrededor de la 4<sup>a</sup> a 6<sup>a</sup> semana. La neumonía por *Pneumocystis carini*, es muy rara en centros en donde se emplee de rutina la profilaxis con trimetropin-sulfametoxazol; la coinfección con CMV es frecuente y aumenta la mortalidad.

Las *complicaciones pleurales* después del TH son generalmente derrames, los cuales se presentan entre el 77 – 100% de los pacientes. La presencia de derrame pleural derecho más frecuente que el izquierdo refleja el trauma de la pleura diafragmática derecha durante la disección del cuadrante superior derecho. La mayoría de estos derrames son trasudados. La presencia de líquido biliar o hemorrágico en el espacio pleural debe hacer sospechar la posibilidad de ruptura diafragmática o una fistula biliopleural. La mayoría de los derrames se resolverán espontáneamente en pocas semanas pero los derrames sintomáticos deben ser drenados con toracentesis o toracostomía<sup>1</sup>.

Las *atelectasias* son muy frecuentes como en las cirugías abdominales mayores; los factores predisponentes más importantes son: ascitis, derrames pleurales preoperatorios. Se debe realizar fibrobroncoscopia de limpieza en aquellos pacientes que presenten grandes áreas de colapso o atelectasias persistentes.

Las *complicaciones diafragmáticas* se presentan en un 38%, generalmente del lado derecho. El diafragma izquierdo es prácticamente normal. La lesión del nervio frénico

derecho ocurre en el momento de pinzamiento de la vena suprahepática. La mayoría de los pacientes se recuperan totalmente en unos meses, incluso aquellos con alteración completa de la conducción nerviosa. El diagnóstico de parálisis del nervio frénico derecho debe ser sospechado cuando hay dificultad en la liberación de la ventilación mecánica<sup>41</sup>.

Una vez el paciente es extubado, es fundamental continuar con una fisioterapia, ejercicios de respiración profunda y deambulación para disminuir las complicaciones respiratorias.

### **Complicaciones neurológicas**

La respuesta hemodinámica del sistema nervioso central durante el TH es un tema de interés actual. Sin embargo el conocimiento al respecto es escaso; muy probablemente por el alto costo de la utilización de Xenón radiactivo y las condiciones para el manejo de isótopos. Actualmente es sabido que el flujo sanguíneo cerebral (FSC) aumenta un 7% en la fase de reperfusión del trasplante hepático, desencadenado muy probablemente por un descenso de las resistencias vasculares cerebrales que se produce por los aumentos del CO<sub>2</sub> arterial. Como el consumo metabólico de oxígeno no incrementa con los aumentos del FSC, se tiene una perfusión de lujo que lleva a un imbalance metabólico cerebral. A pesar de esto, no ha podido demostrarse alguna relación del deterioro de la hemodinamia cerebral con las complicaciones neurológicas<sup>42</sup>.

Las complicaciones neurológicas después del trasplante hepático llegan a ser mayores del 20% y pueden dejar a un paciente con considerables incapacidades. En diferentes series de pacientes receptores de trasplante hepático se han reportado complicaciones entre un 8.3 - 47%<sup>43 - 45</sup>. Las complicaciones más frecuentes son encefalopatía, hemorragias intracraneanas (7-24%), infartos cerebrales (3.6-18%), convulsiones (0-42%), neurotoxicidad de las drogas inmunosupresoras, infecciones del sistema nervioso central, mielinolisis pónica y mielinolisis extracerebral (10-30%)<sup>46</sup>. Algunas con manifestación tardía y otras pueden reconocerse en la UCI.

La *Convulsión* es la complicación más común en el postoperatorio inmediato. Las causas pueden ser: toxicidad de los inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus y OKT3) y alteraciones electrolíticas como hiponatremia, hipomagnesemia e hipocalcemia. El tratamiento a seguir es carbamazepina y/o fenitoina, la corrección de la alteración metabólica y electrolítica de base y ajuste en la dosis inmunosupresora si es necesario. Las convulsiones también pueden estar asociadas con infarto cerebral hemorragia intracraneana e infecciones. La TAC cerebral y estudio de LCR deben disponerse para corroborar dichos trastornos.

La *Encefalopatía hepática* puede empeorar o aparecer de novo ante un injerto con mala función. El Flumazenil, un antagonista de los receptores de las benzodiazepinas, es útil en la evaluación neurológica cuando se sospecha encefalopatía hepática luego del trasplante hepático<sup>47</sup>. Un injerto no funcionante o pobremente funcionante puede llevar a falla hepática y encefalopatía, obligando a la búsqueda de los otros signos que indiquen falla hepática. El *Edema cerebral* con hipertensión intracraneana es una complicación común en pacientes con falla hepática aguda<sup>48</sup>. Si este edema no se detecta o se maneja puede ser fatal. El uso de medición de presión intracraneana continua siendo la mejor alternativa para el diagnóstico y el manejo de este problema tanto en la UCI y el quirófano durante el transoperatorio<sup>49,50</sup>. El problema es la determinación del mejor momento para colocar el equipo de monitoreo necesario, ya que la mayoría de veces al tomar la decisión de esta monitoría, el paciente tiene una coagulopatía importante.

Actualmente, se le viene dando cada vez más importancia al beneficio de la *hipotermia* para evitar la lesión secundaria a trastornos fisiopatológicos del sistema nervioso central. Hasta la fecha, los reportes del beneficio del manejo hipotérmico han sido limitados a pacientes con trauma de cráneo, demostrando una disminución de la concentración de

aminoácidos excitatorios en LCR. En Diciembre de 1999, se publicó un reporte de caso del manejo de la encefalopatía hepática perioperatoria con hipotermia de la unidad de trasplantes hepáticos del Freeman Hospital. De su experiencia, la recomendación es mantener temperaturas entre 32 – 34 grados centígrados en las primeras 24 horas, entre 34 y 36 grados el segundo día y entre 36 y 37 grados centígrados el tercer día. Estas medidas deben ser adicionales a las demás recomendaciones (Inotrópicos, vasoconstrictores, inmunosupresores, etc) utilizadas en estos pacientes. A pesar de ser un reporte de caso, estimula a continuar la investigación de dicha medida terapéutica en el trasplante hepático<sup>51,52</sup>.

La *Mielinólisis Pontina (MP)* tiene una gran variedad de manifestaciones clínicas; incluyendo, paraparesia espástica, parálisis pseudobulbar y cambios agudos en el progreso del estado mental hacia un estado de coma, siendo una causa infrecuente pero importante de falla en el despertar pos-trasplante. En los receptores de trasplante hepático la MP ha sido atribuida a cambios súbitos en la concentración plasmática de sodio o en la osmolaridad<sup>53</sup>. La recomendación actual es hacer aumentos del sodio no mayores de 12 meq/L por día. Desafortunadamente, después de la aparición de la MP, las incapacidades persisten<sup>54</sup>.

La ciclosporina y el tacrolimus son conocidas drogas desencadenantes de una gran variedad de manifestaciones neurológicas. Estas son algunas veces evidenciadas en TAC, en Resonancia Magnética Nuclear (RMN) como una desmielinización de la sustancia blanca (leucoencefalopatía)<sup>55-57</sup>. Un nivel de conciencia disminuido también se ha observado como neurotoxicidad de la ciclosporina. Otras drogas inmunosupresoras como el OKT-3 ocasionalmente causan meningitis aséptica<sup>58</sup>, la cual mejora luego de reducción de la dosis o suspensión del medicamento inmunosupresor.

Las *Infecciones del sistema nervioso central (SNC)* son raras en el postoperatorio inmediato, excepto en el contexto de una falla hepática aguda. El *Aspergillus fumigatus* es un microorganismo de aparición frecuente y el pronóstico es malo a pesar del tratamiento con Anfotericina B<sup>59</sup>. Otras infecciones del SNC, incluyendo aquellas causadas por *Criptococos*, *Toxoplasmosis* y *Listeria sp.* son diagnosticadas usualmente meses después del trasplante y no son de importancia en el postoperatorio inmediato. Sin embargo, cuando los pacientes son readmitidos a la unidad de cuidados intensivos meses después del trasplante con hallazgos neurológicos, las infecciones y tumores del SNC deben ser considerados. La mayoría de los *Tumores del SNC* luego del trasplante hepático son linfomas de células B<sup>60</sup>. Algunos pacientes responden rápidamente a la disminución de la dosis de los inmunosupresores mientras que otros requieren de tratamiento oncológico, a menudo con adecuada respuesta.

Las *Hemorragias Intracraneanas* son frecuentes durante el trasplante hepático, especialmente cuando se combinan coagulopatía e hipertensión sistémica. Esta complicación también ocurre más frecuentemente cuando existe bacteremia o fungemia<sup>61</sup>.

### **Disfunción del Injerto**

El *rechazo* del injerto hepático puede ocurrir en cualquier momento después del trasplante hepático. El rechazo puede observarse aún durante la primera semana pos-trasplante y más con incompatibilidad ABO o ante incompatibilidad citotóxica fuertemente positiva<sup>62</sup>. La definición de rechazo agudo generalmente ha sido categorizada como leve, moderada o severa de acuerdo con el grado de infiltrado celular (células linfoides, incluyendo linfoblastos, monocitos, monoblastos y macrófagos), daño de conductos biliares e inflamación endotelial que se observa en las biopsias con aguja fina pos-trasplante. La biopsia es la única forma de una adecuada diferenciación entre rechazo y disfunción del injerto. Aunque este procedimiento se considera el parámetro de referencia para el diagnóstico de rechazo o disfunción aguda del injerto, no es frecuentemente utilizado en todos los servicios de trasplante<sup>63</sup>. Criterios como el uso de

ciclosporina, presencia de hepatitis C o enfermedad autoinmune se consideran factores de riesgo para la aparición de disfunción del injerto. Por el contrario, el uso de Tacrolimus, enfermedad alcohólica de base, intoxicación con paracetamol o la presencia de hepatitis B han sido considerados de menor riesgo para el desarrollo de este problema. Otros factores han sido incluidos entre los criterios de mal pronóstico con menor asociación (personas de raza negra, mayores de 1 año, transfusiones sanguíneas previas, HLA-DQB1, aumento de enzimas hepáticas y ausencia de edema pre-trasplante)<sup>64</sup>.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el trastorno de “*Pobre Función Inicial (PFI)*” y “*No Función Primaria (NFP)*” han sido atribuido a la alta cantidad de radicales libres liberados en el momento de isquemia – reperfusión. En el hepatocito, a diferencia de las células inmunológicas, endoteliales y otras; la producción de radicales libres de oxígeno desencadena activación de factores nucleares de transcripción (NF-kB) con el fin de llevar información al núcleo para la producción de proteínas antiapoptóticas como la c-1AP2. Con base en lo anterior, en el proceso de lesión por reperfusión el NF-kB participa disminuyendo la apoptosis a nivel hepático y está aún por determinarse si los radicales libres desencadenan este tipo de problema o tienen un mecanismo dual como mecanismo de protección<sup>65</sup>. Además del tipo de lesión desencadenada por los radicales libres de oxígeno, han sido reportadas ciertas particularidades en la lesión endotelial: 1) Activación del complemento sérico, 2) Disminución de moléculas como la *protectina*, (CD59) (Proteínas defensoras de membrana)<sup>66</sup>, 3) Aumento de la expresión de *selectina P* en el endotelio aumentando la adhesión de los neutrófilos y por ende la lesión desencadenada por estos<sup>67</sup>, 4) aumento de la expresión de RNA mensajero de IL-2, IL-15<sup>68</sup>, 5) Ha sido demostrada la presencia de apoptosis<sup>69</sup> en los pacientes con rechazo. Esto lleva a pensar, que los mecanismos de rechazo parecen ser una combinación de factores que hacen que el manejo de esta complicación aun no pueda ser enfocada desde el punto de vista fisiopatológico, pero si permite comenzar a entender lo que esta pasando durante la isquemia / reperfusión al hacer protección en frío y en un futuro cercano buscar medidas terapéuticas con base en dichos mecanismos (Figura 1).

La calidad del órgano transplantado es el principal factor que determina el curso posoperatorio de un paciente receptor de trasplante hepático. Una disfunción temprana del injerto ha sido descrita como *PFI cuando el hígado se recupera lentamente y NFP cuando el paciente persiste vivo y amerita retrasplante*.

La NFP es una complicación devastadora con una mortalidad del 80% si no se realiza retrasplante. La incidencia en las primeras series fue del 10 - 25%<sup>70, 71</sup>, sin embargo en el momento es cercana al 5%. El diagnóstico temprano es importante para identificar aquellos pacientes que requieran retrasplante; también es importante descartar patologías que simulen la NFP, tales como: trombosis de la arteria hepática, rechazo agudo acelerado e infección severa. Existen factores preoperatorios e intraoperatorios que ayudan al diagnóstico de PFI y NFP.

La aparición de PFI y NFP ha sido asociado con:

- Infiltración grasa del hígado del donante.
- Degeneración hídrica en la histología hepática.
- Donantes mayores de 50 años<sup>72</sup>.
- Tiempo prolongado entre el momento de hospitalización del donante y la extracción del órgano<sup>73</sup>.
- Reducción quirúrgica del hígado antes del trasplante<sup>74</sup>.
- Prolongados tiempos de preservación del injerto (> 18 horas)<sup>75</sup>.
- Injerto con disminución de glucógeno<sup>76</sup>.
- Niveles de Monoetilglicinxilidide (MEGX) 25 ug/L<sup>77</sup>.
- Sodio sérico del donante > 155 mmol/L<sup>78</sup>.

La valoración intraoperatoria de las condiciones del injerto pueden ayudar a predecir la función de este en el postoperatorio.

- Inestabilidad luego de restablecer la perfusión hepática,
- Agravamiento de acidosis y coagulopatía
- Dificultades técnicas con la anastomosis vascular, deterioro del drenaje venoso hepático, ausencia de flujo biliar o una dificultad para que el injerto recupere la textura y el color adecuado después de la reperfusión sugieren la posibilidad de *disfunción postoperatoria*<sup>79, 80</sup>. Después del ingreso a la UCI, la PFI y NFP son precedidos por:
  - Hiperkalemia y acidosis resistente a la terapia.
  - Coagulopatía y sangrado persistente. El tiempo de protrombina no es un buen criterio para seguir el estado de disfunción porque aún en pacientes que tienen buena respuesta puede haber aumento transitorio (hasta un 7 %) en el postoperatorio inmediato debido a la influencia de los otros componentes del sistema de coagulación. Aunque en las primeras 48 horas pueden observarse disminuciones entre el 10.8<sup>1</sup> y el 25 % en diferentes reportes.
  - Pobre drenaje biliar. Los niveles de bilirubinas también se comportan en forma bifásica durante las primeras 48 horas del trasplante, observándose aumentos hasta del 44% y descensos hasta del 23 % en pacientes con buena respuesta al trasplante. Sin embargo, drenajes biliares < 30 cc/día deben ser tenidos en cuenta como signo de alarma.
  - Marcado aumento de las enzimas hepáticas. El descenso de la Alanina Aminotransferasa debe ser alrededor del 50 % en las primeras 48 horas en aquellos pacientes que responden adecuadamente.
  - Disfunción renal progresiva.
  - Acidosis láctica.
  - Hipoglicemia.
  - Alteración del estado mental.
  - Hipotermia persistente.
  - Aclaramiento de verde de idiocianina < 200 ml/min, determinado con espectrometría infraroja<sup>81</sup>.

La sospecha de rechazo agudo usualmente se hace por elevación de las pruebas hepáticas, principalmente la fosfatasa alcalina, bilirrubinas y luego las aminotransferasas.

Por medio de análisis de regresión logística, la combinación de AST > 5,000 U/ L, niveles de factor VIII < 60% de lo normal, TP >20 segundos a las 4 horas pos-reperfusión con producción de bilis < a 50 ml a las 24 horas pos-reperfusión, fueron 100% predictores de NFP.

Han sido muchos los intentos para elaborar exámenes con suficiente especificidad y sensibilidad para diferenciar rechazo de infección o ambos de una simple respuesta inflamatoria desencadenada por el acto quirúrgico. Con base en este planteamiento, un grupo alemán decidió evaluar la procalcitonina (PCT), la Interleukina 6 (IL-6), los niveles de receptores CD25, CD4/CD8 y la expresión de HLA-DR. Ellos lograron demostrar en 22 pacientes que la PCT debe disminuir 0.5 ng/ml/día en los primeros 3 – 5 días para catalogar a un paciente como no infectado. De igual forma, el aumento de CD25 y CD4/CD8 en plasma y el aumento de IL-6 en dren biliar indica rechazo local<sup>82</sup>. Otros han utilizado el Factor de Necrosis Tumoral (TNF alfa) con un punto de corte en 570 pg/ml como criterio de rechazo, apareciendo 2 días antes del diagnóstico clínico (sensibilidad del 67% y especificidad del 95%)<sup>83</sup>. Partiendo del concepto fisiopatológico de lesión endotelial desencadenado por reperfusión, se ha intentado medir productos de eliminación del endotelio como el *Factor Von Willebrand (vW-F)*. Luego de tomar muestras en vena porta y en cava, la diferencia en los niveles entre el primer y el segundo grupo de muestras en el grupo de pacientes con disfunción del injerto fue solo del 2.23%, mientras que la disminución en el grupo sin problemas fue del 9 %<sup>84</sup>. Además de lo anterior, también han sido utilizados marcadores de función del hepatocito; de los más conocidos es la

evaluación del metabolito de la xilocaina: Monoetilglicinxilidide (MEGX). Niveles de MEGX < 25 ug/L aumentan la morbilidad y la mortalidad, pudiendo servir como un criterio de seguimiento, teniendo como conducta, realizar una intensa búsqueda de disfunción del injerto cuando en alguna de las mediciones diarias los niveles son menores de 30 ug/L. Se debe tener en cuenta que pacientes con niveles de bilirubinas en el pretrasplante > 30 mmol/l tendrán niveles más bajos de MEGX<sup>85</sup>.

Desafortunadamente no existe tratamiento médico para la NFP; se ha encontrado algún efecto útil con la PGE1 por su acción vasodilatadora de la circulación esplácica aumentando la perfusión al nuevo hígado además de ser inmunomodulador y poder aminorar el riesgo de rechazo. Se debe suministrar 0,005 a 0,03 ug/k/min hasta que el paciente sea retransplantado. Para que el retransplante mejore el pronóstico, este debe ser realizado antes de que se desarrolle la falla orgánica.

El rechazo agudo se evidencia luego de la primera semana pos-trasplante. Los episodios durante la primera semana pueden ser vistos en pacientes con injerto incompatibles ABO o aquellos con cruzamiento citotóxico fuertemente positivo antes de cirugía. Con las medicaciones inmunosupresoras disponibles los signos y síntomas del rechazo pueden ser leves; el diagnóstico diferencial debe ser la sepsis y las complicaciones mecánicas como trombosis vascular y fugas biliares. La biopsia define el diagnóstico.

En resumen, el abordaje diagnóstico del órgano disfuncionante (NPF, PFI o rechazo agudo) en la UCI, puede ser enfocado como se explica en la Figura 2.

En el tratamiento de rechazo agudo generalmente se utilizan metilprednisolona 1000 mg en bolo seguido por 6 días de lenta disminución de la dosis en un rango de 20 - 200 mg / día. La mayoría de los pacientes (85%) responden a este tipo de terapia. Actualmente, algunos reportan mejor respuesta con dosis más altas de Tracolimus. (0.3 mg/k/día en dos dosis)<sup>86</sup>. (Figura 3) (87,88) El 15% de pacientes restantes podría recibir OKT-3 o gamaglobulina antitumoral.

El intensivista necesita responder a este cuadro de falla multisistémica severa con una evaluación inicial de la integridad vascular del injerto hepático a través de un Eco-doppler. Si la circulación vascular esta comprometida con un cuadro clínico de PFI o NFP, el paciente debe reintervenirse. La extensión de la lesión isquémica puede ser determinada por el grado de adhesión de las plaquetas en el examen histológico<sup>89</sup>. Cuando existe evidencia clínica y patológica de necrosis extensa del injerto en un contexto clínico de falla multisistémica, es indicado un retransplante urgente<sup>90</sup>. La sobrevida es directamente proporcional con el número de órganos afectados antes del retransplante. Diferentes opciones terapéuticas han permitido disminuir la necesidad de retransplante con su alta mortalidad. Basados en un diagnóstico de NFP realizado con base en aumento del TP, ALT, amonio, disminución de drenaje biliar y un doppler de los vasos del injerto en buen estado, el grupo del hospital Johns Hopkins, obtuvo una sobrevida del 80 % en 5 pacientes con plasmaferesis<sup>91</sup>. Aunque la terapia para estos problemas esta en investigación, cualquier medida que permita disminuir la posibilidad de retransplante debe desarrollarse, teniendo en cuenta el costo y la gravedad de la condición de base.

El *rechazo crónico* puede aparecer semanas a años después del trasplante y usualmente termina en retransplante. El intensivista a menudo es llamado para participar en el cuidado de estos pacientes cuando desarrollan complicaciones de falla hepática recurrente o sobre-inmunosupresión.

*Complicaciones vasculares:* las complicaciones vasculares pos-trasplante esta alrededor de un 8 - 12%. La trombosis es el evento temprano más frecuente seguido por estenosis, disección y formación de pseudoaneurisma.

La *trombosis de la arteria hepática* se presenta en el 5% de los pacientes adultos, siendo más frecuente en trasplantes de vivo- relacionado y split-liver. Se ha relacionado a factores técnicos (ej. disección de la íntima, tensión de anastomosis, acodamiento

arterial), también se han reportado factores no técnicos como rechazo severo, flujo inapropiado<sup>92</sup>. La trombosis arterial puede ser asintomática o muy manifiesta con marcada elevación de transaminasas, shock, encefalopatía hepática y rápido deterioro clínico. El diagnóstico se efectúa con ultrasonido- doppler, el cual tiene una sensibilidad y especificidad mayor al 90%. Es importante un diagnóstico temprano ya que se puede lograr una tasa de recuperación del injerto hasta del 70%. Si la necrosis hepática es masiva se debe realizar retrasplante.

La trombosis de la vena porta es menos frecuente (2%), se relaciona más a problemas técnicos y su presentación puede ser variable; en el período pos-operatorio temprano puede causar una falla hepática severa o presentarse ascitis tensa o sangrado de várices esofágicas por el aumento agudo de la presión venosa portal. El diagnóstico también se realiza con ultrasonido-doppler. Usualmente no se requiere retrasplante si la trombosis es tardía por el desarrollo de colaterales.

Las complicaciones de las venas hepáticas no son frecuentes < 1% y se manifiestan como ascitis masiva y disfunción del injerto.

*Complicaciones biliares:* este tipo de complicaciones continúan siendo el punto débil del trasplante hepático. Aún las series más recientes reportan una incidencia del 15 – 35% y una mortalidad asociada del 5%. La manifestación puede ser como escape u obstrucción. El tiempo de presentación determina el tipo y pronóstico clínico de la complicación. Las fugas biliares tienden a ser tempranas y requieren reparación quirúrgica, mientras que las obstrucciones son tardías y a menudo son manejadas con técnicas radiológicas o endoscópicas. Las causas asociadas a estas complicaciones son la excesiva disección o cauterización del colédoco receptor y donante, así como la trombosis de la arteria hepática. Los signos clínicos de fuga biliar incluyen fiebre, dolor abdominal e irritación peritoneal. Los escapes pequeños pueden cursar asintomáticos. La presencia de bilis en el drenaje abdominal sugiere la fuga, sin embargo su ausencia no descarta el problema. La colangiografía es requerida para corroborar el diagnóstico<sup>93</sup>.

La obstrucción biliar es secundaria a estenosis y ocurre tardíamente; se presenta como colangitis o colestasis; la colangiografía es necesaria para el diagnóstico puesto que la dilatación ductal no siempre es vista con ultrasonido. La obstrucción biliar tiene una gran variedad de causas: estrechez biliar, disfunción de la ampolla de Váter o desplazamiento del stent. La obstrucción biliar usualmente ocurre después de la primera semana del postoperatorio y puede estar asociado con trombosis de la arteria hepática, rechazo ductopéxico, infección por Citomegalovirus (CMV) y un tiempo prolongado de isquemia con protección en frío del injerto<sup>94</sup>. Algunas estrecheces biliares pueden ser adecuadamente manejadas con técnicas percutáneas con dilataciones y colocación de stent, pero muchos pacientes requieren reparación quirúrgica y unos pocos necesitan retrasplante<sup>95</sup>. La base para la utilización del tubo en T es el poder hacer un mejor estudio del paciente desde el punto de vista de marcadores de disfunción eliminados por vía biliar y para un seguimiento del drenaje de ácidos biliares<sup>96</sup>.

*Complicaciones de la herida quirúrgica:* estas complicaciones son muy frecuentes y comprenden: infección, hematomas, y seromas. En ocasiones los signos de infección son mínimos. El tratamiento consiste en apertura de la herida, cambio de apósitos y permitir el cierre por intención secundaria. Se han reportado casos de fascitis necrotizante.

### **Trastornos Hemorrágicos**

El sangrado pos-operatorio es multifactorial. Las transfusiones múltiples y la pobre función hepática secundaria a daño isquémico del hígado conduce a un trastorno severo de la coagulación. En la medida que la función hepática mejora, los parámetros de la coagulación mejoran.

Los pacientes con disfunción hepática pueden desarrollar complejas alteraciones de la

coagulación. La síntesis de todos los factores de la coagulación (excepto el factor VIII), proteínas fibrinolíticas, plasminógeno, alfa-2 antiplasmina y de la proteína C y S están disminuidos. Existen alteraciones adicionales adquiridas desencadenadas por el trasplante hepático como: disminución en niveles de Proteína C<sup>97</sup>, Proteína S<sup>98</sup>, antitrombina III<sup>99</sup> y aumento no solo del activador del plasminogeno tisular<sup>100</sup> sino del inhibidor del activador del plasminogeno tipo 1<sup>101,102</sup>. Algunos factores se estabilizan después del trasplante pero dependiendo del manejo intraoperatorio el imbalance entre coagulación y fibrinólisis puede perderse y derivar en trombosis de la arteria hepática o Coagulación Intravascular Diseminada. (CID)

La *trombocitopenia* está presente en casi todos los pacientes y es máxima al 3°-4° día; es común, debido a una disminución en la producción de plaquetas en la médula ósea, por un hiperesplenismo, secuestro aumentado de plaquetas en el injerto (pudiendo ser secundario a daño isquémico del hígado) y la CID. Si luego de la primera semana la trombocitopenia no mejora, debe sospecharse un daño isquémico significativo del injerto. La transfusión de plaquetas se realiza ante conteos manuales menores a 30.000/mm<sup>3</sup> y sangrado clínico activo; en ocasiones el conteo no mejora por el atrapamiento esplénico pos-transfusión<sup>103</sup>.

La tromboelastografía, ampliamente utilizada en los centros de trasplantes, refleja el efecto de estas deficiencias y puntualiza el defecto específico en el proceso de la coagulación y proporciona una rápida evaluación total de la coagulación<sup>104,105</sup>. A pesar de tener bastante utilidad durante el intraoperatorio<sup>106</sup>, la utilización de la tromboelastografía en la UCI es un limitada. A pesar de una buena función del injerto, el tromboelastograma puede mostrar alteración días después del trasplante cuando las plaquetas comienzan a disminuir, lo cual esta relacionado al atrapamiento esplénico de las plaquetas y otras vísceras<sup>103</sup>. Una pobre función del injerto, transfusión sanguínea masiva intraoperatoria y sangrado pos-operatorio son frecuentemente asociados con coagulopatía severa. Si se logra hacer una identificación de la deficiencia específicamente, se debe hacer terapia de reemplazo inmediato.

La hiperfibrinólisis frecuente durante la reperfusión puede extenderse hasta el período pos-operatorio y de allí se deriva el uso de antifibrinolíticos. Si una fibrinólisis es diagnosticada (*Aumento del Dímero D, Productos de degradación del fibrinogeno, Plasmina y complejos Plasmina-Antiplasmina con disminución del Plasminogeno*)<sup>107</sup>, se debe intentar manejo con antifibrinolíticos tales como Acido Epsilon Aminocaproico, Acido tranexámico o Aprotinina<sup>108,109</sup>. Para el uso de estos agentes antifibrinolíticos se debe tener en cuenta el riesgo de un estado de hipercoagulabilidad y trombosis del injerto. Aunque la Aprotinina ha mostrado riesgo de infarto en cirugías de revascularización coronaria, no hay evidencia de riesgo de trombosis en los pacientes en trasplante hepático<sup>110</sup>.

El *Sulfato de Protamina* ha sido utilizado para los casos que presentan con un “efecto similar a la heparina” durante el trasplante hepático<sup>111</sup> y podría utilizarse en el tratamiento del sangrado después de cirugía, específicamente en pacientes con PFI y NFP. Sin embargo, la protamina al revertir la anticoagulación endógena podría también inducir un estado hipercoagulable y con efectos deletéreos: un estudio pos-mortem demostró que agregados plaquetarios ocluían los capilares pulmonares en 6 pacientes receptores de trasplante hepático quienes murieron 10 días después de la cirugía<sup>112</sup>. Cuando la hemorragia es masiva (necesidad de más de 2 U de reemplazo de sangre por hora) el reemplazo de productos de coagulación es justificado aun cuando los parámetros de monitoreo de la coagulación sean normales. Esta terapia profiláctica puede prevenir la disminución de los factores de coagulación que a menudo complican el procedimiento quirúrgico y dificultan el control de este.

El papel de la *CID* durante el trasplante hepático ha sido un tópico de debate. Aparentemente, la CID con criterios bien establecidos parece ser poco frecuente<sup>113</sup>. Los pacientes con sangrado luego de trasplante hepático necesitan tener como mínimo los

siguientes 3 criterios para el diagnóstico de “CID *post-trasplante hepático*”:

- Aumento de Productos de Degradación del Fibrinógeno (PDF) por encima de 13.8 mcg/ml<sup>113,114</sup>.
- Aumento de los complejos Antitrombina III – Trombina (Complejos AT-III-T) mayores a 136 mcg/l.
- Aumento de Fragmentos 1+2 de Protrombina. (F1+2P) De este criterio faltan estudios que establezcan un punto de corte diagnóstico de CID. Lo que si es claro es que es uno de los marcadores mas específicos de aparición de la complicación<sup>115,116</sup>.

Las pérdidas sanguíneas deben monitorizarse a través de los drenes abdominales, determinaciones seriadas de hemoglobina y parámetros hemodinámicos. Si el sangrado persiste a pesar de la corrección de deficiencias en la coagulación el paciente debe ser relaparatomizado; hasta el 15% de los receptores pueden requerir esta intervención, a pesar de que el sitio de sangrado no es siempre identificado.

La *neutropenia* es usualmente secundaria a los efectos supresores en la médula ósea de medicaciones, principalmente la azathioprina y ganciclovir. A menudo el trastorno mejora con la suspensión estos agentes. Una causa importante de neutropenia es la infección por CMV y la sepsis.

La *hemolisis* puede ser vista como una manifestación humoral de enfermedad injerto vs huésped (EIVH); isohemaglutininas originadas en el injerto son las responsables de la destrucción de glóbulos rojos del receptor. Esto es frecuente en injerto con incompatibilidad ABO. Usualmente se evidencia al final de la primera semana post-trasplante y se autolimita en un período de 2 – 3 semanas.

La *pancitopenia* puede ser secundaria a un tipo celular de EIVH, ocurriendo en las 3 a 6 semanas post-trasplante y clínicamente simula una infección por CMV. Los signos y síntomas incluyen fiebre, diarrea, pancitopenia y rash eritematoso palmo-plantar. El diagnóstico se confirma con biopsia de las lesiones dérmicas. El curso clínico es severo y puede complicarse con sepsis.

Después del TH se pueden presentar otros trastornos como Púrpura Trombocitopénica Idiopática<sup>117</sup>, policitemia, hiperesplenismo, supresión de la médula ósea, complicaciones tromboembólicas, síndrome hemolítico urémico y desordenes linfoproliferativos post-trasplante, pero por cronicidad de estas complicaciones no serán abordadas en esta revisión<sup>118</sup>.

### **Alteraciones Metabólicas hepáticas**

Todavía existen confusiones cuando se plantean las alteraciones metabólicas del paciente post-trasplante hepático y aún en pacientes críticamente enfermos. La palabra metabolismo incluye cualquier mecanismo productor de energía en el organismo y el hecho de ser el hígado el más implicado en la elaboración de substratos productores de energía, solamente se incluye lo que sucede en este órgano en relación a alteraciones metabólicas. Debe recordarse que todas las células producen energía y en estos momentos el término metabolismo no puede referirse solamente a los conceptos de nutrición o a las alteraciones hepáticas, debería incluirse todo tipo de alteración enzimática que se altera durante los procesos de isquemia y reperfusión en los diferentes tipos de células (muscular esquelética, cardíaca, adipocitos, enterocitos, células inmunológicas, hepatocitos, endotelial, neuronal, etc.). Por razones de simplificación, solo se abordaran algunos conceptos en relación a substratos y no los conceptos de alteraciones enzimáticas de oxidación y reducción en las vías metabólicas de células bajo estados de estrés.

Los depósitos de energía en el organismo han sido implicados en aparición de complicaciones inflamatorias en los pacientes con trasplante hepático. El glucógeno hepático y muscular son fuentes de energía fundamental en el organismo para diversas

funciones, los valores normales van de 10 a 60 mg/g en el músculo y 28.3 mg/gr en hígado de donante sano. El hígado de pacientes receptores o hígado desechado tiene niveles de 14.5 mg/gr de tejido hepático. Algunos trabajos han encontrado mayor producción de IL-6 (> 592 pg/ml) en aquellos pacientes con menos cantidad de glucógeno muscular. Intentando correlacionar los trastornos en los depósitos de energía con la relación lactato/piruvato en plasma, se observa aumento de dicho índice durante la fase anhepática pero los niveles se normalizan en las primeras 24 horas. Además, en forma aislada se ha encontrado mayor producción de cuerpos cetónicos en el período de reperfusión y persisten altos aun por 48 horas, menos glucógeno muscular y mayor liberación de amino ácidos aromáticos durante la fase anhepática del trasplante<sup>119</sup>. A pesar de haber alteraciones en los depósitos de energía, faltan estudios para correlacionar las vías metabólicas en diferentes tejidos y las consecuencias en este grupo de pacientes.

La presencia de *diabetes pos-trasplante* generalmente aparece como una complicación a largo plazo luego del tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, tacrolimus y esteroides. Lo que si esta claro es que la hiperglicemia pos-trasplante no es por alteración en el metabolismo de la glucosa el cual no es afectado por la denervación aun a las 2 semanas pos-trasplante, es mas bien por un efecto creado por los inmunosupresores sobre las células B del páncreas (disminuyendo la liberación de insulina), una prolongada secreción de insulina por parte de las células B después del trasplante<sup>120</sup> y a un estado de resistencia a la insulina desencadenada por los esteroides<sup>121</sup>.

### **Infecciones**

Las infecciones son comunes después de todos los trasplantes de órganos pero la incidencia es mayor luego del TH; más del 75% de los pacientes experimentan al menos un episodio infeccioso. Existen factores que condicionan este mayor riesgo: a) la magnitud del procedimiento, b) la potencial contaminación entérica y biliar, c) la pobre condición médica de muchos de estos pacientes. La incidencia de las infecciones no ha cambiado mucho desde los primeros días del TH, lo que si ha cambiado es la tasa de mortalidad asociada, llegando a ser menor del 10% en la mayoría de centros. Un mejor entendimiento de la inmunosupresión, la identificación de factores de riesgo y medidas más efectivas de profilaxis y tratamiento han contribuido al mejor pronóstico. Las infecciones son una causa importante de la morbilidad y mortalidad después del TH. En una serie, el 88% de los pacientes trasplantados la mortalidad estuvo asociada a la presencia de infección<sup>122</sup>.

La evaluación preoperatoria incluye la verificación de cualquier enfermedad infecciosa. Muestras serológicas deben incluirse para VIH, CMV, VHB, VHC; la presencia de infecciones latentes como la TBC también deben excluirse. Los pacientes con falla hepática crónica están propensos a infecciones como peritonitis bacteriana espontánea, colangitis, neumonía e infecciones micóticas; estas deben ser tratadas antes del trasplante, sin embargo la urgencia del TH determina la extensión del tratamiento. Una vez se realiza el TH, los esfuerzos son encaminados a la prevención. La administración de antibióticos perioperatorios contra gérmenes del tracto biliar, la profilaxis con trimetropin-sulfa para neumonía por *Pneumocistis*, aciclovir o ganciclovir para CMV y nistatina o fluconazol para hongos es completamente válida. Es preciso resaltar las otras medidas preventivas como el cuidado de líneas venosas y arteriales, cambio y retiro de catéteres venosos centrales y terapia respiratoria. La aparición de fiebre amerita una evaluación completa de infección, incluyendo hemocultivos, urocultivo, cultivo de secreciones traqueobronquiales y del líquido ascítico.; una radiografía del tórax para descartar una fuente pulmonar y ante la evidencia de infiltrados un lavado broncoalveolar. Una revisión exhaustiva de la herida es importante. Si no hay una causa obvia de infección debe realizarse una TAC abdominal para buscar colecciones y luego de esta, una aspiración diagnóstica. Si el paciente presenta una apariencia tóxica se inician antibióticos empíricamente. Aún sin la identificación de la fuente infecciosa. Usualmente se escoge un antimicrobiano de amplio espectro con actividad para patógenos biliares. No

se debe desconocer las otras posibles causas de fiebre como el rechazo agudo, la enfermedad injerto vs. huésped y la reacción a medicamentos. Las infecciones se categorizan en tempranas, aquellas que ocurren en el primer mes pos-trasplante y tardías luego del primer mes.

El riesgo de infección es más alto durante el primer mes del TH. En este período los patógenos más comunes son bacterias Gram negativas<sup>123</sup>. Los sitios más comunes de infección en orden de frecuencia durante el período pos-operatorio inmediato son el abdomen, tracto respiratorio, torrente sanguíneo, la herida quirúrgica y el tracto urinario<sup>124</sup>. Después del primer mes, el estado inmunosupresor llega a ser el principal factor de riesgo: Esta posibilidad es mayor ante un rechazo agudo, el cual se trata con bolos de corticoides o agentes antilinfocitos como OKT3. Las infecciones bacterianas usualmente disminuyen después del primer mes, excepto en receptores con estancia prolongada en la UCI por complicaciones quirúrgicas o pulmonares.

*Infecciones bacterianas:* estas infecciones son más frecuentes en la cavidad abdominal y la herida quirúrgica. Se manifiestan como colangitis, absceso intrabdominal, peritonitis (indicando un posible escape biliar) o infección de la herida. El tratamiento incluye drenaje del absceso, manejo de cualquier complicación biliar identificada y antibióticos contra bacilos aerobios gram-negativos, cocos aerobios gram-positivos, *Candida* y ocasionalmente anaerobios. El tracto respiratorio sigue en importancia y se enfatiza el valor del lavado broncoalveolar para determinar el germen. Otras fuentes de infección son: catéteres vasculares y el tracto urinario. Otras infecciones bacterianas como las causadas por *Listeria* y *Nocardia*, cuya aparición es tardía (> 6 meses) debido a la deficiencia de la inmunidad mediada por células también deben ser tenidas en cuenta.

*Infecciones micóticas:* Los pacientes con TH representan el grupo con la incidencia más alta de infección micótica, llegando a ser del 20% . La gran mayoría se presentan en los primeros dos meses y los factores de riesgo más importantes son: disfunción renal preoperatoria, intervención prolongada, retrasplante e infección por CMV. Los gémenes más frecuentes son la *Candida* y el *Aspergillus sp.* El *Cryptococcus* y *Trichosporon* tienen una presentación tardía. Las infecciones por *Candida* pueden ser invasivas con abscesos intrabdominales, peritonitis, fungemia, o compromiso multiorgánico. Las infecciones por *Aspergillus* son más agresivas con neumonía focal o masas en SNC. Los receptores de TH con infección fúngica tienen una alta mortalidad y el antimicótico de elección continua siendo la anfotericina B y si la infección amenaza la vida, se debe disminuir la inmunosupresión. Sin embargo las infecciones superficiales con *Candida* pueden tratarse con fluconazol y el itraconazol sigue siendo el antimicótico de elección para *Aspergillus*.

#### **Infecciones virales:**

La máxima incidencia de infección por CMV es al final del primer mes postoperatorio. La infección se manifiesta por fiebre y neutropenia, generalmente asociado a hepatitis, pneumonitis o úlcera gástrica. Actualmente se vienen utilizando marcadores de fase aguda no solo para detectar la aparición de infección en forma precoz sino para diferenciar la aparición de un foco infeccioso de un rechazo. Niveles de Procalcitonina (PCT) > de 10 ng/ml son sugestivos de un foco infeccioso (125). Sin embargo, la PCT no logra tener suficiente sensibilidad para diferenciar la aparición de rechazo o la presencia de rechazo más infección. Por ahora, los criterios de rechazo siguen siendo los mencionados anteriormente. El riesgo de la infección pos-operatoria y el pronóstico depende de las condiciones del paciente antes de trasplante. Esto es reflejado por el puntaje del APACHE y el puntaje del UNOS (Puntaje de la red de distribución de Organos). Así se intenta predecir la falla multiorgánica, el gasto de recursos económicos y la mortalidad<sup>126</sup>. El debate acerca de la utilización de decontaminación selectiva del intestino aun continúa. Un meta-análisis ha estimado que se necesita un estudio con aproximadamente 16 000 pacientes para mostrar una disminución del 10% en la mortalidad<sup>127,128</sup>. Puesto que un estudio de esta magnitud es poco probable de desarrollar

en receptores trasplante hepático, es probable que la mayoría de las instituciones continúen con prácticas basadas en experiencia local. Es preciso resaltar que la utilización indirecta de la descontaminación selectiva intestinal viene de una experiencia descrita por un centro en pacientes trasplantados por falla hepática fulminante. Ellos encontraron que la aparición de Aspergilosis cerebral solo se presentó en aquellos pacientes a los cuales no fue posible la utilización de descontaminación selectiva intestinal.

## **SOPORTE NUTRICIONAL**

Los pacientes con enfermedad hepática terminal se caracterizan por una deficiencia severa de los depósitos de proteína corporal<sup>7</sup>. Durante el período peri-operatorio, estos depósitos se agotan por el catabolismo inducido por el estrés<sup>129</sup>, proceso que se puede acelerar por una mala función del injerto, sepsis o rechazo. Un adecuado aporte protéico debe suministrarse durante el pos-operatorio, sin embargo ante la disfunción hepática y renal, el balance del nitrógeno, el amoníaco y la úrea deben ser estrictamente monitorizados. Una cuidadosa atención al balance protéico puede acortar la estancia en la UCI<sup>130</sup>. Las terapias que pueden mejorar el balance positivo del nitrógeno incluyen los aminoácidos de cadena ramificada, los esteroides anabólicos, la hormona del crecimiento, la insulina y la terapia con ejercicio físico según niveles de consumo de oxígeno de los pacientes críticos<sup>131-135</sup>. Un adecuado aporte calórico y protéico pueden ser suministrados por vía enteral o parenteral, aunque la alimentación enteral puede aumentar la colonización bacteriana en los pacientes con descontaminación selectiva del intestinal<sup>136</sup>.

La osteopenia puede complicar la enfermedad hepática en estado terminal, especialmente en paciente con cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante<sup>137</sup>, en quienes la pérdida ósea puede acelerarse temporalmente después de TH. Aunque esto aumenta el riesgo de las fracturas por compresión en el período pos-operatorio temprano, el trasplante parece disminuir no sólo la desmineralización ósea sino invertir el proceso a largo plazo, mejorando la densidad del hueso, la cual puede durar varios años<sup>138,139</sup>.

Este grupo de pacientes candidatos a TH presentan alteración en las concentraciones de vitaminas y minerales. Esto es probablemente desencadenado por trastornos en la absorción de grasas y por ende de vitaminas liposolubles. Igualmente hay dificultad en la síntesis de proteína ligadora del retinol lo que desencadena una deficiencia en vitamina A. La enfermedad hepática puede afectar los niveles de vitamina *E*, *B6*, *B12*, *B1*, *folato* y *niacina*, los cuales frecuentemente se encuentran depletados como resultado de alcoholismo. Las alteraciones en la circulación enterohepática, el uso de diuréticos y la desnutrición afectan la absorción de los minerales excretados por la vía biliar tales como el Magnesio, el Cobre, Fósforo y Zinc<sup>140-144</sup>.

**Valoración nutricional.** En la valoración nutricional del paciente con trasplante hepático se recomiendan las medidas antropométricas como la circunferencia media del brazo y el pliegue cutáneo del tríceps ya que tienen la ventaja de ser independientes de la enfermedad hepática, y hay una relación lineal entre las *medidas antropométricas* y otros parámetros de la proteína somática como el índice de creatinina/talla<sup>145</sup>. Además, son económicas, fácil de reproducir, no requieren radiación ionizante y son confiables como medidas de la nutrición protéica y de la masa grasa corporal en pacientes con cirrosis<sup>146-148</sup>. Pacientes con medidas antropométricas inferiores al percentil 25 presentan mayor proporción de infecciones bacterianas<sup>140</sup>.

*La valoración Global Subjetiva* se considera una parámetro útil para hacer la valoración del estado nutricional de los pacientes candidatos a trasplante hepático, pero no ha sido posible hacer una generalización en el manejo de criterios entre los diferentes grupos de investigación<sup>149</sup>.

Los valores incrementados de marcadores bioquímicos como fosfatasa alcalina y

tiempo de protrombina sugieren que la mayoría de los pacientes que se someten a trasplante hepático están mal nutridos; alterando la función del injerto, predisponiendo a infecciones y aumentando la mortalidad. Estas complicaciones podrían disminuirse con una intervención nutricional temprana<sup>139</sup>. La nutrición enteral antes del trasplante puede mejorar algunos parámetros antropométricos y aunque no disminuye el número de infecciones o la estancia hospitalaria en la UCI, si reduce la mortalidad del paciente en espera de trasplante hepático, aunque no en forma estadísticamente significativa. Definitivamente los suplementos nutricionales pretrasplante no han podido demostrar beneficio en la reducción de complicaciones o mortalidad<sup>150</sup>.

### **Recomendaciones pretrasplante**

Aún estableciéndose que la mal nutrición es un factor pronóstico adverso en adultos y niños luego del trasplante hepático, sólo un estudio ha evaluado el soporte nutricional pretrasplante hepático. En este estudio se demostró que la formulación enriquecida con aminoácidos de cadena ramificada fue más efectivo que los aminoácidos habituales para mejorar la talla y el peso corporal de pacientes pediátricos en espera de TH.

### **Recomendaciones pos-trasplante.**

Únicamente un estudio aleatorio ha sido realizado en el período pos-trasplante. Durante los primeros 7 días pos-operatorios en pacientes adultos, glucosa isotónica (500 kcal/ día) se comparó con nutrición parenteral total standard y nutrición parenteral total enriquecida con aminoácidos de cadena ramificada, cada una conteniendo 35 kcal/kg de calorías no protéicas y 1,5 g/kg/ día de proteínas. Se logró demostrar que los grupos con soporte nutricional parenteral tenían mejor balance nitrogenado, tendencia a una menor estancia en la UCI y menores costos hospitalarios.

La nutrición enteral temprana ha demostrado una disminución en las infecciones virales y obtención de un mejor balance nitrogenado pos-operatorio. La información disponible sugiere que tanto la nutrición enteral como parenteral son equivalentes en la capacidad de aporte de nutrientes y en mejorar el estado nutricional al día 10° pos-operatorio.

**Ruta enteral.** Se recomienda la utilización de sonda nasoyeyunal usando productos nutricionales de fácil absorción intestinal. Pacientes con una Y - Roux pueden ser alimentados a una infusión baja y debe ser discutido individualmente por el grupo de trasplante. Se recomienda iniciar la nutrición enteral 12 horas pos-trasplante usando una fórmula semielemental a una infusión de 20 ml por hora, y cubrir los requerimientos nutricionales en las primeras 36-48 horas (151). La vía oral es iniciada en el 3 día pos-trasplante (152). Los productos nutricionales de 1 Kcal/ml son de elección con el fin de verificar la tolerancia y vaciamiento gástrico. Sin embargo las nutriciones concentradas están disponibles si son requeridas. Cuando el paciente se encuentre en piso, se debe continuar con nutrición enteral con sonda nasoyeyunal número 12, con estimulación de la vía oral. La valoración nutricional debe continuarse hasta que el paciente sea dado de alta del hospital.

**Ruta Parenteral.** Si la nutrición parenteral es indicada se deben tener en cuenta ciertas recomendaciones como el balance de líquidos y los trastornos electrolíticos. Las soluciones de dextrosa y lípidos pueden ser incrementados o disminuidos de acuerdo a necesidades calóricas. Si la nutrición parenteral se requiere después del período pos-operatorio inmediato, pequeñas cantidades de nutrición semielemental son requeridas por sonda nasoyeyunal con el fin de mantener la integridad intestinal.

## FUNCIÓN RENAL

Por la importancia pronóstica la función renal es considerada aparte. La insuficiencia renal continua siendo una causa importante de morbi-mortalidad en el período inmediato y a largo plazo luego del trasplante renal; La primera limitación para el intensivista es reconocer la presencia de la enfermedad renal. La medida rutinaria de creatinina sérica es insensible para valorar la función renal debido a múltiples factores como la escasa masa muscular, pobre ingesta protéica, hiperbilirrubinemia severa, biosíntesis hepática de creatina causando unos niveles falsamente bajos de creatinina sérica. En un estudio se reportó valores en rango normal de creatinina a pesar de una tasa de filtración glomerular aún < de 25 ml/min en pacientes cirróticos<sup>162</sup>.

El segundo reto es diagnosticar la causa de la disfunción renal. En general es una tarea difícil. Algunos pacientes con enfermedad hepática terminal tienden a desarrollar glomerulopatía y casi todos los pacientes son sometidos a terapias, procedimientos diagnósticos y manipulaciones del tracto genitourinario que los pone en alto riesgo de desarrollar falla renal. El enfoque diagnóstico se puede simplificar de la siguiente manera; Existen causas de falla renal pretrasplante como entidad independiente a la causa de enfermedad hepática terminal. Entre estas se encuentran a) pre-renal: asociada a hipovolemia por sangrado de várices esofágicas y uso indiscriminado de diuréticos y laxantes. b) falla renal intrínseca: se ha encontrado en series de pacientes con cirrosis terminal y falla hepática fulminante casos de necrosis tubular aguda, nefritis intersticial y glomerulopatías. *La necrosis tubular aguda* (NTA) requiere adecuado cuidado médico, pero cuando los pacientes requieren diálisis antes del trasplante, el porcentaje de supervivencia a los 18 meses es solo el 51%<sup>163</sup>. c) posrenal: no es muy reconocida, pero puede asociarse a obstrucción funcional por medicamentos u obstrucción anatómica por instrumentación del tracto genitourinario, cálculos, hipertrofia prostática.

La falla renal puede presentarse como parte de la entidad asociada a la falla hepática terminal, así se ha podido reconocer múltiples trastornos que afectan tanto el hígado como el riñón, entre estos: a) alteraciones metabólicas y genéticas: enfermedad poliquística renal, cistinosis, hiperoxaluria primaria; b) enfermedades del colágeno: Lupus Eritematoso Sistémico (LES), poliarteritis nodosa; c) neoplasias: carcinoma metastásico, leucemias, carcinoma de células renales; d) drogas y toxinas: acetaminofen, antineoplásicos, tetracloruro de carbono; e) infecciones: sepsis, leptospirosis, hepatitis viral hemorrágica; f) amiloidosis.

Finalmente la falla renal se puede presentar como consecuencia de la enfermedad hepática terminal. Esta condición se conoce como síndrome hepatorenal (SHR) y cuya característica es la reversibilidad de la alteración con el trasplante hepático. El SHR se define como aquella alteración de la función renal por consecuencia de la marcada vasoconstricción renal y la vasodilatación sistémica. Antes de la disponibilidad del TH, el síndrome hepatorenal era fatal, mientras que en el momento se considera que el trasplante es el tratamiento de elección. El manejo pretrasplante es limitado ya que se limita a medidas preventivas y de soporte. Aquellas intervenciones dirigidas a las complicaciones de la cirrosis pueden exacerbar el SHR; por tanto el beneficio potencial de los diuréticos, lactulosa, medicaciones nefrotóxicas, paracentesis de grandes volúmenes, debe ser balanceado con el riesgo de precipitar el SHR. Existen reportes de mejoría del SHR con el uso de stent intrahepáticos para derivación porto-sistémica. En pacientes con SHR, el pronóstico de la NTA puede ser similar al de los pacientes trasplantados por otras causas después del trasplante<sup>164</sup>.

La falla renal aguda pos-trasplante se presente entre un 17 - 95% de los pacientes<sup>165</sup>. En este estudio Mc Cauley reporta una incidencia de FRA pos-operatoria de 94,2%, siendo de NTA isquémica la causa más frecuente (32,4%), seguido por la toxicidad asociada a la ciclosporina (16,2%). En un estudio reciente se encontró que el 19% de los

pacientes tenían FRA pre-trasplante entre 493 pacientes en lista de espera para ser transplantados. De esos pacientes con FRA que fueron posteriormente transplantados un 30% desarrollaron FRA pos-operatoria<sup>166</sup>.

El bypass venovenoso intraoperatorio fue desarrollado con el fin de reducir la incidencia de disfunción renal después del trasplante hepático ortotópico (THO) disminuyendo la presión venosa renal y manteniendo volumen cardíaco durante la fase anhepática. Su eficacia, sin embargo, todavía no se ha demostrado<sup>167</sup>. Los pacientes con disfunción renal aguda que requieren hemodiálisis después del TH tienen una supervivencia del 60% al momento de darlos de alta<sup>168</sup>. Las drogas inmunosupresoras, principalmente la Ciclosporina A y el tacrolimus, pueden causar disfunción renal después de TH. El desarrollo de drogas inmunosupresivas menos nefrotóxicas continúa, pero a la fecha, no existe algo completamente alentador. Debido a la alta mortalidad asociada a la disfunción renal después de TH, se deben estar al tanto del monitoreo de los criterios y marcadores de la alteración glomerular. El intensivista debe proveer una adecuada y rápida expansión de volumen intravascular, adecuados niveles de presión de perfusión renal (presiones arteriales medias del orden del 65 – 70 mmHg sin sepsis y 80 – 85 mmHg en presencia de sepsis)<sup>169</sup>, la infusión de dopamina o dopexamina, el ajuste de la terapia inmunosupresiva y del tratamiento agresivo de la sepsis<sup>3</sup>.

Las *terapias de remplazo renal continuo (CRRT)* han cambiado el curso del manejo de la falla renal aguda en las unidades de cuidados intensivos y los pacientes con disfunción hepática y renal tanto en el pre como en el pos-operatorio han sido incluidos en este tipo de manejo. Sin embargo, la demostración del beneficio ha sido dudosa. Un grupo alemán analizó en forma retrospectiva las variables modificables por este tipo de terapia y los resultados no fueron buenos, encontrando aumento de la mortalidad y de los niveles de bilirubinas. A pesar de la negativa experiencia, se debe tener en cuenta que el grupo de pacientes que mostró mayor alteración tuvo mayor tiempo de isquemia en frío, menor índice de masa corporal y estaban en peores condiciones clínicas. Por lo tanto, aún queda mucho por investigar acerca de los diferentes beneficios de las TRRC en este tipo de pacientes<sup>170</sup>.

## **AVANCES EN TRASPLANTE HEPÁTICO Y SUS REPERCUSIONES EN EL MANEJO EN LA UCI**

Los avances en trasplante hepático pueden crear mayor demanda de recursos de personal y la creación de nuevas UCI en el futuro. El *trasplante de hepatocitos*<sup>171</sup>, los equipos de *circulación extracorpórea* y el intercambio del plasma están actualmente bajo investigación y podrían incrementar la sobrevida de los pacientes con disfunción hepática severa en espera de TH<sup>172-173</sup>. El *trasplante auxiliar* es un medio quirúrgico de proporcionar ayuda temporal a un paciente con falla hepática aguda, dando plazo a la regeneración hepática y la esperanza de evitar el trasplante ortotópico<sup>174-175</sup>. Otras formas de trasplante como *trasplante parcial* del hígado (Parte de hígado de donantes cadavéricos o donantes vivos) han ido ganando importancia como medio de aumentar la fuente de los donantes potenciales<sup>176</sup>. El país con mayor experiencia en este tipo de trasplantes es Japón; la falta autorización legal de la utilización de donantes cadavéricos ha creado un cambio cultural en la consecución de donantes. Los trasplantes parciales del hígado pueden aumentar la pérdida sanguínea pos-operatoria temprana y los pacientes pueden ser más propensos a FPI o a NFP como resultado de la extensa manipulación quirúrgica durante la preparación del hígado. En el caso de trasplante de donante vivo, el donante y el receptor necesitan manejos en la UCI. A pesar de lo agresivo del procedimiento, los predictores de sobrevida a largo plazo parecen ser los mismos que el trasplante de donante cadavérico<sup>177-180</sup>. Al aumentar la búsqueda de donantes, al personal de ICU se le solicitará la participación en la obtención de órganos de donantes cadavéricos. Las decisiones éticas que rodean esta práctica son diferentes para cada país según los criterios culturales, religiosos y legales<sup>181</sup>. Sin embargo, el uso de órganos de donantes cadavéricos sin

pulsación cardíaca es cada día mas común. Se necesitan protocolos claramente escritos, una adecuada información a los familiares con el fin de mantener las normas éticas. Algunos *Xenoinjertos* (trasplante de órganos de animales) han logrado un éxito limitado<sup>182</sup>. Las técnicas genéticas para modificar la inmunogenicidad de los animales de laboratorio ya están disponibles y de esta forma se pueden crear órganos potencialmente disponibles para trasplante. La tecnología del cultivo de tejidos celulares ha permitido el trasplante de hepatocitos y células ovas (precursoras de células primordiales en el hígado) en animales de experimentación y de esta forma permite la aparición de un nuevo horizonte en aquellos países con dificultad para la consecución de donantes<sup>183</sup>. La gran cantidad de órganos obtenidos por xenotrasplantes incrementaría la posibilidad de trasplante para aquellos pacientes en espera de órganos y de esta forma influiría en el trabajo de las UCI de los centros de trasplante.

## **CONCLUSIÓN**

El cuidado pos-operatorio inmediato del paciente receptor de trasplante hepático es una actividad que depende de un personal altamente especializado en la unidad de cuidado intensivo. Es fundamental una adecuada comunicación entre el personal de la UCI y del grupo de trasplante. Los protocolos son importantes, pero la capacidad de desviarse de la práctica diaria según las condiciones de cada paciente cuando este lo amerite permite una efectiva respuesta a situaciones imprevistas características de éste tipo de pacientes. Es vital que el personal de UCI establezca y mantenga identidad como miembros del equipo del trasplante. Las experiencias clínicas compartidas, las oportunidades de la investigación y los acontecimientos sociales solidificarán los lazos entre el personal de ICU y otras personas implicadas en este esfuerzo multidisciplinario. Esto dará lugar en última instancia a una atmósfera profesional agradable y productiva, a actitudes positivas a las técnicas innovadoras y a mejores resultados. El progreso en el trasplante hepático tiende a incrementar la carga de trabajo en las UCI de los centros de trasplantes y se necesita una muy buena contribución del manejo en cuidado intensivo para lograr el éxito de este procedimiento.

## **PROTOCOLO DE MANEJO EN LA UNIDAD**

### **Ordenes Médicas en el primer día**

1. Aislamiento protector para paciente inmunosuprimido.
2. Exámenes de laboratorio: Gases arteriales cada hora hasta que el paciente este estable, hemograma y pruebas de coagulación, sodio, potasio, glicemia, ionograma, calcio ionizado y fibrinógeno cada 4 horas hasta que estén en niveles satisfactorios. Pruebas de función hepática y bilirrubinas cada 12 horas el primer día y luego cada día.
3. Monitoreo constante del EKG.
4. La colocación de catéter de arteria pulmonar para el manejo del paciente durante el intra y pos-operatorio depende de la experiencia del grupo de trasplantes.
5. Monitoreo de los signos vitales, incluyendo PVC (presión venosa central) y PAM (presión arterial media) cada 20 min en las primeras 6 horas; cada 30 minutos en las siguientes 12 horas y luego cada hora.
6. Se debe medir la temperatura cada hora.
7. Nada vía oral. Sonda naso-gástrica a succión o a drenaje. Se debe lavar la sonda naso-gástrica con 30 ml de solución salina cada 3 horas.
8. La decisión de colocación de Sonda naso-gástrica (SNG) o sonda nasoyeyunal (SNY) depende del grupo de trasplantes.
9. Se debe medir la eliminación urinaria cada hora y evaluar la densidad urinaria, glucosa y cuerpos cetónicos con cintilla urinaria cada 4 horas.
10. Líquidos venosos: No colocar Hesperan en las primeras 24 horas. Se recomienda la

utilización de coloides como plasma fresco congelado, Albúmina 4.5 % o sangre para mantener el gasto cardíaco, la eliminación urinaria y presiones de llenado. También puede utilizarse en bajas cantidades Dextrosa al 5% / Solución salina 0.45% (suero mixto) 20 - 40 ml / h. (1-2 ml /k/hora) Las líneas venosas periféricas se deben mantener permeables con suero mixto cuando no se esté colocando sangre. La colocación de gelatinas puede ser una opción e aquellos lugares donde es difícil conseguir Albúmina 4.5%.

11. Si la pérdida de sangre es > de 100 ml/h por 3 horas repetir la Hb / HTO, PT, hacer una medición de gasto cardíaco y avisarle al médico de turno.
12. Heparina 1 Ud. / ml a 50 ml / h a una dosis de 100 u/h como profilaxis de la trombosis de la arteria hepática. Pacientes de alto riesgo como (Colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria, carcinoma hepato celular y Budd-Chiari) pueden requerir dosis tan altas como 500 Ud/h o anticoagulación completa. La decisión de anticoagulación debe ser discutida entre los del grupo de trasplantes. Los parámetros de coagulación se deben mantener en los siguientes rangos: INR > 2.5 (se corrige con plasma fresco congelado), plaquetas < 40.000 /mm<sup>3</sup> (se corrige con transfusión de plaquetas), fibrinógeno < 100 mg /dl (se corrige con crioprecipitado o concentrados de factor VIII). La Desmopresina (DDVAP) a dosis de 0.3 ug/k/dosis IV en 30 minutos puede utilizarse para incrementar la liberación de factor Von Willebran del endotelio y mejorar la adhesión plaquetaria y la efectividad de los factores de la vía intrínseca, los cuales también pueden ser suministrados con el plasma y el crioprecipitado.
13. Se debe adicionar potasio luego de la primera medición en la UCI, mantenerlo por encima de 3.5 meq/L.
14. Balance de líquidos ingresados y eliminados cada hora y se debe hacer conteo de sangre, coloide y cristaloides por aparte.
15. Se debe tener en cuenta los cuidados del tubo endotraqueal: succión cada hora si es necesario y cambios de posición del paciente cada hora.
16. Se debe tener en mente el protocolo de liberación de la ventilación mecánica, no utilizar más de 5 cmH<sub>2</sub>O de PEEP.
17. Mantener limpia la línea de PVC con antisépticos, haciendo limpieza y cambio de apósito cada día.
18. Cambio de todas las líneas venosas, las infusiones y los manómetros cada día. Todos los grifos de agua del cubículo deben tener tapones.
19. Control de peso diario.
20. Se deben tomar las muestras pulmonares y sanguíneas respectivas para el estudio microbiológico.
21. Rayos X de tórax cada 12 horas el primer día y luego cada día.
22. Medias antiembólicas.
23. A las 24 horas pos-trasplante y luego 2 veces por semana se debe tomar cultivos de orina, sangre, drenes, esputo, faringe y nariz. Semanalmente serología para CMV.

### **Drogas:**

1. *Analgesia y sedación.* Existen varias alternativas.
  - Fentanyl 50 ug/ml a una infusión de 1-4 ml/h o Alfentanil 500 ug/ml a una infusión de 1-5 ml/h. También se puede utilizar la Morfina en PCA (analgesia controlada por el paciente) a una dosis de 0.1 - 0.3 mg en cada bolo de autoadministración.
  - Propofol (500 mg/50 ml) a una infusión de 5 - 20 ml/h.
  - Diazepam 2 - 8 mg IV en bolos como sedación adicional, en caso de ser requerida.
  - Analgesia epidural. Colocando el catéter entre T10 - T11 y una dosis de Marcaina 0.125%, 6 ml/h. Cada grupo de trasplantes debe evaluar el riesgo beneficio entre la analgesia, recuperación posoperatoria, la presencia de infección y el riesgo de

hematoma epidural .

## 2. Antibióticos.

- Piperacilina/Tazobactam 4.5 gr cada 8 horas (En caso de ser alérgico a la penicilina se utiliza Ciprofloxacina 400 mg cada 12 horas IV mas Metronidazol 500 mg IV cada 12 horas). En aquellos países donde no existe Piperacilina/tazobactam se recomienda iniciar con Unasyn 1.5 gr IV cada 8 horas por 6 dosis.
- Sulfato de Colistina 100 mg cada 4 horas por sonda nasogástrica.
- Nistatina 100.000 UI cada 4 horas por sonda nasoyeyunal o VO.
- Neomicina 1 gr cada 4 horas por sonda nasogástrica o VO.
- Anfotericina 500 mg cada 4 horas por sonda nasoyeyunal o VO.

## 3. Inmunosupresión.

- *Hidrocortisona* 100 mg IV cada 12 horas.
- *Azatioprina* 1 – 1.5 mg / kg / día por sonda nasogástrica, VO o IV.
- *Ciclosporina* 1 – 2 mg / kg IV o 5 mg / kg nasogástrico o VO cada 12 horas. (Algunos estandarizan en 4 mg / k/ día, la escogencia depende del grupo de trasplantes). La recomendación es iniciar con lo menos necesario para crear inmunosupresión sin deteriorar la función renal. Se toman niveles séricos de ciclosporina los días Lunes, Miércoles y Viernes antes de la primera dosis del día. El objetivo es mantener los niveles séricos entre 150 – 200 ng / ml, manteniendo la dosis entre 2 – 5 mg / k cada 12 horas haciendo aumentos o disminuciones de las dosis entre 50 – 75 mg a lo que se le venía suministrando.
- La Ciclosporina puede ser reemplazado por el *Tracolimus (FK 506)* 0.04 – 0.05 mg / K nasogástrico o por VO cada 12 horas. Ajustar la dosis según los niveles sanguíneos (concentración terapéutica de Tracolimus entre 5 a 15 ng/ml, aunque la primera semana se pueden mantener niveles entre 3 – 4 ng / ml). Los niveles séricos son mantenidos haciendo cambios de 1 mg cada 12 horas a lo que se le venía suministrando. Evitar la primera dosis si hay poca eliminación urinaria o si la creatinina en el postoperatorio es > 1.5 por encima del nivel preoperatorio. Reiniciarla en 48 horas. Con niveles mayores de 5 ng / ml evaluar de cerca la función renal.
- ATG (Globulina anti-timocítica) 10 a 30 mg / kg, 5 a 21 días en dosis de 4 – 6 horas IV.

## 4. Fármacos de manejo de la hemodinamia. Mantener los siguientes objetivos hemodinámicos: frecuencia cardíaca entre 80 – 100 / min, presión arterial sistólica entre 100 – 150 mmHg, PAM > 70 mmHg, PVC 3 – 8 mmHg, presión en cuna del capilar pulmonar entre 8 – 12 mmHg.

- Dopamina 2 - 5 mcg / k / min
- Dobutamina 6 mcg / k / min
- Dopexamina 5 mg/ k / min
- Adrenalina 0.02 - 0.04 mcg / k / min
- Norepinefrina 0.04 – 0.08 mcg / k / min

## 5. Reposición de líquidos. Se debe hacer reposiciones con coloide (Gelatinas, Pentaspan) o albúmina 4.5%, como fue explicado previamente.

## 6. Reposición de Potasio. Uno de los esquemas puede ser: 40 meq en 3 horas por línea central.

## 7. Otros electrolitos: Carbonato de calcio (1 meq/ml) 0 – 10 ml/h hasta obtener calcio ionizado entre 0.95 – 1.20 meq/l. (si es requerido). Sulfato de Magnesio si los niveles séricos son menores de 0.70 meq/l. Fosfato Potásico 20 meq/día si la función renal es normal o si el fósforo sérico es < 0.7 meq/l.

8. *Esquema de dosis de insulina.* Dextrometer cada 4 horas y reposición según esquema:

<b>Glucosa sanguínea mg/dl</b>	<b>Unidades de insulina</b>
<b>&lt; 180</b>	0
<b>181 - 250</b>	3
<b>251 - 300</b>	5
<b>301 - 350</b>	7
<b>351 - 400</b>	10 y avisar

9. Se deben seguir protocolo de *liberación de ventilación mecánica*.
10. *Diuréticos.* Furosemida 5mg c/4-6h mg o infusión continua 1-5mg/h según balance de líquidos y eliminación urinaria.
11. *Antieméticos.* Metoclopramida 10 mg IV, Ondansetron 4 mg IV.
12. *Antimicóticos.* Nistatina 15 ml para enjuagues bucales cada 6 horas y 10 ml vía oral cada 6 horas para deglutir.
13. *Antisépticos orales.* Oraldine 15 ml para enjuague bucal cada 6 horas.
14. *Antivirales.* Aciclovir 200 mg VO cada 8 horas. El esquema propuesto en países en desarrollo es de 400 mg VO cada 12 horas.
15. *Anti-H2.* Ranitidina 50 mg IV cada 12 horas.
16. *Vitamina K* 10 mg IV cada día por 72 horas.
17. *Trimetropin-Sulfa:* 960 mg cada 12 horas por sonda nasogástrica o VO (Viernes, Sábado y Domingo solamente) o existe la otra opción de Bactrim F 1 tableta VO Lunes Miércoles y Viernes. (Ambas opciones son aceptables). En caso de ser alérgico a las sulfas se utiliza Trimetropin 200 mg cada 12 horas y Dapsona 100 mg cada 12 horas.
18. *Transplantados con diagnóstico de Hepatitis B.* Gamaglobulina HB 5000 uds IV diariamente por 6 días. (Disuelva en 500 ml de solución salina y suminístrela entre 4 - 6 horas. No colocar la gamaglobulina si el paciente viene tomando *Lamivudine*).
19. *Otros:* Pacientes transplantados por falla hepática fulminante deben tener *Anfotericina* IV 0.5 - 1 mg/k/día después de una dosis de prueba.

### **Ordenes Médicas en el segundo y tercer día**

1. Exámenes de laboratorio: Gases arteriales, hemograma, pruebas de coagulación, sodio, potasio, glicemia, ionograma, calcio ionizado y fibrinógeno según condición médica. Pruebas hepáticas y bilirrubinas cada día.
2. Niveles de Ciclosporina o Tracolumus.
3. Si el destete de la ventilación mecánica se ha prolongado mas de 2 días iniciarle Colistin 500.000 UI cada 6 horas en nebulizaciones.
4. Manejo de líquidos igual al primer día.
5. Piperacilina/tazobactam por 2 días.
6. Vitamina K por 3 días.
7. Heparina: las mismas condiciones del primer día.
8. Inmunosupresión: *Hidrocortisona* igual. *Ciclosporina* según creatinina sérica (mantener entre 2 - 3 mg / dl). *Azathioprina* 1 -2 mg/ k /día oral o IV (evaluar trombocitopenia y leucopenia: si las células blancas bajan de 5000 / mm<sup>3</sup> reducir la dosis a 25 mg / día.)
9. Gamaglobulina HB igual al primer día.
10. Iniciarle nutrición enteral por sonda nasoyeyunal (Osmolite 25 ml / h o Nepro si esta en disfunción renal). Aplase el inicio si el paciente tiene Y de Roux hasta cuando haya peristaltismo.

### **Aspectos adicionales a tener en cuenta.**

1. Peso diario si es posible.
2. Retire línea de rápida infusión si TP es < 20 o las plaquetas > 50000 / mm<sup>3</sup>.
3. Retire el Swan-Ganz si el paciente esta extubado, reemplace con un trilumen.
4. Inicie recolección de orina de 24 horas.
5. Dopler y Ecografía hepática si es necesario.
6. Fisioterapia del tórax.
7. Niveles de Ciclosporina o Tacrolimus diarios.
8. Mantener Hb < 10 gr/dl (mayor riesgo de trombosis de arteria hepática con niveles > 10 gr/dl)
9. Cambie Hidrocortisona por Prednisolona 20 mg / día cuando tolere vía oral.
10. Pacientes alcohólicos o post falla hepática fulminante necesitan adecuados niveles de Mg.
11. Pacientes con Cirrosis biliar primaria pueden tener una forma de acidosis tubular renal.
12. Cuidados del tubo en T deben ser discutidos con el Cirujano. (generalmente en Inglaterra el uso de este es restringido a un 10 – 15%). Cuando se utiliza, el manejo puede ser resumido así: Los primeros 5 días se deja drenando. El quinto día se hace una colangiografía y si es normal, el tubo se pinza. Se irriga 2 veces al día con solución salina 15 ml y se deja por 3 meses, momento en el que se retiran los esteroides. En aquellos lugares donde se realice derivación biliodigestiva, esta debe ser manejada por el grupo de cirujanos.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Plevak DJ, Southorn PA, Narr BJ *et al.* Intensive care unit experience in the Mayo liver transplantation program: the first 100 cases. *Mayo Clin Proc* 64: 433 – 45. 1989.
2. Singh N, Gayowski T, Wagener MM. Intensive care unit management in liver transplant recipients: beneficial effect on survival and preservation of quality of life. *Clin Transplantation*. 11: 113 – 120. 1997.
3. Atchinson SR, Rettke SR, Fromme GA *et al.* Plasma glucose concentrations during liver transplantation. *Mayo Clinic Proc* 64: 241 – 5. 1989.
4. Gray PA, Bodenham R, Park GR. A comparison of Dopexamine and Dopamine to prevent renal impairment in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Anaesthesia*. 46: 638 – 641. 1991.
5. Eisenach JC, Plevak DJ, Van Dyke RA *et al.* Comparison of analgesic requirements after liver transplantation and cholecystectomy. *Mayo Clinic Proc*. 64: 356 – 9. 1989.
6. Paya CV, Hermans PE, Washington JA II *et al.* Incidence distribution and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplantation. *Mayo Clinic Proc*. 64: 555 – 64. 1989.
7. The US Multicenter FK 506 liver study group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporin for immunosuppression in liver transplantation. *New Engl J Med* 331: 1110 – 5. 1994.
8. Plevak DJ. Hyperdynamic circulatory state after liver transplantation. *Transplant Proc* 25: 1839. 1993.
9. Nasraway SA, Klein RD, Spanier TB *et al.* Hemodynamic correlates of outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation: evidence for early postoperative myocardial depression. *Chest* 107: 218 – 24. 1995.
10. Hadengue A, Lebrec D, Moneau R, *et al.* Persistence of systemic and splanchnic hyperkinetic circulation in liver transplant patients. *Nephrology* 17: 175, 1993.
11. Diaz MA, Cisneros C, Montejo JC *et al.* Systemic arterial hypertension in the immediate postoperative period of liver transplantation. *Transplant Proc*. 21: 3547 – 8. 1989.
12. Dee GW, Kondo N, Farrel ML, *et al.* Cardiovascular complications following liver transplantation. *Clin Transplant*. 9:463. 1995.
13. Dewolf AM, Gasior T, Kany Y: Pulmonary hypertension in a patient undergoing liver transplantation. *Transplant Proc* 23:2000. 1991.
14. Neuman UP, Kaisers UJ, Glanemann MA, Muller RM, Jorres A, Settmacher U, Bechstein O, Neuhaus P. Administration of prostacyclin after liver transplantation: a Placebo controlled randomised trial. *Clin Transplantation*. 14: 70 – 74. 2000.
15. Orii R, Sugawara Y, Hayashida M, Yamada Y, Kubota K, Takayama T, Harihara Y, Macuuchi M, Hanaoka K. Peri-operative blood lactate levels in recipients of living-related liver transplantation. *Transplantation*. 69(10) 2124 – 2127. 2000.

16. Chapman MV, Mythen MG, Webb Ar, Vincent JL. Report from the meeting: gastrointestinal tonometry: State of the art. 22<sup>nd</sup>–23<sup>rd</sup> May 1998, London, UK. *Intensive care Med.* 26: 613 – 622. 2000.
17. Frenette L, Doblár DD, Singer D, *et al.* Gastric intramural pH as indicator of early allograft viability in orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 58: 292 – 297. 1994.
18. Maring JK, Zwaveling Jh, Girbes A, *et al.* Gastric tonometry in orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 59: 1365 – 1366. 1995.
19. Munoz-Bonet JI, Lopez-Santamaria M, Ruza-tarrio F, Paz-Cruz J, Roque J, Gamez M, Grande C, Murcia J. Oxygen consumption, lactate metabolism, and gastric intramucosal pH in an experimental liver transplantation model. *Crit. Care Med.* 26(11) 1850 – 1856. 1998.
20. Tallgren m, Makisalo H, Hockerstedt K, Lindgren L. Hepatic and splachnic oxygenation during liver transplantation. *Crit. Care Med.* 27(11) 2383 – 2388. 1999.
21. Welte M, Pichler B, Groh J, Anthuber M, Jauch K-W, Pratscke E, Lenhart F-P, Haller M, Frey L, Peter K. Perioperative mucosal pH and splachnic endotoxin concentration in orthotopic liver transplantation. *British Journal of Anaesthesia.* 76: 90 – 98. 1996.
22. Scott V, Miro A, Kang Y *et al.* Reversibility of the hepatopulmonary syndrome by orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 25: 1787 – 8. 1993.
23. Eriksson LS, Soderman C, Ericzon b *et al.* Normalization of ventilation / perfusion relationships after liver transplantation in patients with decompensated cirrhosis: evidence for a hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 12: 1350 – 7. 1990.
24. Itasaka H, Hershon JJ, Cox KL, *et al.* Transient deterioration of intrapulmonary shunting after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 55: 212 – 14. 1993.
25. Hasegawa T, Kamiyama M, Azuma T, Sasaki T, Okada A, Miwatani T, Mitsushita T. Reversal of intrapulmonary arteriovenous shunting detected by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography after liver transplantation. *Transplantation.* 69, 672 – 675. 2000.
26. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D *et al.* Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splachnic hemodynamics. *Gastroenterology* 100: 520 – 8. 1991.
27. Yoshida EM, Erb SR, Pflugfelder PW *et al.* Single-lung versus liver transplantation for the treatment of portopulmonary hypertension—a comparison of two patients. *Transplantation* 55: 688 – 90. 1993.
28. De Wolf AM, Scott VL, Gasior T *et al.* Pulmonary hypertension and liver transplantation. *Anesthesiology* 78: 213 – 214. 1993.
29. Ramsay MA, Simpson BR, Nguyen AT, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl Surg.* Sep; 3(5): 494-500. 1997.
30. Kaspar MD, Ramsay MA, Shuey CB Jr, Levy MF, Klintmalm GG. Severe pulmonary hypertension and amelioration of hepatopulmonary syndrome after liver. Transplantation. *Liver Transpl Surg.* Mar;4(2):177-9. 1998.
31. Findlay JY, hrrison BA, Plevak D, Krowka MJ. Inhaled Nitric Oxide reduces pulmonary artery pressures in portopulmonary hypertension. *Liver Transplantation and Surgery.* 5(5) 381 – 387. 1999.
32. Krowka MJ, Cortese DA: Hepatopulmonary syndrome. *Chest* 105:1528, 1994
33. Poterucha JJ, Krowka MJ, Dickson ER, *et al* : Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatology* 21:96, 1995.
34. Kress JP, Rubin A, Pohlman AS, Hall JB. Outcomes of critically ill patients denied consideration for liver transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* Aug; 162(2 Pt 1): 418-23. 2000.
35. Weinbroun AA, Rudick V, Ben-Abraham R, Karchevski A. N-Acetyl-Cysteine for preventing lung reperfusion injury after liver ischaemia-reperfusion. *Transplantation.* 69, 853 – 859. 2000.
36. Jensen WA, Rose RM, Hammer SM *et al.* Pulmonary complications of orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 42: 484 – 90. 1986.
37. Afessa B, Gay PC, Plevak DJ *et al.* Pulmonary complications of orthotopic liver transplantation. *Mayo Clinic Proc* 68: 427 – 34. 1993.
38. Paya C: Fungal infections in solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 16: 677, 1993.
39. Krom RAF, Wiesner RH, Rettke SR *et al.* The first 100 liver transplantations at the Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proc* 64: 84–94. 1989.
40. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, *et al*: Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 170:644, 1994.
41. McAlister VC, Grant DR, Roy A, *et al.* Right phrenic nerve injury in orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 55: 826 – 830. 1993.
42. Larsen FS, Ejlersen E, Strauss G, Rasmussen A, Kirkegaard P, Hansen BA, Secher N. Cerebrovascular metabolic autoregulation is impaired during liver transplantation. *Transplantation.* 68(10): 1472 – 1476. 1999.
43. Menegaux F, Keeffe EB, Andrews BT *et al.* Neurological complications of liver transplantation in adult versus pediatric patients. *Transplantation* 58: 447–50. 1994.
44. Beltran J, Taura P, Garda-Valdecasas JC *et al.* Neurological disorders and intraoperative factors in liver

- transplantation. *Transplant Proc* 25: 1749–50. 1993.
45. Stein DP, Lederman RJ, Vogt DP *et al.* Neurological complications following liver transplantation. *Ann Neural* 31: 644-9. 1992.
  46. Bronster DJ, Emre S, Boccagni P, Sheiner A, Schwartz ME, Miller CM. Central nervous system complications in liver transplant – incidence, timing, and long-term follow-up. *Clinical Transplantation*. 14: 1–7. 2000.
  47. Pomier-Layrargues G, Giguère JF, Lavoie J *et al.* Flumazenil in cirrhotic patients in hepatic coma: a randomised double-blind placebo-controlled crossover trial. *Hepatology* 19: 32–7. 1994.
  48. Gazzard BG, Portmann B, Murray-Lyon IM *et al.* Causes of death in fulminant hepatic failure and relationship to quantitative histological assessment of parenchymal damage. *Q J Med New Series XLIV*: 615–26. 1975.
  49. Lidofsky SD, Bass NM, Prager MC *et al.* Intracranial pressure monitoring and liver transplantation for fulminant hepatic failure *Hepatology* 16: 1–7. 1992.
  50. Forbes A, Alexander GJM, O’Grady JG *et al.* Thiopental infusion in the treatment of intracranial hypertension complicating fulminant hepatic failure *Hepatology* 10: 306–10. 1989.
  51. Roberts DRD, Manas D. Induced hypothermia in the management of cerebral oedema secondary to fulminant liver failure. *Clin Transplantation*. 13: 545 – 547. 1999.
  52. Steven RJ, Damink WMO, Deutz NEP, Lee A, Hayes PC. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *The Lancet*. 354. 1164 – 1168. 1999.
  53. Wszolek ZK, McComb RD, Pfeiffer RF *et al.* Pontine and extrapontine myelinolysis following liver transplantation. *Transplantation* 48: 1006–12. 1989.
  54. Abbasoglu RO, Goldstein MM, Vodapally LS, Jennings W, Levy MF, Husberg BoS, Klintmalm GB. Liver transplantation in hyponatremic patients with emphasis on central pontine myelinolysis. *Clin Transplantation*. 12: 263–269. 1998.
  55. Truwit CL, Denaro CP, Lake JR *et al.* MR imaging of reversible cyclosporin A-induced neurotoxicity. *Am J Neuroradiol* 12: 651 - 9. 1991.
  56. De Green PC, Aksamit AJ, Rakela J *et al.* Central nervous system toxicity after liver transplantation: the role of cyclosporin and cholesterol. *New Engl J Med* 317: 861–6. 1987.
  57. Frank B, Perdrizet GA, White HM *et al.* Neurotoxicity of FK 506 in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 25: 1887–8. 1993.
  58. Thistlethwaite JR Jr, Stuart JK, Mayes JT *et al.* Complications and monitoring of OKT3 therapy. *Am J Kidney Dis* 11: 112–19. 1988.
  59. Daas M, Plevak DJ, Wijdicks EFM *et al.* Acute liver failure: Results of a five-year clinical protocol. *Liver Transplant Surg* 1: 1–11. 1995.
  60. Penn 1 Cancers complicating organ transplantation. *New Engl J Med* 323: 1767-8. 1990.
  61. Wijdicks EFM, de Green PC, Wiesner RH *et al.* Intracerebral hemorrhage in liver transplant recipients. *Mayo Clinic Proc* 70: 443-6. 1995.
  62. Bird G, Friend P, O’Grady J *et al.* Hyper acute rejection in liver transplantation: a case report. *Transplant Proc* 21: 3742. 1989.
  63. Lautenschlager I, Hockerstedt K, Ahonen J, Eklund B, Isoniemi H, Korsback C, Petterson E, Salmela K, Scheinin TM, Von Willebrand E, Hayry P. Fine-Needle aspiration biopsy in the monitoring of liver allografts. *Transplantation*. 46 (1) 47–52. 1988.
  64. Neuberger J. Incidence, timing and risk factors for acute and chronic rejection. *Liver Transplantation and Surgery*. 5(4, Suppl. 1) S30 – S36. 1999.
  65. Bradham CA, Schemmer P, Stachlewitz RF, Thrman RG, Brenner DA. Activation of Nuclear Factor – kB During Orthotopic Liver Transplantation in rats is protective and does not require Kupffer Cells. *Liver Transplantation and Surgery*. 5(4): 282 – 293. 1999.
  66. Lautenschlager I, Hockerstedt K, Meri S. Complement membrane attack complex and protectin (CD59) in liver allografts during acute rejection. *Journal of Hepatology*. 31: 537 – 541. 1999.
  67. Singh I, Zibari GB, Brown MF, Granger DN, Eppihimmer M, Zizzi H, Cruz L, Meyer K, Gonzales E, McDonald JC. Role of P-selectin expression in hepatic ischaemia and reperfusion injury. *Clin. Transplantation*. 13: 76 – 82. 1999.
  68. Baan CC, Niester HGM, Metselaar HJ, Mol WM, Loonen EHM, Zondarvan PE, Tilanus HW, Ijzermans JMN, Schalm SW, Weimar W. Increased intragraft IL-15 mRNA expression after liver transplantation. *Clin. Transplantation*. 12: 212–218. 1999.
  69. Kuo PC, Drachenberg CI, De la Torre A, Bartlett ST, Lim JW, Plotkin JS, Johnson LB. Apoptosis and hepatic allograft reperfusion injury. *Clin. Transplantation*. 12: 219 – 223. 1998.
  70. Ploeg RJ, D’Alessandro AM, Knechtle SJ *et al.* Malfunction of the liver after transplantation: an analysis of potential risk factors. *Transplant Proc* 25: 1659–61. 1993.
  71. D’Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW *et al.* The predictive value of donor liver biopsies for the

- development of primary non-function after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 51: 157–63. 1991.
72. Buckel E, Sanchez-Urdazpal L, Steers J *et al*. Impaired initial function in liver grafts from donors >50 years of age. *Transplant Proc* 25: 1558–9. 1993.
  73. Pruijm J, van Woerden WF, Knol E, *et al*: Donor data in liver grafts with primary non-function. *Transplant Proc* 21: 2383, 1989.
  74. Forster J, Greig PD, Glynn MFX, *et al*: Predictors of graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 21: 3356, 1989.
  75. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ *et al*. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation - a multivariate analysis. *Transplantation* 55: 807–13. 1993.
  76. Adam R, Reynes M, Bao YM *et al*. Impact of glycogen content of the donor liver in clinical liver transplantation. *Transplant Proc* 25: 1536–7. 1993.
  77. Tesi RJ, Elkhannias EA, Davies EA *et al*. Safe use of liver donors with MEGX values less than 90 ng/mL. *Transplant Proc* 25: 1655–6. 1993.
  78. Totsuka E, Dodson F, Urakami A, Moras N, Ishii T, Lee MC, Gutierrez J, Gerardo M, Molmenti E, Fung JJ. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: Effect of Correction of Donor Hyponatremia. *Liver Transplantation and Surgery*. 5 (5) 421 – 428. 1999.
  79. Paulsen AW, Brajtford D, Klintmalm GB *et al*. Intraoperative measurements related to subsequent hepatic graft failure. *Transplant Proc* 21: 2337-8. 1989.
  80. Forster J, Greig PD, Glynn MFX *et al*. Predictors of graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 21: 3356–7. 1989.
  81. Plevris JN, Jalan R, Bezeizi KI, Dollinger MM, Lee A, Garden OJ, Hayes PC. Iodocyanine green clearance reflects reperfusion injury following liver transplantation and is an early predictor of graft function. *Journal of Hepatology*. 30: 142–148. 1999
  82. Kunz D, Pross M, Konig W, Lippert H, Manger T. Diagnostic relevance of Procalcitonin, IL-6 and cellular immune status in the early phase after liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 30, 2398 – 2399. 1998
  83. Imagawa DK, Millis JM, Olthoff KM, *et al*. The role of tumour necrosis Factor in allograft rejection. I. Evidence that elevated levels of tumour necrosis factor-alpha predict rejection following orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 50, 219 – 225. 1990.
  84. Basile J, Busuttill A, Sheiner PA, Emre S, Guy S, Schwartz ME, Boros P, Miller CM. Correlation between von Willebrand factor levels and early graft function in clinical liver transplantation. *Clin Transplantation*. 13: 25 – 31. 1999.
  85. Potter JM, Hickman PE, Lynch SV, Henderson A, Wright M, Balderson G, Strong RW. Use of Monoethylglycineylidide as a liver function test in the liver transplant recipient. *Transplantation*. 56(6) 1385 – 1388. 1993.
  86. Ben-Ari Z, Mor E, Shaharabani E, Bar-Nathan N, Shapira Z, Tur-Kaspa R. Conversion of liver allograft recipients from cyclosporine A to FK 506 immunosuppressive therapy. *Transplant Proc*. Jun; 32 (4): 709-10. 2000.
  87. Millis JM. Treatment of liver allograft rejection. *Liver Transplantation and Surgery*. 5(4) Suppl. S98 – S106. 1999.
  88. Neuhaus P, Klupp J, Langrehr JM, Neumann U, Gebhardt A, Pratschke J, Tullius SG, Lohmann R, Radke C, Rayes N, Neuhaus R, Bechstein WO. Quadruple tacrolimus-based induction therapy including azathioprine and ALG does not significantly improve outcome after liver transplantation when compared with standard induction with tacrolimus and steroids: results of a prospective, randomised trial. *Transplantation*. Jun 15;69 (11):2343-53, 2000
  89. Cywes R, Mullen IBM, Stratis MA *et al*. Prediction of the outcome of transplantation in man by platelet adherence in donor liver allografts: evidence of the importance of pre-preservation injury. *Transplantation* 56: 316-23. 1993.
  90. Karnath GS, Plevak DJ, Wiesner RH *et al*. Primary nonfunction of the liver graft: when should we transplant? *Transplant Proc* 23: 1954. 1991.
  91. Mandal AK, King KE, Humphreys SL, Maley WR, Burdick JF, Klein AS. Plasmapheresis: An effective therapy for primary allograft nonfunction after liver transplantation. *Transplantation*. 70(1) 216 – 220. 2000
  92. Northover J, Terblanche J: Bile duct blood supply: Its importance in human liver transplantation. *Transplantation* 40:667, 1978.
  93. O'Connor TP, Lewis WD, Jenkins RL: Biliary tract complications after liver transplantation. *Arch Surg* 14:818, 1995.
  94. Ludwig J, Batts IKE MacCarty RL Ischemic cholangitis in hepatic allografts. *Mayo Clinic Proc* 67: 519–26. 1992.
  95. Balan V, Batts XI, Porayko MK *et al*. Histological evidence for recurrence of primary biliary cirrhosis after

- liver transplantation. *Hepatology* 18: 1392—8. 1993.
96. Lenzen R, Bahr Anja, Eichstadt H, Marschall U, Bechstein WO, Neuhaus P. In liver transplantation, T tube bile represents total bile flow: physiological and scintigraphic studies on biliary secretion of organic anions. *Liver Transplantation and surgery*. 5(1): 8 – 15. 1999.
  97. Harper P, Edgar P, Luddington R., et al. Protein C deficiency and portal thrombosis in liver transplantation in children. *Lancet* 2: 924. 1988.
  98. Schuetze SM, Linenberger M. Acquired protein S deficiency with multiple thrombosis complications after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 67(10) 1366 – 1369. 1999
  99. Lewis JH, Bontempo FA, Ragni MV, Starzl TE. Antithrombin III during liver transplantation. *Transplantation Proceeding* 21(3) 3543 – 3544. 1989.
  100. Porte RJ, Bontempo FA, Knot EAR, Lewis JH, Kang YG, Starzl TE. Tissue-Type-Plasminogen-Activator-Associated Fibrinolysis in orthotopic liver transplantation. *Transplantation Proceeding* 21(3) 3542. 1989.
  101. Stahl RL, Duncan A, Hooks MA, et al. A hypercoagulable state follows orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 12: 553. 1990.
  102. Velasco F, Villalba R, Fernandez M, et al. Diminished anticoagulant and fibrinolysis activity following liver transplantation. *Transplantation*. 53: 1256. 1992.
  103. Carton EG, Plevak DJ, O'Connor MK, et al: Splenic disposition of platelets after liver transplantation. *Transplant Proc* 23:1938, 1991.
  104. Kaňg Y Coagulation and liver transplantation. *Transplant Proc* 25: 2001—5. 1993.
  105. Plevak D, Divertie G, Carton E et al. Blood product transfusion therapy after liver transplantation: comparison of the thromboelastogram and conventional coagulation studies. *Transplant Proc* 25: 1838. 1993.
  106. McNicol PL, Liu G, Harley ID, McCall PR, Przybylowski GM, Bowkett J, Angus PW, Hardy KJ, Jones RM. Patterns of Coagulopathy during liver transplantation: Experience with the first 75 cases using thrombelastography. *Anaesth. Intens. Care*. 22: 659 – 665. 1994.
  107. Bick RL. Disseminated Intravascular Coagulation, objective criteria for diagnosis and management. *Med. Clin. North Am.* Vol. 78. (3): 511 – 43. 1994.
  108. Boylan JE Sandler AN, Sheiner P et al. Reduced blood product usage with tranexamic acid prophylaxis in primary liver transplantation. *Anesthesiology* 77: A1092. 1992.
  109. Kufner RP. Antifibrinolytics and Orthotopic liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 30, 692 – 693. 1998.
  110. Westaby S. Aprotinin in perspective. *Ann Thorac Surg* 55: 1033-41. 1993.
  111. Bakker CM, Stibbe J, Gomes MJ, Groenland ThN, Metselaar HJ, Hesselink EJ, Schalm SW, Terpstra OT. The appearance of donor heparin in the recipient after reperfusion of a liver graft. *Transplantation*. 56 (2) 327 – 329. 1993.
  112. Sankey EA, Crow J, Mallett SV et al. Pulmonary platelet aggregates: possible cause of sudden preoperative death in adults undergoing liver transplantation. *J Clin Pathol* 46: 222—7. 1993.
  113. Kang Y. Coagulation and liver transplantation. *Transplantation Proceeding*. Vol. 25: 2: 2001 – 2005. 1993.
  114. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation (DIC): objective clinical and laboratory diagnosis, treatment, and assessment of therapeutic response. *Sem Thromb Hemost*. 22: 69 – 88. 1996.
  115. Muller-Berghaus G, ten Cate H, Levi M. Disseminated intravascular coagulation: clinical spectrum and established as well as new diagnostic approaches. *Thromb Haemost*. Aug; 82(2): 706-12. 1999
  116. Levi M, Cate HT. Disseminated intravascular coagulation. *New Engl J Med*. 341: 8: 586 – 593. 1999.
  117. takatsuki M, Uemoto S, Kurokawa T, Koshiha T, Inomata Y, Tanaka K. Idiopathic Thrombocytopenic purpura after a living-related liver transplantation. *Transplantation*. 67 (3) 479 – 481. 1999.
  118. Demitrewaki J, Russell S, Vijeyasingham R, McMaster P. Hematologic Problems and Organ Transplantation. *Worl J. Surg*. 20, 1160 – 1165. 1996.
  119. Miki C, Iriyama K, Mayer AD, Buckels JAC, Harrison JD, Suzuki H, McMaster P. Energy storage and cytokine response in patients undergoing liver transplantation. *Cytokine*. 11(3) 244 – 248. 1999.
  120. Konrad T, Steinmuller T, Vicini P, Toffolo G, Grewerus D, Schuller A, Bechstein WO, Usadel KH, Cobell C, Nehuaus P. Regulation of glucose tolerance in patients after liver transplantation. *Transplantation*. 69(10) 2072 – 2078. 2000.
  121. Schneiter P, Gillet M, Chiolero R, Wauters J-P, Berger M, Tappy L. Postprandial hepatic glycogen synthesis in liver transplant recipients. *Transplantation*. 69(5) 978 – 1025. 2000.
  122. Kusne S. Duinmer JS, Singh N et al. Infections after liver transplantation: an analysis of 101 consecutive cases. *Medicine* 67: 132-43. 1988.
  123. Arriow PM. Infections following orthotopic liver transplantation. *HPB Surg* 3: 221—33. 1991.
  124. George DL, Arnow PM, Fox AS et al. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. *Rev Infect Dis* 13: 387—96. 1991.
  125. Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, Kulpmann WR. Procalcitonin in fever of unknown origin after liver

transplantation: A variable to differentiate acute rejection from infection. *Crit. Care Med.* 28(2): 555 – 559. 2000.

126. Spanier TB, Klein RD, Nasraway SA *et al.* Multiple organ failure after liver transplantation. *Crit Care Med* 23: 466-73. 1995.
127. Heyland DK, Cook DJ, Jaeschke R *et al.* Selective decontamination of the digestive tract: an overview. *Chest* 105: 1221—9. 1994.
128. Selective decontamination of the digestive tract trial collaborative group. Meta-analysis of randomised controlled trial of selective decontamination of the digestive tract. *BMJ.* 307. 28 August. 525 – 532. 1993.
129. DiCecco SR, Wieners EJ, Wiesner R H *et al.* Assessment of nutritional status of patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Mayo Clinic Proc* 64: 95—102. 1989.
130. Plevak DJ, DiCecco SR, Wzesner RH *et al.* Nutritional support for liver transplan *Mayo Clin Proc.* 69: 225 – 30. 1994.
131. Reilly J, Mehta R, Teperman L *et al.* Nutritional support after liver transplantation: a randomised prospective study *Enteral Nutr* 14: 386 - 91. 1994.
132. Ziegler TR, Young IS, Ferrari-balivera E. *et al.* Use of human growth hormone combined with nutritional support in a critical care unit. *J Parent Enteral Nutr* 14: 574 – 81. 1990.
133. Byrne TA, Morrissey TB, Gatzen C. Anabolic therapy with growth hormone accelerates protein gain in surgical patients requiring nutritional rehabilitation. *Ann Surg* 218: 400—18. 1993.
134. Brooks DC, Bessey PQ, Black PR, *et al.* Insulin stimulates branched chain amino acid uptake and diminishes nitrogen flux from skeletal muscle of injured patients. *J Surg Res.* 40: 395—405. 1986.
135. Czerwinski SM, Zak R, Koroucky TT. *et al.* Myosin heavy chain turnover and glucocorticoid deterrence by exercise in muscle *J Appl Physiol* 67: 2311 – 15. 1989.
136. Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I, *et al.* Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation *Lancet* 344: 837-40. 1994.
137. Bonten MJM, Gailiard CA, van Tiel FH *et al.* Continuous enteral feeding counteracts preventive measures for gastric colonization in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 22: 939—44. 1994.
138. Hay JE, Crotty PH, Khosla S, *et al.* Bone histomorphometric studies in the osteopenia of chronic cholestatic liver disease (abstract) *Gastroenterology* 100: A751. 1991.
139. Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF *et al.* Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 14: 296 – 300. 1991.
140. Jhon Harrison, Jane McKiernan, James M Neuberger. A prospective study on the effects of recipients nutritional status on outcome in liver disease. *Transplant International.*10: 369-374. 1997.
141. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *22sd Clinical Congress*, Orlando, January 18-21 1998.
142. Swart G, Zillikens M, Vure JJ, Berg JJ. Effect of a late evening meal on Nitrogen Balance in patients with cirrhotic of the liver. *BMJ* 299:1202-1203. 1989.
143. J-P Buts, N De Keyser, S Marandi, D Hermans, E M Sokal, Y-H E Chae, L Lambotte, H Chanteux, and P M Tulkens. *Saccharomyces boulardii* upgrades cellular adaptation after proximal enterectomy in rats *Gut.* 45: 89-96. 1999
144. Busuttill RW, Klintmalm GB. Transplantation of the liver United States, pp 364. 1996.
145. Bramley P, Oldroyd B, Stwarts, Simpson M, Losowsky M, Smith M How useful is skin fold anthropometry in liver cirrhosis? A comparison of techniques to measure body fat mass. *Gut* (Suppl): S26. 1992.
146. Bishop C, Bower P, Ritchey S. Norms for nutritional assessment of American adults by upper anthropometry. *Am J Clin Nutr* 34;2530-2539. 1981.
147. Heymsfield S, Casper K. Antropometric assessment of the adult hospitalised patient. *JPEN* 11: 365-415. 1987.
148. Loguercio C, Sawa E, Marmol, Blanco CV, Coltore; M. Malnutrition in cirrhotic patient; anthropometric measurements as a method of assessing nutritional status. *B. J. Clin. Pract* 44; 81-84. 1989.
149. Hasse J, Strong S, Gorman M, Liepa G. Subjective Global Assessment- alternative nutrition assessment technique for transplant candidates. *Nutrition* 9: 339-343. 1993.
150. Le Cornu KA, McKiernan FJ, Kapadia SA, Neuberger JM. A prospective randomised study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 69(7): 1364 – 1369. 2000.
151. Hasse JM, Blue LS, Liepa GU, Goldstain RM, *et al* early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *J Paren Enter Nutr.* (19): 6: 437-443. 1995.
152. Jeanette M. Hasse and Sara Reek Di Cecco. Solid Organ Transplantation. In: Annalynn Skipper, MS, RD, Fada, CNSD (ed) *Dietician's Handbook of Enteral and Parenteral Nutrition*, Gattherburg, Maryland, pp 295-323. 1998.
153. Shronts EP, Teasley KM, Thoele SL, *et al* Nutrition support of the adult liver Transplant candidate. *J Am Diet Assoc* 87:441- 45, 1987.

154. McCulloch AJ, Tavill AS. Disordered energy and protein metabolism in liver disease. *Semin Liver Dis* 11:265-277,1991.
155. Muñoz SJ Nutritional Therapies in liver disease. *Semin Liver Dis* 11:278-291,1991
156. Porayko MK, DiCecco S, O'Keefe SJD. Impact of malnutrition and its therapy on liver transplantation. *Semin Liver Dis* 11:305-314,1991.
157. Hasse J. Role of the dietitian in the nutrition management of adults after liver transplantation. *J Am Diet Assoc* 91:473-476,1991.
158. Hasse JM. Nutritional implications of liver transplantation. *Henry Ford Hospital Med J* 38:235-240,1990.
159. Shronts EP. Nutritional assessment of adults with end-stage hepatic failure. *Nutritional in Clinical Practice* 3:113-119,1988.
160. Wicks C, Madden. *A practical guide to Nutrition in Liver disease*. Second Edition. The Liver Group of the British Dietetic Association. 1994.
161. Hasse JM. Nutrition Considerations in liver transplantation. *Top Clin Nutr* 7:24-33,1992.
162. Papadakis MA, Arief AI: Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. *Am J Med* 82:945, 1987.
163. McCauley J, Gaynord M, Hrinya M *et al*. Dialysis in liver failure and liver transplantation *Transplant Proc* 25; 1740. 1993.
164. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, *et al*. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome – experience in 300 patients. *Transplantation* 51: 428-30. 1991.
165. Mc Cauley J, Van Thiel DH, Starlz TE, *et al*: Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron* 55:121, 1990
166. Fraley DS, Burr R, Bernardi J, *et al*: Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation. *Kidney Int* 54:518, 1998
167. Veroli P, El Hage C, Ecoffey C. Does adult liver transplantation without veno-venous bypass result in renal failure? *Anes Analg* 75: 489–94. 1992.
168. Ishitani M, Wilkowski M, Stevenson W *et al*. Outcome of patients requiring hemodialysis after liver transplantation. *Transplant Proc* 25: 1762–3. 1993.
169. Poison RJ, Park CR, Liridop MJ *et al*. The prevention of renal impairment in patients undergoing orthotopic liver grafting by infusion of low dose dopamine. *Anaesthesia* 42: 15–19. 1987.
170. Lutkes P, Lutz J, Looock J, Daul A, Broelsch C, Philipp T, Heeman U. Continuous venovenous hemodialysis treatment in critically ill patients after liver transplantation. *Kidney International*. 56. Suppl. 72. S71 – S74. 1999.
171. Ascher NL. Hepatocyte transplantation. *Liver Transplant Surg* 1: 139–42. 1995.
172. Sussman NL, Chong MG, Koussayer T. *et al*. Reversal of fulminant hepatic failure using an extracorporeal liver assist device. *Hepatology* 16: 60–5. 1992.
173. Kelly JH, Koussayer T, He D *et al*. Assessment of an extracorporeal liver assist device in anhepatic dogs. *Artificial Organs* 16: 418–22. 1992
174. Chsri RS, Collins BH, Magee JC *et al*. Brief report: treatment of hepatic failure with ex vivo pig-liver perfusion followed by liver transplantation. *New Engl J Med* 331: 234–7. 1994
175. Rössle M, Haag K, Ochs A *et al*. The transjugular intrahepatic portosystemic stentshunt procedure for variceal bleeding. *New Engl J Med* 330: 165–71. 1994
176. Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer Dg, Amersi F, Goss J, Chen P, Dawson S, Lerner S, Nissen N, Imagawa D, Colquhoun S, Arnout W, McDiarmid V, Busuttill RW. Predictors of survival after in vivo split liver transplantation. Analysis of 110 consecutive patients. *Annals of Surgery*. 232 (3) 312 –323. 2000.
177. Boudjerna K, Cherqui D, Jaeck D *et al*. Auxiliary liver transplantation for fulminant and subfulminant hepatic failure. *Transplantation* 59: 218–23. 1995.
178. Rat P, Paris P, Friedman S *et al*. Split-liver orthotopic liver transplantation: How to divide the portal pedicle. *Surgery* 112: 522–6. 1992.
179. Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y *et al*. Living related liver transplantation in children. *Am J Surg* 168: 41–8. 1994.
180. Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, Keeffe EB, Owens DK. Health-Related quality of life after liver transplantation: A Meta-Analysis. *Liver Transplantation and Surgery*. 5(4) 318 – 331. 1999.
181. Schapiro R, Veatch RM, Spicer CM, Brabard L, Schwalbe S (eds) *Kennedy Institute of Ethics Journal* 3 (2), Johns Hopkins University Press, Baltimore Maryland. 1993.
182. Starzi TE, Fung J, Tzakis A *et al*. Baboon-to-human liver transplantation. *Lancet* 41: 65–71. 1993.
183. Matsusaka S, Toyosaka A, Nakasho K, Tsujimura T, Sugihara A, Takanashi T, Uematsu K, Terada N, Okamoto E. The role of oval cells in rat hepatocyte transplantation. *Transplantation*. 70 (3) 441 – 446. 2000
184. Bertger DJ, FinkMP, Delude RL. Hypoxic signal transduction in critical illness. *Crit Care Med*. 28(4) Suppl. N78 – N86. 2000.

## **Figura 1**

### **Fisiopatología de mecanismo de lesión celular durante la isquemia / reperfusión del trasplante hepático<sup>65,67-69,184</sup>**

Abreviaciones: GSH: glutathione, PAF: Factor de activación plaquetario, LTB<sub>4</sub>: leucotrieno B<sub>4</sub>, NOS: Sintasa del Oxido Nítrico, NF-kB: Factor de transcripción nuclear, NO: Oxido Nítrico, ONOO: peroxinitrito, c-1AP2: Proteína inhibidora de la apoptosis.