

2104

ACTUALIZACIÓN EN CIRUGÍA DEL APARATO DIGESTIVO

Volumen X

Bajo la dirección del
Prof. E. Moreno González

Catedrático de Cirugía
Jefe del Servicio de Cirugía General
Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales
Hospital 12 de Octubre.
Universidad Complutense. Madrid

y la coordinación y revisión del
Prof. M. Hidalgo Pascual

Profesor Titular de Cirugía.
Jefe de Sección del Servicio de Cirugía General
Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales
Hospital 12 de Octubre.
Universidad Complutense. Madrid

y de los Doctores
Dr. A. de la Calle Santiuste
Jefe de Sección. Profesor Asociado de Cirugía
Dr. I. García García
Jefe de Sección. Profesor Asociado de Cirugía
Dr. P. Rico Selas
Médico Adjunto. Profesor Asociado de Cirugía

Servicio de Cirugía General
Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales
Hospital 12 de Octubre. Madrid

Obtención múltiple de órganos para trasplante multivisceral y sus variantes

A. Casavilla, R. Gayowski, T.E. Starzl

Instituto de Trasplantes de Pittsburgh, Departamento de Cirugía, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, PA

"La provisión de un homoinjerto viable y mínimamente dañado es, sin lugar a dudas, el factor más importante en el éxito de un trasplante."

Thomas E. Starzl, M.D., 1963¹

Introducción y perspectivas históricas

Los primeros datos referentes al efecto protector de la hipotermia sobre el daño isquémico al riñón y otros órganos extrarrenales fueron publicados por Swan y cols.² a mediados de la década de los años 50. Posteriormente, Lillihei y cols.³ utilizaron inmersión fría para evitar la afectación isquémica en los primeros intentos de autotrasplante de intestino delgado. Aproximadamente al mismo tiempo, se iniciaron los intentos de trasplante hepático canino en dos centros separados. Tanto Starzl y cols. en Chicago como Moore y cols. en Boston, utilizaron perfusión fría portal como parte del proceso de "recolección" y posterior inmersión fría. Sin embargo, Starzl utilizó este método *in situ*^{4*}. Como resultado de este último trabajo, la infusión fría *in situ* y el almacenaje frío se convirtieron en la base principal de los procedimientos de procuración y conservación de órganos.

La primera descripción de un trasplante multivisceral experimental utilizando un modelo canino fue realizada en 1960 por Starzl⁹⁻¹³. Los conceptos seminales para la procuración e implantación multiorgánica se elaboraron como resultado de este trabajo. Casi un cuarto de siglo después y como resultado de los continuos avances en el campo de la inmunosupre-

sión así como de los métodos de conservación, los principios elaborados por Starzl fueron utilizados para realizar la primera implantación compuesta de órganos en humanos¹⁴. Como resultado de la aparición de nuevos y más potentes agentes inmunosupresores, como el FK 506, la experiencia clínica con trasplantes multiviscerales y sus múltiples variantes está creciendo a una velocidad insospechada en los tiempos iniciales del homoinjerto hepático¹⁵.

Tras una breve introducción sobre el método estándar para procurar hígado, riñón y páncreas, describiremos las aplicaciones clínicas del trasplante multivisceral y sus variaciones con énfasis en las técnicas de procuración. Es notorio que todas estas combinaciones de técnicas de implantación de órganos intra-abdominales tienen en común los mismos principios básicos de procuración, conservación y manejo perioperatorio que los descritos para el proceso que les dio origen, el trasplante multivisceral completo.

Procuración del hígado

En la Universidad de Pittsburgh no existen criterios rígidos para la selección de donantes, aunque previamente se han descrito directrices para el mantenimiento de donantes¹⁶. El método original de obtención, con su meticulosa disección *in situ*, ha sido sustituido por la

técnica "modificada". Las variaciones "rápida" y "super rápida" de esta técnica modificada requieren sólo una mínima disección *in situ*, previa a la perfusión fría. La experiencia en estas técnicas de obtención le permite al cirujano cierta flexibilidad en el enfoque de la donación, en función del comportamiento del donante, inmediatamente antes o durante el proceso actual de donación. La disección preperfusión requerida oscila entre cinco minutos con la técnica "super rápida" y 30-45 minutos con el "método convencional modificado". La técnica super rápida se suele emplear sólo en donantes sin latido cardíaco. Cuando se realiza por cirujanos experimentados, se han obtenido tasas aceptables y calidad funcional del injerto con este último método¹⁷. Una ligera variación de este método implica la disección inicial de la vena mesentérica inferior para canulación y perfusión portal, así como la disección requerida para la canulación aórtica. Esta técnica "rápida" es el método preferido para donantes inestables o pediátricos (menos de 10 kg.)¹⁸⁻²¹. Estos tres métodos se describen ampliamente en otros apartados¹⁶⁻¹⁹.

Obtención del riñón

La procuración del injerto renal suele dejarse hasta que se han extraído el resto de los órganos para su trasplante. Los riñones se enfrían *in situ* mientras se procede a la extracción hepática o multivisceral. Con técnicas multiviscerales, la identificación y disección de la arteria mesentérica superior (AMS) y de la salida de las arterias renales de la aorta son importantes. Un paso crítico en la extracción múltiple de órganos es evitar cualquier daño a la vascularización renal al aislar los vasos de flujo arterial para el injerto multivisceral. En la Universidad de Pittsburgh se utiliza una técnica uniforme de nefrectomía bilateral en bloque para la extracción renal. Inicialmente, se seccionan los uréteres lo más cerca posible de la vejiga urinaria, disecando la aorta distal y la vena cava inferior. Los riñones se movilizan bilateralmente con la fascia de Gerota y el tejido perinefrítico. Posteriormente se elevan cefálicamente los grandes vasos intactos siguiendo

con la disección a lo largo de la columna vertebral para evitar cualquier lesión en los vasos. Después se extraen los riñones con uréteres y vascularización colocándolos en una vasija estéril y perfundiéndolos con solución de la Universidad de Wisconsin (UW). La separación de los riñones en la mesa auxiliar permite al cirujano explorar minuciosamente la anatomía vascular y preservar todas las estructuras vitales¹⁶.

Obtención de páncreas para trasplante de islotes o de órgano completo

La pancreatoduodenectomía en bloque para la extracción del páncreas se realiza mediante una disección *in situ* muy meticulosa y estandarizada, para su utilización en un trasplante de órgano completo. La extracción del páncreas para el aislamiento de islotes celulares requiere la misma precaución pero con menor disección *in situ* de la vascularización pancreática. Las variaciones en la extracción del páncreas incluyen procedimientos combinados bien con el hígado o como parte de una extracción multiorgánica o de un grupo de órganos. Suelen participar dos equipos de extracción, alcanzando acuerdos previos sobre la cantidad de perfusión a utilizar, la longitud de la vena porta y otras contingencias para evitar encontrarse con una anatomía arterial aberrante.

La extracción comienza con una disección hepatobiliar estándar con valoración de la anatomía arterial. La disección preperfusión incluye la movilización cuidadosa de la unidad pancreaticoduodenal. El ligamento gastrocólico se secciona para exponer el páncreas. Una "kocherización" completa del duodeno libera la cabeza del páncreas. Una vez conseguido esto, el píloro se secciona con una grapadora. A continuación se liberan la cabeza y la cola del páncreas de sus fijaciones retroabdominales. La disección de la AMS y del tronco celíaco se retrasa hasta después de la perfusión fría, evitando así cualquier vasoespasmo inesperado ni afectación vascular previa al clampaje. Posteriormente se realiza la disección para la canulación aórtica de forma estándar. La perfusión selectiva del hígado se realiza a través de

la VMI o de una rama de la VMS. La punta del catéter se avanza hasta el nivel del asa colocada alrededor de la vena porta, la cual se tensa al comenzar la perfusión fría. A continuación del comienzo de la perfusión fría se realiza una apertura del drenaje venoso pancreático por encima de la confluencia con la vena esplénica y de la VMS para prevenir la hipertensión venosa del injerto. Una vez conseguido esto, se ligan y seccionan la VMS y la AMS distalmente al páncreas. La perfusión arterial se limita a un litro, mientras que la perfusión portal se continúa con dos litros de solución UW. Por último, se secciona el duodeno a nivel del ligamento de Treitz con una grapadora.

La extracción de los injertos puede realizarse bien en bloque o por separado con la extracción hepática previa a la pancreaticoduodenectomía. Si el páncreas se va a utilizar para un trasplante de órgano completo, los injertos vasculares se disecan para el alargamiento habitual o procedimientos de reconstrucción para la posterior implantación.

Procuración de aloinjertos multiviscerales y sus variantes

Procuración para trasplante de grupos de órganos

Los procedimientos radicales de extirpación para el tratamiento de procesos gastrointestinales malignos no suponen ninguna novedad²⁴. Sin embargo, la afectación hepática, bien primaria o secundaria, suele impedir los intentos heroicos con terapia excisional convencional. El trasplante ha permitido a los cirujanos dar un paso más allá de los métodos convencionales con la capacidad de reemplazar uno o más órganos vitales. Se ha estudiado la premisa de que la evisceración de las vísceras cefálicas del tubo digestivo seguida del trasplante de un grupo de órganos (y sus posibles variantes) puede ser un tratamiento eficaz para los procesos malignos avanzados de la parte cefálica del tubo digestivo, previamente considerados intratables²⁵. Desde julio de 1988 hasta enero de 1992, 51 pacientes han sido sometidos a una eviscera-

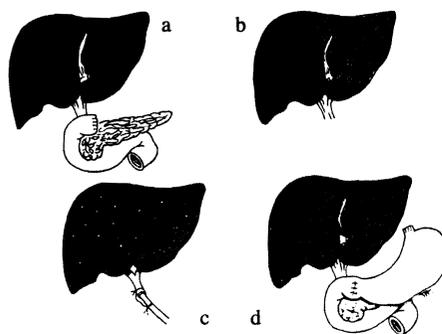


Fig. 1.— Aloinjertos para trasplante de grupos de órganos:
a. El grupo original.
b. El grupo modificado.
c. Islotes hepatopancreáticos.
d. El grupo de órganos completo.

ción abdominal alta radical por una serie de procesos malignos incluyendo tumores ductales³³, sarcomas⁵, tumores neuroendocrinos¹⁷ y carcinomas hepatocelulares¹⁶. Los métodos de restitución han variado, pero esencialmente han sido cuatro las técnicas empleadas:

- 1) "el grupo original" (hígado-duodeno y páncreas-duodeno);
- 2) "el grupo modificado" (sólo hígado);
- 3) "islotes hepatopancreáticos"; y
- 4) "el injerto completo de grupo de órganos" (grupo original y estómago) (véase fig. 1)²⁵⁻²⁸.

Las técnicas de procuración y los principios utilizados para cada una serán discutidas en el orden evolutivo del procedimiento de grupo de órganos. Cada una de estas técnicas es simplemente una variación del proceso de aloinjerto multivisceral completo que serán discutidas en la parte final de este capítulo.

1) El injerto de grupo original

La preparación del donante incluye la administración de descontaminación selectiva utilizando una sonda nasogástrica (tobramicina, polimixina y nistatina orales). En los primeros 10 casos se administró Orthoclone (OKT 3, Ortho Pharmaceuticals, Raritan, New Jersey) (10-20 mg vía intravenosa) como profilaxis contra la enfermedad injerto huésped (EIH). En algunos de los procedimientos se adminis-

traron 200 microgramos vía intravenosa de Sandostatin (Sandoz Pharmaceuticals, Sandoz Inc., East Hanover, New Jersey) con la esperanza de disminuir la incidencia de pancreatitis post-trasplante. En los últimos casos de trasplante multivisceral y sus variantes no se utilizaron ni OKT 3 ni Sandostatin.

Técnica

El procedimiento en el donante es una modificación de la técnica estándar para órganos múltiples²². Los componentes se describen sin ninguna referencia a su orden de realización ya que esta decisión se deja a la elección del cirujano en función de sus preferencias particulares. La disección de la aorta infrarrenal hasta la bifurcación con sección de la arteria mesentérica inferior, que se prepara para una eventual canulación y perfusión. El aislamiento de la aorta supracelíaca se realiza tras la movilización del lóbulo hepático izquierdo deprimiendo el ligamento triangular izquierdo. El saco menor se abre cuidadosamente mediante sección del epiplón gastrocólico exponiendo la superficie del páncreas y permitiendo la movilización del bazo y del cuerpo del páncreas. Se continúa hacia el lado derecho exponiendo la cabeza del páncreas y la primera porción del duodeno a nivel de la flexura hepática. El píloro se secciona con una grapadora. A continuación se realiza la disección de la curvatura menor del estómago con precaución de no dañar cualquier posible rama arterial aberrante hepática izquierda. Una vez el estómago está completamente liberado, se puede traccionar hacia arriba o se puede extirpar utilizando un dispositivo de grapado para sellar la unión gastroesofágica. En este punto se puede realizar una esplenectomía o se puede relevar a la disección en la mesa auxiliar. El cirujano puede querer utilizar el bazo como un asa para movilizar el páncreas, utilizando la denominada técnica "sin contacto". El duodeno debe ser "kocherizado" completamente y el epiplón restante separado del combinado orgánico. La disección infracólica requiere ligadura y sección de la arteria y vena cólicas medias, así como de todas las ramas de la arteria y vena mesentéricas superiores distales al aporte sanguíneo del yeyuno proximal. La vena mesen-

térica inferior o la vena cólica media se utilizan para perfusión selectiva *in situ* y en la mesa auxiliar tras extracción del aloinjerto. La disección del yeyuno requiere la movilización de 1-1,5 pies de yeyuno distal al ligamento de Treitz. Tras el clampaje transversal, se procede a la perfusión fría *in situ* del grupo de órganos y de los riñones a través de la cánula aórtica con 1.500-2.000 cc de solución UW. El volumen de perfusión arterial fría se limita a no más de 1 litro, ya que se han descrito diversos episodios de pancreatitis del injerto en intervenciones anteriores con sobreperfusión del páncreas. Con la movilización medial del páncreas se expone el eje celíaco y de la AMS, y se elabora un parche Carrel conteniendo ambos vasos. Tras la sección de la parte acompañante de diafragma y de los tejidos pericava (tanto suprahepáticos como infrahepáticos), la sección del yeyuno proximal y del ligamento de Treitz permite la extracción del aloinjerto en grupo. La perfusión portal selectiva con 500-1.000 cc de solución UW se realiza en la mesa auxiliar y, a continuación, el injerto entero se sumerge en solución UW y se empaqueta en hielo. La posterior disección de los vasos para las anastomosis se realiza en el lugar de la implantación. El aloinjerto en grupo se muestra en la figura 2A. La reconstrucción e implantación más corrientes se muestran en la figura 2B.

Resultado

El procedimiento en grupo original fue utilizado en 21 pacientes entre julio de 1988 y enero de 1990²⁸. Los 21 casos presentaban procesos malignos no susceptibles de extirpación quirúrgica convencional y habían sido sometidos a ciclos infructuosos de quimioterapia y/o radioterapia. La exploración minuciosa y las técnicas de imagen no mostraron evidencias de afectación fuera del campo quirúrgico. Por desgracia, se encontró retrospectivamente que dos pacientes tenían metástasis pulmonares previas a la implantación. El espectro de procesos malignos de la parte cefálica del tubo digestivo tratados con este procedimiento se muestra en la tabla I, con datos relativos a su estado actual y a las pautas de inmunosupresión. La supervivencia actual a dos años tras un seguimiento

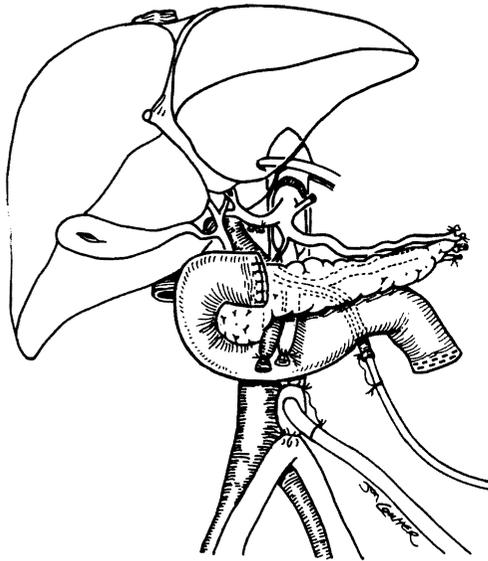


Fig. 2A.— El injerto de grupo original.

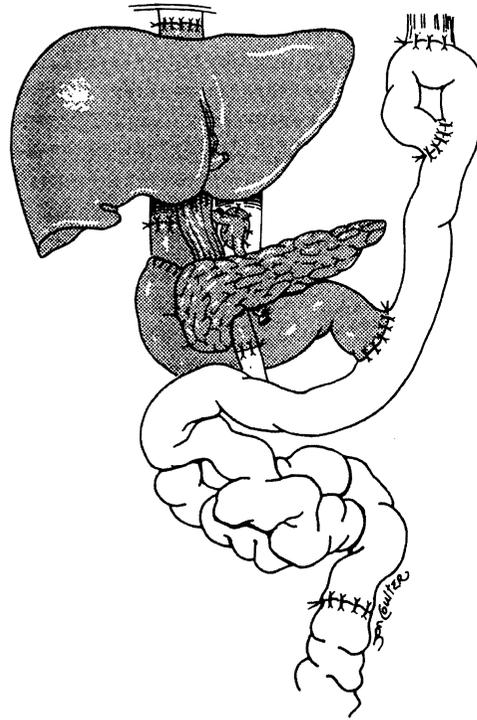


Fig. 2B.— Reconstrucción más frecuente tras la implantación del injerto de grupo original

Tabla I
Pacientes con grupo original

Caso	Histopatología	Inmunosupresión	Estado*	SV(%)	Libre de enf. (%)
1,3,7,8, 9,10,12	Ca células duct. (7)	CiA, S (7)	VSE (1) MCE (3) MSE (3)	1(14,3)	1(14,3)
5,6,15,16	Carcinoide (4)	CiA, S (3) K, S (1)	VSE (1) VCE (2) MSE (1)	3 (75)	1 (25)
2,7,11	Sarcoma (3)		VSE (2) MCE (1)	2 (66)	2 (66)
11,13	Colangiocar. (2)	CiA, S (2)	VSE (1) MSE (1)	1 (50)	1 (50)
14,20	Hepatoma (2)	CiA, S (1) FK, S (1)	MCE (1) MSE (1)		
17,21	Adenocarc. (2)	FK, S (2)	MCE (2)		
18	Neuroendocrino (1)	FK, S (1)	MSE (1)		

Seguimiento: 18-38 meses.

Supervivencia y tasa libre de enfermedad: 7/21 (33%), 5/21 (23,8%).

Supervivencia actual a 2 años: 35,5%.

CiA, S: Ciclosporina A, esteroides.

FK, S: FK-506, esteroides.

* VSE: Vivo sin enfermedad; VCE: Vivo con enfermedad; MSE: Muerto sin enfermedad; MCE: Muerto con enfermedad.

medio de 26 meses (rango de 18 a 38 meses) es del 35,5%. La mortalidad perioperatoria fue del 24%^{5,30}. De los siete pacientes supervivientes, cinco parecen estar libres de enfermedad. Las causas de la muerte en aquellos que fallecieron incluyeron pancreatitis con sepsis pancreática² y ruptura de un pseudoaneurisma arterial². El resto de la mortalidad se debió a sepsis¹ y a recidiva tumoral⁹. Los factores indicativos de evolución desfavorable eran afectación ganglionar, extensión tumoral más allá de los límites de resección² y cáncer de células ductales. La magnitud de esta intervención quirúrgica con sus considerables secuelas catabólicas, así como las alteraciones fisiológicas y funcionales asociadas a la pérdida del reservorio gástrico, producen una pérdida de peso considerable en los pacientes supervivientes. Afortunadamente, tras 3-6 meses, estos problemas nutricionales se resuelven y el peso del paciente se estabiliza o aumenta con una calidad de vida aceptable²⁶.

2) Los injertos de islotes de células hepáticas y en grupo modificado

La naturaleza draconiana de las complicaciones pancreáticas observadas con el procedimiento en grupo original indujo a la investigación de nuevas variantes en el procedimiento original. Estas llevaron al desarrollo del "grupo modificado" y del "trasplante de islotes de células hepáticas" tras la resección

en grupo. Estos procedimientos para la sustitución abdominal alta tras una evisceración no son notorios por sus técnicas de procuración, que son estándar (y ya han sido descritas), sino por la tasa de supervivencia y los períodos libres de enfermedad conseguidos, que son comparables a los del procedimiento en grupo original^{27,28}. Además, el trasplante satisfactorio de islotes celulares, con seis de los 10 pacientes insulino-independientes, fue un logro histórico²⁸. El espectro de enfermedades tratadas con estos dos procedimientos se muestra en las tablas II y III.

3) Injerto en grupo de órganos completos

Las consecuencias nutricionales y metabólicas de estos procedimientos de sustitución post-evisceración llevaron al concepto de una reconstrucción más fisiológica del compartimiento supracólico con un injerto en grupo de órganos completos. Este injerto comprende toda la parte cefálica del tubo digestivo en continuidad. El procedimiento de procuración y trasplante de este aloinjerto ha sido realizado en dos ocasiones en la Universidad de Pittsburgh. Sin embargo, se ha valorado en un total de 5 ocasiones pero el descubrimiento de metástasis fuera del campo de resección en el receptor impidió la implantación del aloinjerto en 3 ocasiones. Ambos pacientes trasplantados presentaban grandes tumores neuroendocrinos con afectación hepática^{1,9,38,39,40}.

Tabla II
Pacientes con grupo modificado

Caso	Histopatología	Estado	Supervivencia (%)	Libre de enf. (%)
4,5,6,8,9,11 13,14,17	Colangiocar. (9)	VSE (2) MSE (3) MCE (4)	2 (22,2)	2 (22,2)
1,3,7,12,15,16	Hepatoma (6)	MSE (1) MCE (5)		
10	Carcinoide (1)	VSE	1 (100)	1 (100)
18	Leiomiocarc. (1)	MCE		
2	Neuroendocrino (1)	MCE		

Seguimiento: 20-28 meses.

Supervivencia global y tasa libre de enfermedad: 3/18 (16,6%), 3/18 (16,6%).

Tabla III
Pacientes con islotes hepáticos

Caso	Histopatología	Estado	Supervivencia(%)	Libre de enf. (%)
8,9	Colangiocarc. (2)	MSE (1) MCE (1)		
3,6	Adenocarc. de páncreas	MCE (1) VSE (1)	1 (50)	1 (50)
2	Hepatoma (2)	VCE (1) MCE (1)	1 (50)	
5	Sarcoma (1)	MCE		
7	Adenocarc. de colon (1)	MCE		
4,10	Neuroendocrino (2)	VSE (1) MSE (1)	1 (50)	1 (50)

Seguimiento: 8-24 meses.

Supervivencia global y tasa libre de enfermedad: 3/10 (33%), 2/10 (20%).

Técnica

La técnica de obtención es esencialmente una extensión menor de la del injerto en un grupo de órganos con preservación del estómago. Una vez más, la esplenectomía puede realizarse antes de la perfusión *in situ* o puede realizarse en la mesa auxiliar. El epiplón gastrocólico debe seccionarse con la precaución de preservar los vasos gastroepiploicos derechos. Una vez queda liberada por completo la curvatura mayor del estómago, se grapa la unión gastroesofágica. Las fases restantes, movilización del yeyuno proximal, páncreas y duodeno, son idénticas a las utilizadas en el grupo de órganos original. La canulación para perfusión portal se realiza a través de la vena mesentérica inferior o de la vena cólica media. En función de los problemas surgidos con la pancreatitis y sus consecuencias, la perfusión aórtica se limita a no más de 1.000 cc de solución UW. Desde que se adoptó esta última técnica, la incidencia de pancreatitis del injerto ha sido excepcional en vez de la regla general. El enfriamiento venoso selectivo a través de la cánula portal se puede realizar en la mesa auxiliar con un litro adicional de solución UW, si se considera necesario. El injerto en grupo completo, antes y después del trasplante, se ilustra en las figuras 3A y 3B.

Resultado

El primer paciente recibió el grupo de órganos tras una evisceración abdominal alta por gastrinoma metastásico. Este paciente falleció a los 14 días de la intervención por un infarto venoso segmentario en el yeyuno del propio receptor. La autopsia reveló que el trasplante era normal tanto en grosor como en aspecto histológico.

El segundo paciente presentaba un VIPoma metastásico resecado tras la implantación de un grupo de órganos completo. Como en el primer caso, la función inicial del injerto fue bastante buena. Aproximadamente a la semana del trasplante sufrió un episodio de pancreatitis aguda que requirió una laparotomía exploratoria. Tras una valoración intraoperatoria del grado de afectación pancreática, se realizó una pancreatoduodenectomía. La afectación del aporte sanguíneo restante al componente gástrico del injerto llevó a la extirpación adicional del estómago y a la elaboración de una reconstrucción esofagoyeyunal. Sorprendentemente, el paciente mejoró; sin embargo, problemas infecciosos posteriores y el fracaso hepático eventual culminaron con el fallecimiento del paciente tras un intento de retrasplante (49 días después de la implantación del grupo de órganos completo).

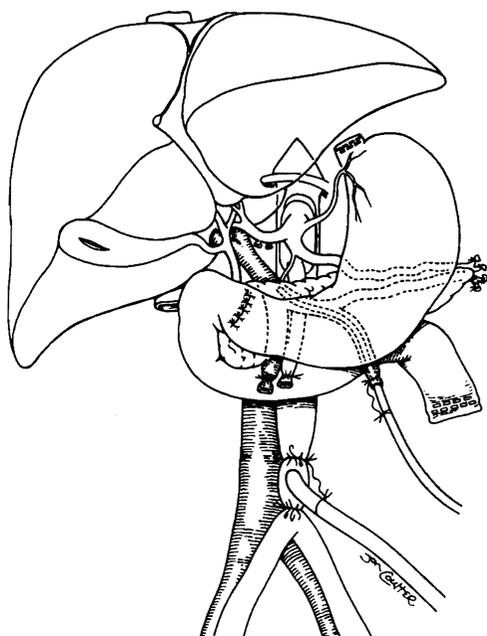


Fig. 3A.—El injerto de grupo de órganos completo.

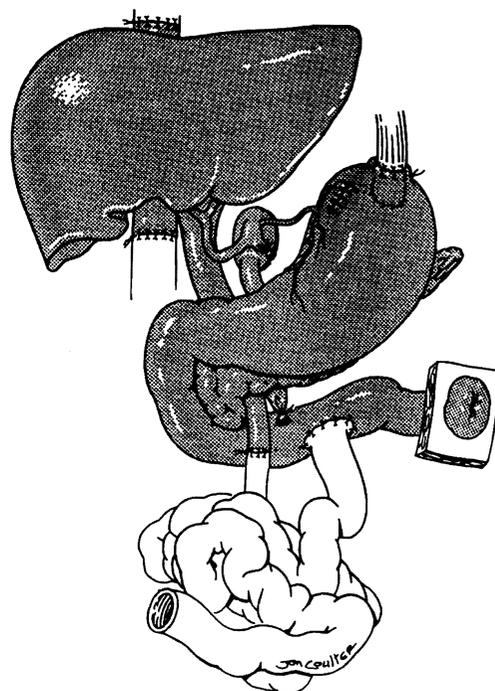


Fig. 3B.—Implantación y reconstrucción del injerto de grupo de órganos completo.

En la revisión de este caso se determinó que la sobreperfusión *in situ* durante la procuración pudo haber originado la pancreatitis. Sin embargo, se debe destacar que también presentaba reacciones cruzadas linfocitotóxicas fuertemente positivas que pudieron contribuir al proceso de rechazo, que quizás fue el factor precipitante.

A pesar de estos dos fallos técnicos la sustitución de grupos de órganos completa puede seguir siendo el proceso implantativo de elección tras una evisceración de la parte cefálica del tubo digestivo. La experiencia con los receptores de injertos multiviscerales completos apoya esta opinión^{29,37,41}. Aunque los resultados de los procedimientos de evisceración-trasplante en casos de cáncer de células ductales y de hepatoma son menos favorables, existen algunos ejemplos de supervivencia a largo plazo (más de 24 meses) en dichos casos²⁹. La urgencia

eventual de factores adyuvantes eficaces para procesos malignos gastrointestinales, de origen ductal o glandular, para eliminar la enfermedad microscópica residual por fuera de la pieza resecada, debe revitalizar esta opción terapéutica.

En contraste, los resultados con tumores neuroendocrinos y sarcomas animan a seguir desarrollando este procedimiento. El comportamiento más benigno y la cinética de crecimiento de estos tumores les hacen más vulnerables a esta filosofía extirpativa radical. Queda por determinar si la aplicación de esta filosofía produce una curación o una ostensible disminución del volumen de la afectación, con enfermedad residual microscópica persistente y eventualmente evidente. En cualquier caso, se han observado supervivencia a largo plazo y grandes períodos libres de enfermedad con una calidad de vida aceptable^{26, 28, 29}. Por tanto, es evidente que, evitan-

do fallos técnicos, este proceso representa una red de seguridad para el paciente con evolución desalentadora por un proceso maligno intraabdominal avanzado. Sólo el tiempo y la experiencia determinarán el papel definitivo de la resección extensa y del trasplante para el tratamiento del cáncer abdominal. Desafortunadamente, en la actualidad, la escasez de donantes restringe gravemente la oportunidad de ofrecer esta modalidad terapéutica a pacientes con procesos malignos avanzados neuroendocrinos o sarcomatosos en la parte cefálica del tubo digestivo.

Injertos compuestos de hígado-intestino e intestino delgado aislado

Un número de centros han obtenido resultados satisfactorios con trasplantes de intestino delgado aislado y trasplante compuesto hepático intestinal en el tratamiento del síndrome del intestino corto³⁰⁻³³. La mayoría de esta experiencia reside en el último grupo, que presenta un fracaso hepático inducido por TPN asociado que requiere el trasplante combinado.

El objetivo del proceso de donación es aislar el hígado y la unidad de intestino delgado para su uso aislado o combinado. Es importante destacar que la vascularización requerida para este injerto impide la utilización del

páncreas para trasplante de órgano completo. Sin embargo, aún se puede realizar el aislamiento de islotes pancreáticos. Esto se realiza en la mesa auxiliar tras la extracción del bloque o, como recomendamos, mediante una combinación de disección *in situ* y *ex vivo*.

La disección *in situ* incluye la disección estándar del hilio hepático, colectomía transversa y derecha seguida de duodenopancreatectomía, exponiendo los vasos requeridos para el injerto compuesto³⁵. Así, se asegura la hemostasia y se evitan las pérdidas linfáticas y la afectación de estructuras vitales. Por supuesto, esto requiere un equipo experimentado y un donante estable. Si durante el procedimiento se produjera inestabilidad en el donante, se puede realizar una extracción rápida expeditiva del injerto multivisceral mediante una disección prolongada, y menos aconsejable, en la mesa auxiliar. Por lo general, los criterios de selección de donantes han sido más estrictos para este injerto, dando preferencia a los donantes más jóvenes y hemodinámicamente estables. Lo ideal es que el donante sea del 15 al 40% menor que el receptor para una correcta implantación dada la reducción de volumen de la cavidad peritoneal que invariablemente se produce tras la resección visceral.

Técnica

La pauta preterapéutica utilizada en el donante se describe en la tabla IV. No se hizo ningún

Tabla IV
Esquema preterapéutico en donantes

Edad	Golytely vía NGT	Antibióticos (oral/4 h)	Antibióticos (iv/6 h)
Adultos	2.000 cc	Polimixina E 100 mg	Cefotaxima 1.000 mg
Ped. ≥ 10 años	1.000 cc	Tobramicina 80 mg Amfotericina B 50 mg	Ampicilina 1.000 mg
Ped. < 10 años	500 cc	Polimixina E 50 mg Tobramicina 40 mg Amfotericina B 25 mg	Cefotaxima 500 mg Ampicilina 500 mg
Niños	250 cc	Polimixina E 25 mg Tobramicina 10 mg Amfotericina B 10 mg	Cefotaxima 250 mg Ampicilina 250 mg
Neonatos	Nada	Nada	Cefotaxima 250 mg Ampicilina 250 mg

intento para disminuir la gran masa de células linforeticulares acompañantes con ALG, OKT³ o irradiación del injerto como se realizaba anteriormente²⁵. La disección preperfusión más extensa realizada se detalla a continuación.

Se realiza una incisión esternopúbica a lo largo de la línea media, con extensiones perpendiculares si se necesita mejorar la exposición. Los ligamentos falciforme y triangular izquierdo se seccionan de forma habitual. La disección supraduodenal incluye la sección de las arterias gástrica derecha y gastroduodenal con suficiente tejido circundante para exponer la vena porta. La sección del conducto biliar común se sigue de un lavado biliar a través del fundus de la vesícula biliar. La disección arterial se continúa descendentemente para exponer el tronco celíaco, ligar y seccionar las arterias esplénica y gástrica izquierda, teniendo precaución para preservar cualquier rama aberrante de la arteria hepática izquierda. La kocherización del duodeno completa la parte inicial de este procedimiento. La siguiente fase prácticamente aísla el componente de intestino delgado del injerto. El hemicolon derecho se moviliza medialmente tras la incisión de la línea blanca de Toldt. El epiplón gastrocólico se secciona en este momento, aislando cuidadosamente y seccionando los vasos del colon derecho excepto las ramas ileales. Los vasos del colon transversal se seccionan cerca de la raíz del mesocolon. El intestino delgado se secciona a nivel de la válvula ileocecal al final de la disección preperfusión para permitir un drenaje intestinal continuo. La porción proximal del injerto de intestino delgado se aísla y secciona cerca del ligamento de Treitz, seguido de una disección cuidadosa del mesenterio yeyunal. Este extremo del injerto se marca para permitir una orientación adecuada en el momento de la implantación. A continuación, la inversión de la rotación del duodeno distal bajo los vasos mesentéricos inicia la duodenopancreatectomía. El tallo vascular subyacente del injerto compuesto se expone mediante sección del píloro y del páncreas (fig. 4). La cabeza del páncreas y el asa en C duodenal se separan de la AMS y VMS mediante sección

de sus diminutas ramas laterales y posteriores. Se debe tener mucha precaución para identificar cualquier rama aberrante potencial de la arteria hepática derecha durante esta parte del procedimiento (figura 4B, recuadro). Estas maniobras liberan los vasos mesentéricos superiores permitiendo la posterior canulación y perfusión fría (figura 4B).

La vena porta es canulada a través de la vena esplénica aproximadamente a 1,5-2 cm de su confluencia. El muñón de vena esplénica puede utilizarse posteriormente para la anastomosis portal terminolateral sin comprometer el flujo portal al hígado o el drenaje intestinal. Tras la heparinización, se realiza la canulación aórtica. La aorta supracelíaca o la aorta supradiaphragmática previamente seccionada, se clampa transversalmente, iniciando la perfusión fría aórtica y portal. El volumen de perfundido frío utilizado oscila entre un litro tanto para la aorta como para la vena porta en adultos hasta 300 cc para cada una en donantes neonatos. Se debe evitar la sobreperfusión del páncreas. El posterior enfriamiento del parénquima hepático se puede realizar en la mesa auxiliar con la perfusión adicional de 700 cc vía porta y 300 cc vía arteria hepática. Con la perfusión fría, el intestino delgado palidece y se torna frío a la palpación. La extracción del injerto se puede realizar independientemente del progreso del equipo cardíaco, dada la propensión del intestino delgado a recuperar rápidamente la temperatura en comparación con otras vísceras sólidas. La importante unión de la AMS y de las arterias renales se expone mediante una retracción cefálica del intestino delgado y disección del tejido ganglionar perioaórtico. Se elabora un parche Carrel conteniendo el eje celíaco y la AMS. Se puede colocar cuidadosamente un clamp en la zona de sección para permitir la perfusión continua de los riñones (un litro de solución UW). Las maniobras finales de liberación del injerto han sido descritas como parte del procedimiento estándar de procuración hepática. Tras la perfusión hepática adicional en la mesa auxiliar, el injerto compuesto se guarda en UW y se empaqueta en hielo para su transporte.



Fig. 4A.—Exposición del tallo vascular del injerto compuesto.

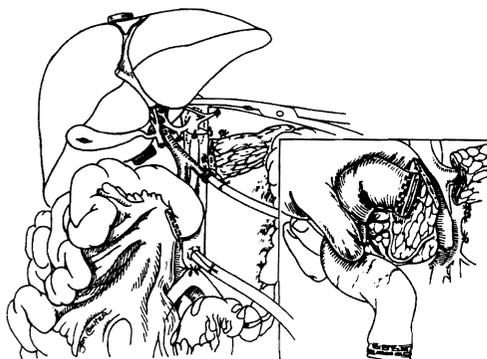


Fig. 4B.—Injerto de hígado-intestino delgado canulado y listo para la perfusión fría.

Fig. 4B (Recuadro).— Separación del páncreas y del asa en C duodenal de los vasos mesentéricos superiores.

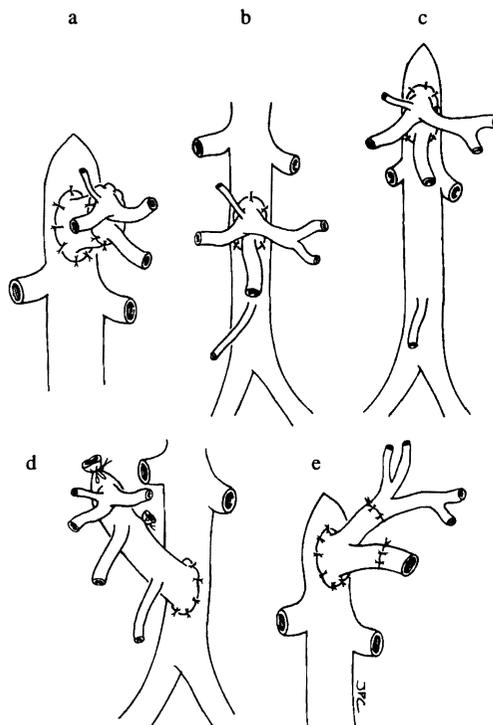


Fig. 5.—Métodos de reconstrucción arterial incluyendo el injerto de interposición.

- a. Injerto de interposición aórtica al parche de Carrell (celiaca/AMS).
- b. Parche de Carrell celiaca/AMS a la aorta infrarrenal.
- c. Parche de Carrell celiaca/AMS a la aorta suprarrenal (ortotópico).
- d. Conducto aórtico a la aorta infrarrenal.
- e. Injerto de bifurcación iliaca al tronco celiaco y AMS.

Los muñones supra e infrahepáticos de la cava se preparan de forma habitual en la mesa auxiliar. La disección arterial requiere la eliminación de todo el tejido conectivo desde el eje celiaco hasta la arteria esplénica, y de una longitud similar de la AMS. Esto elimina cualquier distorsión del flujo arterial tras la implantación. El tejido conectivo posterior a la vena porta se mantiene para proporcionar un soporte natural a esta estructura, que es susceptible a la torsión o a tensiones indebidas. Los injertos de interposición se utilizan en caso de indicación (fig. 5). El aloinjerto combinado tras la implantación se muestra en la figura 6.

La utilización separada del hígado y del intestino delgado es una opción si el receptor sólo requiere un injerto de intestino delgado. Si éste es el caso, se requiere disección adicional inclu-

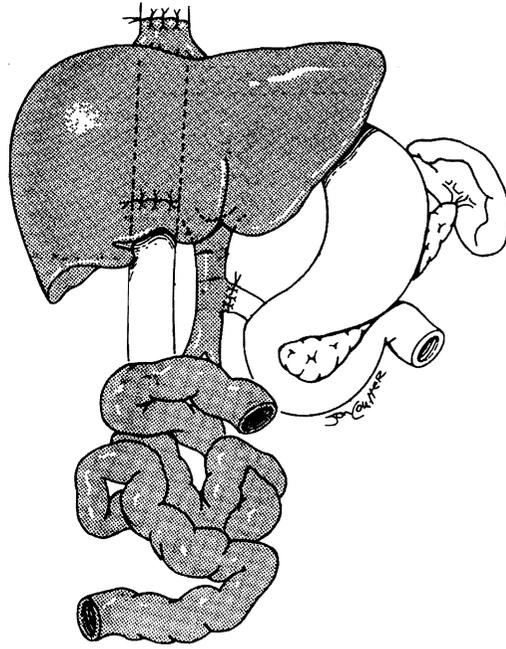


Fig. 6.—Injerto combinado de hígado-intestino delgado tras su implantación y reconstrucción.

yendo la sección de la vena porta por encima de la confluencia, así como del tejido conectivo retroportal. La AMS debe disecarse cuidadosamente para exponer cualquier rama accesoria potencial de la arteria hepática derecha. Si se encuentran, se debe tomar una decisión con respecto al nivel de su sección. Esto puede requerir la colaboración entre dos equipos distintos, pero de ninguna manera supone una contraindicación para la extracción del injerto dada la elaboración previa de injertos vasculares. El injerto aislado de intestino delgado, antes y después del trasplante, se muestra en la figura 7A y 7B.

Resultados

Los detalles del procedimiento y manejo perioperatorio del receptor se describen en otros capítulos^{33,34}. Por tanto, esta discusión sólo resumirá la experiencia bajo inmunosupresión con

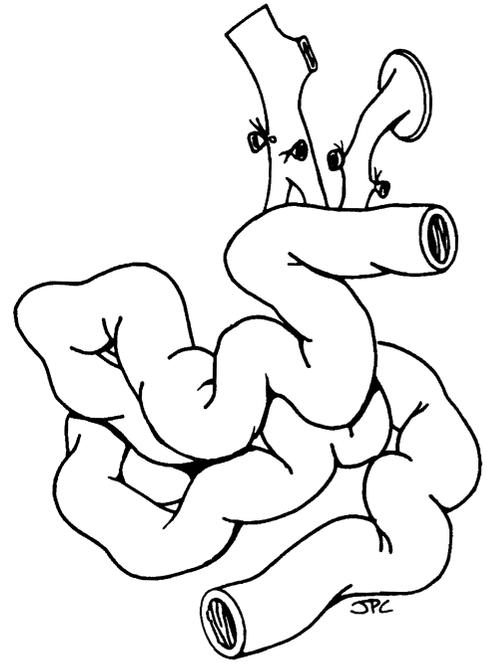


Fig. 7A.—Injerto de intestino delgado aislado.



Fig. 7B.—Injerto de intestino delgado trasplantado.

FK 506 en la Universidad de Pittsburgh. Desde julio de 1990 hasta febrero de 1992, ocho pacientes han recibido un trasplante compuesto de hígado-intestino (cinco niños y tres adultos). Seis pacientes más han recibido injertos de intestino delgado aislado. Todos los pacientes presentaban síndrome de intestino corto (véase tabla V) y 8/14 presentaban insuficiencia hepática asociada, requiriendo un trasplante combinado. El tiempo que estos pacientes permanecieron en lista de espera antes del trasplante osciló entre uno y 120 meses (media 35,2). La edad de los receptores oscilaba entre siete meses y 50 años, con una mediana de 4,3 años. La demografía de los receptores, incluyendo la etiología del síndrome de intestino corto, se ilustra en la tabla V. La función inicial del injerto ha sido excelente en todos los casos. El tiempo de isquemia fría ha oscilado entre 2,9 y 10,6 horas. Intraoperatoriamente, se comprobó la correcta perfusión de todos los injertos hepatointestinales. En todos los casos se observó producción de bilis y peristaltismo del intestino delgado brevemente tras la reperusión. Asimismo, todos los estomas han funcionado correctamente sin evidencia de edema o isquemia en el injerto. En todos los casos de aloinjertos combinados, la mejoría en la bioquímica hepática tras un corto período de tiempo, fue representativa de la calidad del componente hepático. Las características clínicas de los pacientes sometidos a trasplante de intestino delgado aislado, intestino delgado-hígado y multivisceral bajo FK 506, se resumen en la tabla V.

El injerto multivisceral completo

Las aplicaciones clínicas de este procedimiento original siguen evolucionando. Como ha quedado ilustrado, el armamento para el tratamiento de procesos malignos avanzados y del síndrome de intestino corto ha aumentado notoriamente con estos procedimientos. Los avances tanto técnicos como en la inmunosupresión, han hecho posible el trasplante de vísceras espláncnicas huecas y sólidas. Los inconvenientes referentes a la gran cantidad de

tejido linforreticular de estos injertos y el riesgo de EIH con la inclusión de este tejido, han sido sustituidos por una nueva filosofía. Específicamente, con la disponibilidad de inmunosupresores más potentes como el FK 506, es posible la supresión de la actividad de los linfocitos del donante hasta un punto en el que la EIH es una excepción más que una regla. En un período de semanas se produce un tipo de quimerismo local en los receptores de injertos de intestino delgado-hígado, con ocupación de los depósitos linfoides del donante por linfocitos del receptor³⁷.

Se han producido intentos previos de trasplante multivisceral en humanos. A finales de 1987 y principios de 1988, se realizaron cuatro trasplantes multiviscerales en dos centros diferentes^{14,37}. Los cuatro pacientes presentaban un síndrome de intestino corto asociado a fracaso hepático. Dos sufrieron hemorragia perioperatoria, sin embargo, en ambos casos se obtuvo un éxito técnico ya que los dos pacientes vivieron 109 y 192 días, respectivamente, antes de fallecer como resultado de una patología linfoproliferativa. Desde entonces, tres trasplantes multiviscerales adicionales se han realizado en la Universidad de Pittsburgh. El receptor más reciente presentaba déficit de proteína C que le ocasionó una trombosis en vasos espláncnicos. Actualmente este paciente está vivo cuatro meses después del trasplante multivisceral y sólo recibe nutrición enteral (véanse tablas V y VI)³⁸.

Aunque el procedimiento multivisceral completo fue utilizado originalmente para pacientes con síndrome de intestino corto y fracaso hepático, los injertos combinados hepato-intestinales han pasado a ser el tratamiento de elección en estos casos. Aún se están investigando aplicaciones clínicas potenciales adicionales de los trasplantes viscerales completos. La trombosis extensa de los vasos espláncnicos, con o sin estado de hipercoagulabilidad asociado, es uno de estos casos. Margreiter y cols.⁴¹ utilizaron este enfoque para tratar a un paciente con afectación pancreática maligna avanzada. La recidiva produjo la defunción del paciente a

Tabla V
Características clínicas de los pacientes con trasplante de intestino delgado aislado y de hígado-intestino delgado

Caso	Edad	Sexo	TPN pretrasplante (meses)	Etiología del síndrome de intestino corto
1	31,1	V	6	Lesión de la AMS por arma de fuego
2	3,2	H	38	Enterocolitis necrotizante
3	26,7	H	30	Trombosis de la AMS
4	4,3	V	52	Gastroesclerosis
5	2,8	V	33	Atresia intestinal
6	0,5	H	6	Atresia intestinal
7	1	H	12	Vólvulo
8	1,5	H	18	Vólvulo
9	22,6	V	12	Accidente de tráfico
10	32,6	V	36	Trombosis de la AMS y déficit de proteína S
11	2,5	H	29	Enfermedad de inclusión de microvillitis
12	1,2	V	15	Atresia intestinal
13	50	H	120	Enfermedad de Crohn
14	35	H	120	Tumor desmoide
15	38	V	120	Enfermedad de Crohn

Caso	Tipo de injerto	Supervivencia (días)	Función actual del injerto	Comentarios
1	IDA	>23,0	Retrasplante (22,5 meses)	Rechazo crónico del primer injerto
2	HID	>20,2	TPN libre	Injerto de arteria femoral
3	HID	>19,9	TPM libre	Bien
4	HID	>16,2	TPN libre	Afectación de la médula espinal
5	HID	>12,3	TPN libre	Parálisis del diafragma derecho
6	HID	23		Muerto, EIH, sepsis
7	HID	>7,7	TPN libre	
8	HID	>7,6	TPN libre	
9	HID	>7,3	TPN libre	Pancreatitis, fallo renal transitorio
10	MV	>5,6	TPN libre	
11	IDA	>5,0	TPN libre	
12	IDA	>3,2	TPN libre	
13	IDA	>3,1	TPN libre	
14	IDA	>2,0	TPN libre	
15	IDA	>0,9	Parcial	

IDA: Intestino delgado aislado.
 HID: Hígado-intestino delgado.
 MV: Multivisceral.

los 8,6 meses del trasplante. Los resultados de los trasplantes multiviscerales en la Universidad de Pittsburgh hasta la fecha se resumen en la tabla VI.

Técnica

La preparación del donante es idéntica a la utilizada en la procuración combinada de hígado e intestino (véase tabla IV). El aloinjerto está compuesto de hígado, estómago, duodeno, páncreas, intestino delgado y parte del colon¹⁵. La utilización de los riñones para otros receptores potenciales es ubicua y se debe tomar una decisión sobre su separación en la mesa auxiliar o su inclusión en el bloque multivisceral. Ambos procedimientos son posibles y se han realizado. Por lo general, se prefiere separarlos del bloque. Con la separación del bloque multivisceral, la grasa perirrenal y la fascia de Gerota permanecen intactas tras la disección preliminar

preperfusion. Se adscriben los mismos principios que para las variantes de aloinjertos, con movilización de los órganos diana seguida de perfusión fría *in situ* y extracción del injerto. De nuevo, la cantidad de disección preperfusion depende de las preferencias personales del cirujano, del tamaño del donante y de la estabilidad del donante. Por lo general, el hígado se moviliza de forma habitual y los órganos peritoneales se liberan del retroperitoneo. El grapado de la unión gastroesofágica y del colon descendente marcan los extremos proximal y distal del bloque. La preparación para la canulación aórtica y clampaje transversal supraclefático se realiza tras la heparinización del paciente. La perfusión selectiva secundaria del hígado puede realizarse mediante canulización de la VMI hasta la vena porta. La canulización aórtica, clampaje transversal y perfusión fría se inician con descarga simultánea de la vena cava

Tabla VI
Características clínicas de los pacientes con trasplante multivisceral completo
Universidad de Pittsburgh (cinco casos)

Año	Sexo	Edad	Diagnóstico	Etiología	Supervivencia (días)	Causa de muerte
1987	H	7	SIC & FH	Avulsión del ID	1	Fallo cardíaco, hemorragia
1987	H	3	SIC & FH	Vólvulo de la parte media del intestino cefálico	192	PTLD, sepsis
1988	H	3	SIC & FH	Enfermedad de inclusión de microvillis	36	PTLD, sepsis
1989	H	32	SIC & FH	Lesión yatrogénica de los vasos de la parte del intestino cefálico	9	Sepsis, MOF
1991	V	32	SIC & FH	Déficit de proteína C y trombosis esplácnica	112+	Vivo y bien
1992	V			Déficit de proteína C, S y antitrombina III. Trombosis esplácnica		Vivo y bien

SIC: Síndrome de intestino corto.
FH: Fracaso Hepático.

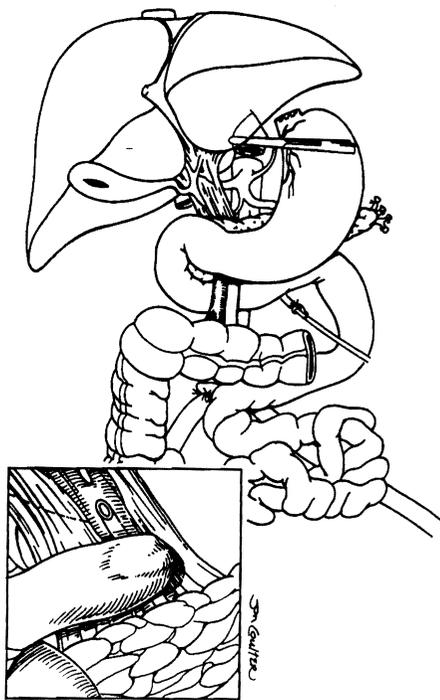


Fig. 8A.—Injerto multivisceral completo movilizado y listo para perfusión fría. Destacar la perfusión selectiva del hígado a través de la cánula en VMI.

Fig. 8A recuadro.— El flujo retrógrado se minimiza mediante compresión de la vena porta.

suprahepática inferior (figura 8A). Mediante compresión de la vena porta por debajo del extremo de la cánula para impedir el flujo retrógrado, se puede producir una perfusión fría adicional del hígado (véase figura 8A recuadro). Una vez las vísceras esplácnicas están frías y libres de sangre, el injerto se extrae de forma caudo-cefálica disecando cuidadosamente las arterias y venas renales en su desembocadura cerca de la AMS y elaborando un parche de Carrel que contenga la AMS y CA. Una vez liberado, la aorta y VCI se seccionan en el tórax junto a sus fijaciones diafragmáticas extrayendo la muestra multivisceral completa, que se guarda en solución UW y en un cofre con hielo para su transporte al centro de trasplantes.

La extracción completa en bloque alternativa de los riñones y órganos extrarrenales en la

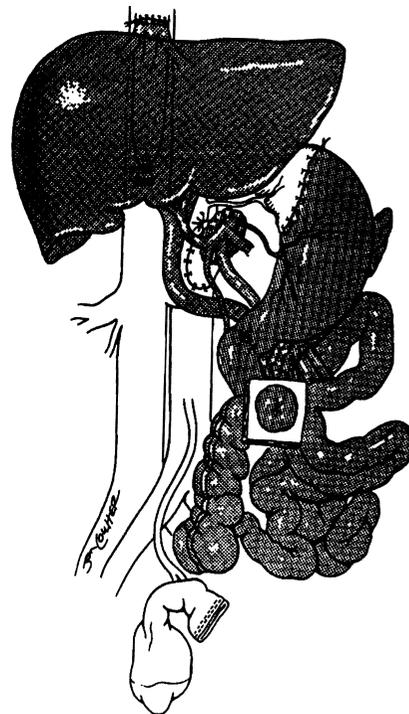


Fig. 8B.—Injerto multivisceral completo tras implantación y reconstrucción.

mesa auxiliar también es posible. La preparación para la canulación se realiza igual que se describió anteriormente y los márgenes del injerto de vísceras huecas se elaboran con un dispositivo de grapado GIA. Tras la heparinización y perfusión fría, el injerto puede extraerse en bloque tras una disección en el plano profundo incluyendo los riñones en la fascia de Gerota. Los uréteres se seccionan cerca de la vejiga urinaria y se extraen los riñones. El injerto multivisceral completo reconstruido se muestra en la figura 8B.

Resumen

En la misma forma que el trasplante hepático ha impactado sobre el enfoque clínico de la patología hepática, también lo ha hecho el trasplante multivisceral revolucionando la forma

en la que los médicos y cirujanos tratan procesos gastrointestinales malignos avanzados, así como diversas formas de insuficiencia visceral esplácica. El éxito del aloinjerto multivisceral depende principalmente de la buena calidad de los órganos. Se han descrito muchas permutaciones de la técnica de procuración multivisceral, con fases que, si se siguen correctamente, suelen proporcionar órganos de alta calidad. Hasta la fecha, no se han producido episodios de disfunción primaria o de afectación isquémica significativa de los trasplantes multiviscerales. Sin embargo, se han producido cinco episodios de pancreatitis grave con evolución fatal relacionados con la sobreperfusión pancreática durante la extracción. Tras adoptar la práctica de limitar la perfusión arterial *in situ*, no se ha registrado ningún caso más de pancreatitis.

Perspectivas futuras

Aún queda por completar la lista definitiva de indicaciones para el injerto de intestino delgado completo y para el injerto multivisceral completo. Ciertamente, el número de candidatos potenciales para estos procedimientos aumentará con el tiempo y con el éxito³⁹. Todavía no existen listados separados para estos candidatos. El fracaso hepático asociado en alguno de estos pacientes no supone una contraindicación para estos procedimientos ya que su patología hepática en fase terminal requiere un trasplante de hígado *per se*.

Los procedimientos de evisceración-sustitución son una opción terapéutica viable en pacientes con tumores neuroendocrinos o sarcomatosos avanzados. Con el desarrollo de terapias adyuvantes efectivas (inmuno o quimioterapia), las aplicaciones clínicas de esta modalidad terapéutica pueden incluir procesos malignos de origen ductal o glandular.

El trasplante multivisceral y sus variaciones menores se encuentran aún en su infancia. Será interesante observar el desarrollo de estos procedimientos y las posteriores influencias en la forma en la que médicos y cirujanos manejan sus complejos problemas oncológicos y el síndrome de intestino corto³⁹.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ STARZL, T.E.; MARCHIORO, T.L.; VONHAULLA, K.M. y cols.: «Homotransplantation of the liver in humans». *Surg. Gynecol. Obstet.*, 117:659-76, 1963.
- ² OWENS, T.C.; PREVEDEL, A.E.; SWAN, H.: «Prolonged experimental occlusion of thoracic aorta during hypothermia». *Arch. Surg.*, 70:95-7, 1955.
- ³ LILLIHEI, R.C.; GOOT, B.; MILLER, F.B.: «The physiological response of the small bowel of the dog to ischemia including prolonged in vitro preservation of the bowel with successful replacement and survival». *Ann. Surg.*, 150:543-60, 1959.
- ⁴ STARZL, T.E.; KAUPP, H.A.; BROCK, D.R.; LAZARUS, R.E.; JOHNSON, R.V.: «Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference of the postoperative role of hepatic venous outflow». *Surg. Gynecol. Obstet.*, 111:733-43, 1960.
- ⁵ MOORE, D.F.; WHEELER, H.B.; DEMISSIANOS, H.V. y cols.: «Experimental whole organ transplantation of the liver and of the spleen». *Ann. Surg.*, 152:374-87.
- ⁶ HOUSSIN, D.: «Organ donation in France. Current situation and perspectives». *Presse. Med.*, 31;27(4):172-5, 1998.
- ⁷ BEYDON, L.; CHERGUI, K.; SUBAYI, L.; DE-VAUMAS, C.: «Admission modalities of brain dead patients at Ile de France hospitals which do not harvest organs. Cooperative Group for Transplantation of Ile de France (GCIF)». *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 17(4):340-3, 1998.
- ⁸ MILFORD, E.L.: «Organ transplantation—barriers, outcomes, and evolving policies (editorial; comment)». *JAMA.*, 7;280(13):1184-5, 1998.
- ⁹ STARZL, T.E.; KAUPP, H.A. Jr.: «Mass homotransplantation of abdominal organs in dogs». *Surg. Forum*, 11:28-30, 1960.
- ¹⁰ STARZL, T.E.; KAUPP, H.A. Jr.; BROCK, D.R. y cols.: «Homotransplantation of multiple visceral organs». *Am. J. Surg.*, 103:219-29, 1962.
- ¹¹ ESCHWEGE, P.; ALEXANDRE, L.; BLANCHET, P.; GIULIANO, F.; IZARD, V.; DROUPY, S.; HAMMOUDI, Y.; DECAUX, A.; BRIVET, F.; RICHARD, C.; DEVICTOR, D.; COULOMB, F.; LETELLIER, N.; HIESSE, C.; CHARPENTIER, B.; BENOIT, G.: «Organ procurement by a transplant team outside of its original center: results of renal transplantation». *Transplant. Proc.*, 30(6):2839, 1998.
- ¹² SHARMA, K.: «Organ donation: the patients' views (letter)». *Palliat. Med.*, 12(4):302-3, 1998.
- ¹³ ALFANI, D.; BRUZZONE, P.; PRETAGOSTINI, R.; POLI, L.; CORTESINI, R.: «Issues in organ donation: living unrelated kidney transplantation». *Transplant. Proc.*, 30(5):2255-8, 1998.
- ¹⁴ STARZL, T.E.; ROWE, M.I.; TODO, S. y cols.: «Transplantation of multiple abdominal viscera». *Jama*, 261:1449-57, 1989.
- ¹⁵ STARZL, T.E.; TODO, S.; TZAKIS, A. y cols.: «The many faces of multivisceral transplantation». *Surg. Gynecol. Obstet.*, 172:335-44, 1991.
- ¹⁶ STARZL, T.E.; MILLER, C.M.; RAPPAPORT, F.T.: «Organ

procurement in care of the surgical patient». *New York Scientific American*, 1987.

¹⁷ YANAGA, K.; KAKIZOE, S.; IKEDA, T. y cols.: «Procurement of liver allografts from non-heart beating donors». *Trans. Proceed*, 22(1):275-278, 1990.

¹⁸ STARZL, T.E.; MILLER, C.M.; BROZNICK, B. y cols.: «An improved technique for multiple organ harvesting». *Surg. Gynecol. Obstet.*, 165:343, 1987.

¹⁹ AZIZ, T.; EL GAMEL, A.; KRYSIAK, P.; RAHMAN, A.; CAMPBELL, C.; YONAN, N.; DEIRANIYA, A.: «Ten year experience in orthotopic heart transplantation: single center result». *Transplant. Proc.*, 30(5):1915-6, 1998.

²⁰ WIGHT, C.; COHEN, B.; BEASLEY, C.; MIRANDA, B.; DEBLANDER, G.: «Donor action: a systematic approach to organ donation». *Transplant. Proc.*, 30(5):2253-4, 1998.

²¹ PAYE, F.; MAUVAIS, F.; DUGUE, L.; FARGES, O.; DURAND, F.; SAUVANET, A.; BELGHITI, J.: «Outcome of whole liver grafts harvested and transplanted by two different teams supports a new liver procurement organization». *Transplant. Proc.*, 30(6):2831-2, 1998.

²² STARZL, T.E.; HAKALA, T.R.; SHAW, B.W. Jr. y cols.: «A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement». *Surg. Gynecol. Obstet.*, 158:223, 1984.

²³ RICORDI, C.; MAZZAFERRO, V.; CASAVILLA, A. y cols.: «Pancreas procurement from multiorgan donors for islet transplantation». *Diabetes, Nutrition and Metabolism*, (en prensa).

²⁴ FORTNER, J.G.; KIM, D.K.; CUBILLA, A. y cols.: «Regional pancreatectomy: enbloc pancreatic, portal vein and lymph-node resection». *Ann. Surg.*, 186:42-40, 1977.

²⁵ STARZL, T.E.; TODO, S.; TZAKIS, A. y cols.: «Abdominal organ cluster transplantation for the treatment of upper abdominal malignancies». *Ann. Surg.*, 210:374-86, 1989.

²⁶ MIELES, L.; TODO, S.; TZAKIS, A.; STARZL, T.E.: «The treatment of upper abdominal malignancies with organ cluster procedures». *Clin. Transplantation*, 4:63-67, 1990.

²⁷ TZAKIS, A.; RICORDI, C.; ALEJANDRO, R. y cols.: «Pancreatic islet cell transplantation after upper abdominal exenteration and liver replacement». *Lancet*, 336:402-05, 1990.

²⁸ TZAKIS, A.; TODO, S.; MADARIAGA, J. y cols.: «Upper abdominal exenteration in transplantation for extensive malignancies of the upper abdomen: An update». *Transplantation*, (en prensa).

²⁹ ALESSIANI, M.; RICCORDI, C.; TODO, S.; TZAKIS, A. y cols.: «Present status of the cluster transplantation and its variants». *Transpl. and Clin. Immunol. XXII*, JL Touraine y cols. eds. 19-23, 1991.

³⁰ GRANT, D.; WALL, W.; MIMÉAULT, R. y cols.: «Successful small bowel/liver transplantation». *Lancet*, 335:181-84, 1990.

³¹ GOULET, O.; REVILLON, Y.; JON, D. y cols.: «Small bowel transplantation in children». *Transplant. Proc.*, 22:2499-5000, 1990.

³² DELTZ, E.; SCHROEDER, P.; GEBHARDT, H. y cols.: «Successful clinical small bowel transplantation: Report of a case». *Clin. Transplant.*, 3:89-91, 1989.

³³ TODO, S.; TZAKIS, A.; ABU-ELMAGD, K.; STARZL, T.E. y cols.: «Cadaveric small bowel and small bowel-liver transplantation in humans», (en prensa).

³⁴ TODO, S.; TZAKIS, A.; REYES, J.; STARZL, T.E. y cols.: «Clinical small bowel or small bowel plus liver transplantation under FK506». *Trans. Proc.*, 23(6):3093-3095, 1991.

³⁵ CASAVILLA, A.; SELBY, R.; ABU-ELMAGD, K.; TZAKIS, A.; TODO, S.; REYES, J.; FUNG, J.; STARZL, T.E.: «Logistic and Techniques for Combined Hepatic-Intestinal Retrieval». *Ann. Surg.*, (en prensa).

³⁶ IWAKI, Y.; STARZL, T.E.; YAGHISIA y cols.: «Replacement of donor lymphoid tissue in small bowel transplants». *Lancet*, 337:818-819, 1991.

³⁷ WILLIAMS, J.W.; SONKARY, H.; FOSTER, P. y cols.: «Splanchnic transplantation: an approach to the infant dependant on parenteral nutrition who develops irreversible liver disease». *J.A.M.A.*, 261:1458-1462, 1989.

³⁸ TODO, S. Comunicación personal, febrero 1992.

³⁹ BERNABEU, M.: «Meeting the challenges of transplantation in the 21st century». *Transplant. Proc.*, 30(5):1619-23, 1998.

⁴⁰ LIN, H.M.; KAUFFMAN, H.M.; MCBRIDE, M.A.; DAVIES, D.B.; ROSENDALE, J.D.; SMITH, C.M.; EDWARDS, E.B.; DAILY, O.P.; KIRKLIN, J.; SHIELD, C.F.; HUNSICKER, L.G.: «Center-specific graft and patient survival rates: 1997 United Network for Organ Sharing (UNOS) report (see comments)». *JAMA.*, 280(13):1153-60, 1998.

⁴¹ Seguimiento con R. Margreiter. Comunicación de T.E. Starzl, diciembre. 1990.