

# MANEIG PERIOPERATORI DEL PACIENT TRASPLANTAT

Carlos Bartolomé

Hospital Universitari de Bellvitge

Enero – 2006

## INTRODUCCIÓN

El número de trasplantes de órganos va en aumento, y la supervivencia de estos órganos y sus pacientes sigue mejorando, de manera que la mayoría de receptores de órganos llevan una vida normal, aunque con algunas limitaciones en sus reservas fisiológicas.

Estos pacientes trasplantados pueden precisar ser anestesiados para tratamientos quirúrgicos o exploraciones, como puede ser una reparación por etapas (reconstrucción vía biliar en un trasplante hepático, fibrobroncoscopia en un trasplante pulmonar); o bien por procesos ordinarios sin relación con el trasplante o por último procesos quirúrgicos en relación con el rechazo de un órgano. Esto obliga por lo tanto a los anestesiólogos de centros hospitalarios tanto transplantadores como no, a tener un conocimiento de los requerimientos en el manejo anestésico de estos pacientes sabiendo las alteraciones fisiológicas, tratamientos, inmunocompetencia y factores de riesgo asociados.

## FISIOLOGÍA Y ESTADO FUNCIONAL TRAS EL TRASPLANTE DE ORGANOS

### Estado general de salud

El éxito del trasplante hace que muchos síntomas de la enfermedad terminal previa mejoren o desaparezcan, pero otros trastornos pueden persistir por sí mismo (diabetes mellitus y la neuropatía autonómica en un trasplante renal). El promedio general de incorporación laboral es del 50% de pacientes trasplantados, así en el trasplante renal en pacientes diabéticos se reincorporan un 40% y en los no diabéticos alcanza al 50% de empleo en trasplantados de hasta 20 años. En el hígado el 18% se consideran incapaces de trabajar, pero aproximadamente el 57% están empleados. Con relación al trasplante pulmonar 46% de pacientes se consideran capaces de trabajar pero solo vuelven a sus trabajos el 37%

### Función cardiovascular

Los órganos sólidos trasplantados permanecen denervados aunque mantengan su función adecuada, esto tiene poco impacto en el hígado y riñón trasplantado, en cambio es muy significativo en el corazón y pulmones.

En el trasplante hepático el estado hiperdinámico circulatorio y los shunt intrapulmonares del estadio final de la hepatopatía crónica suelen revertir en meses tras el trasplante normofuncionante. En relación al flujo hepático se ve poco comprometido por la denervación ya que este está básicamente regulado por el flujo portal, y solo se podría ver comprometido en situaciones de shock hipovolemico

En el trasplante cardíaco pierde el control parasimpático de corazón, por lo que la frecuencia cardíaca es más elevada de lo normal (85-95 latidos/min.). En la práctica el corazón trasplantado está permanentemente denervado. En la fase inicial del trasplante la bradiarritmia es lo más frecuente (3,5 –10% son portadores de marcapasos). La arritmia respiratoria, la respuesta al Valsalva o al masaje carotideo han desaparecido. La contractilidad cardíaca suele ser normal, pero el corazón responde al aumento de demanda circulatoria aumentando el volumen sistólico, como respuesta al aumento de retorno venoso. La frecuencia cardíaca aumenta de forma tardía a los 8-10 min., en relación con la acción directa de las catecolaminas en el corazón, y esta

frecuencia no vuelve a su situación basal y de forma lenta hasta los 20 min. de haber desaparecido el estímulo. El corazón denervado responde a la hipovolemia con una exagerada hipotensión, seguido posteriormente de una respuesta hipertensiva desproporcionada en relación con la liberación de catecolaminas. La ausencia de inervación vagal no previene del síncope vasovagal que está mediado por vasodilatación intramuscular aunque en el corazón trasplantado se expresa más débilmente.

### **Función pulmonar**

Antes del trasplante los pacientes que esperan un corazón o un hígado y por definición unos pulmones tienen la función pulmonar alterada, mientras que a la espera de un riñón o medula ósea es raro. Si el trasplante tiene éxito, independiente del órgano la función pulmonar es bastante similar; tras el trasplante cardiaco las secuelas de la cirugía se manifiestan durante 3-4 meses y la espirometría se normaliza durante el primer año, pero la difusión de CO<sub>2</sub> permanece reducida, y parece tener relación con los niveles de ciclosporina. Esta alteración de la difusión no suele cursar con clínica de hipoxemia, pero puede expresarse en situaciones de esfuerzo.

La alteración fisiológica más importante en el trasplantado de pulmón es la ausencia de reflejo tusígeno, también está reducido el recambio mucociliar y hay hiperreactividad bronquial. Tras el trasplante de pulmón el patrón restrictivo de la espirometría se mantiene durante los primeros meses, pero persiste la alteración de la respuesta ventilatoria con retención de CO<sub>2</sub>. Ante el aumento de la demanda los trasplantados de pulmón responden con incrementos del volumen corriente antes que la frecuencia respiratoria. En el trasplante doble de pulmón las pruebas funcionales respiratorias y la gasometría se normalizan. Mientras en el trasplante unipulmonar por enfisema persiste un moderado patrón obstructivo.

### **Función renal**

La ciclosporina causa un mínimo de un 20% de reducción de la función renal en casi todos los pacientes, y el tacrolimus tiene una toxicidad similar. Así pues, la insuficiencia renal aparece en un 20% de los corazones y sobre el 30% de los pulmones trasplantados. Los receptores de corazón, pulmón y medula ósea son los que tienen mayor nivel de inmunosupresión comparado con receptores hepáticos y renales, por lo que en ellos es más frecuente la alteración de la función renal.

Los pacientes con riñones trasplantados son más vulnerables a las agresiones agudas como la hipovolemia y los contrastes radiológicos.

### **Inmunosupresión**

Los pacientes trasplantados siempre se encuentran bajo protocolos de inmunosupresión que incluyen varios fármacos, con el objetivo de disminuir los efectos secundarios de los diversos agentes, manteniendo una buena supervivencia del paciente y del injerto. Usualmente se usa un triple régimen de fármacos: 1. Fármacos que bloquean las citocinas (IL2) por parte de las células T e inhibiendo la proliferación de los mismos estas incluyen la ciclosporina A, tacrolimus (FK506) y la rapamicina (sirolimus); 2. fármacos que bloquean la síntesis de ADN bloqueando la proliferación de linfocitos, estos incluyen la azatioprina, micofenolato mofetil, mizobirina y brequinar; 3. Corticoesteroides que bloquean la producción de citoquinas inflamatorias, lisi de los linfocitos T y alteran la migración de los linfocitos. Tradicionalmente el triple régimen contenía ciclosporina A, azatioprina y prednisona, pero en los últimos años ha ido en aumento el uso de tacrolimus y micofenolato. En algunos protocolos se han asociado anticuerpos antilinfocitarios en forma de anticuerpos policlonales (ATG) o anticuerpos monoclonales que bloquean el antígeno CD3 del complejo receptor de los linfocitos T (OKT3), pero en periodos cortos en la pauta inmunosupresora.

#### Ciclosporina y tacrolimo

Son fármacos con bastantes semejanzas, así el rango terapéutico es muy ajustado, por lo que es recomendable monitorizar los niveles, ya que puede haber dilución en situación de reposición de

fluidoterapia importante en el perioperatorio o si se realiza by-pass cardiopulmonar. Los dos se metabolizan en el hígado a través del citocromo P450. Producen toxicidad aguda y crónica renal por fibrosis intersticial y atrofia tubular, por lo que unido a las alteraciones de los tests renales, producen hipertensión, en menor grado el tacrolimus que se pueden controlar con tratamientos convencionales, aunque los inhibidores de los canales del calcio aumentan los niveles de ciclosporina en sangre. La ciclosporina puede ser hepatotóxica, y causar hiperuricemia, hipertrofia gingival y convulsiones por neurotoxicidad con valores séricos altos. Respecto al tacrolimus tiene una mayor incidencia de infección fungica que la ciclosporina.

**Table 1.** Drugs That Affect Cyclosporine and Tacrolimus Blood Levels

Increase blood levels	Decrease blood levels
Bromocryptine	Carbamazepine
Chloroquine <sup>a</sup>	Octreotide <sup>a</sup>
Cimetidine <sup>b</sup>	Phenobarbital
Clarithromycine	Phenytoin
Co-trimoxazole	Rifampycin
Danazole	Ticlopidine <sup>a</sup>
Diltiazeme	
Erytromycin	
Fluconazole	
Itraconazole	
Ketoconazole	
Metoclopramide	
Nicardipine	
Verapamil	

<sup>a</sup> Reported with cyclosporine; may not interact with tacrolimus.

<sup>b</sup> May not interact with cyclosporine.

**Table 3.** Drugs That May Cause Renal Dysfunction When Administered with Cyclosporine or Tacrolimus

Amphotericin	Co-trimoxazole
Cimetidine	Vancomycin
Ranitidine	Tobramycin
Melphanan	Gentamycin
Nonsteroidal antiinflammatory drugs	Tacrolimus or cyclosporine

### Azatioprina y micofenolato mofetil

Su mayor efecto es la supresión de la médula ósea, con una estrecha ventana terapéutica que obliga a ajustar las dosis en función del recuento leucocitario, y se debe para el tratamiento si esta se reduce por debajo de 3000 leucocitos /ml. Se debe tener en cuenta que la enzima xantina oxidasa interviene en el metabolismo de la azatioprina, lo que hace que el tratamiento concomitante con alopurinol, que es un inhibidor de la xantina oxidasa, se acompañe con una significativa elevación de los efectos inmunosupresor y tóxico. Los efectos secundarios son fundamentalmente los hematológicos, pero también hay que incluir hepatotoxicidad, fragilidad de la piel y alopecia, molestias gastrointestinales y a través de un mecanismo alérgico pancreatitis. Durante su retirada puede ser causa de sangrado durante el tratamiento descoagulante con warfarina. Aunque menos estudiado, el micofenolato mofetil tiene un perfil parecido; recordar que su absorción está reducida cuando los pacientes reciben antiácidos que contengan sales de magnesio o aluminio.

### Corticoesteroides

Fueron los primeros agentes farmacológicos utilizados como inmunosupresores, junto a los efectos en la producción de linfocinas, los corticosteroides tienen una amplia gama de efectos antiinflamatorios, esto hace que uno de los inconvenientes de su uso sea la inhibición de toda la respuesta inmune e inflamatoria, los más utilizados en clínica son la hidrocortisona, la prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona, estos tres últimos son los más utilizados para la prevención y rechazo del injerto. Los efectos secundarios dependen de las dosis entre ellos destaca la susceptibilidad a las infecciones, intolerancia a la glucosa, debilidad muscular, osteoporosis y osteonecrosis, cataratas, hábito cushingoide, hipertensión, obesidad, alteraciones gastrointestinales, alteraciones neurológicas (insomnio, euforia o depresión y psicosis) y supresión del crecimiento en niños.

### Globulina antilinfocitos y OKT3

Los anticuerpos policlonales como la globulina antilinfocítica, existen otros anticuerpos aparte de los dirigidos a los linfocitos, esto puede ocasionar leucopenia y trombopenia notables y síntomas sistémicos, como fiebre, escalofríos, prurito, molestias digestivas. En relación con los anticuerpos monoclonales (OKT3) decir que se acompaña de importantes efectos sistémicos, fiebre, disnea, náuseas y vómitos, diarreas, cefaleas y anorexia, esto obliga a hacer tratamiento preventivo con hidrocortisona, paracetamol, y difenhidramina, lo que consigue que las reacciones sean menos intensas. El OKT3 también se ha acompañado de episodios de edema pulmonar, meningitis aséptica y una incidencia extraordinaria de infección por citomegalovirus (CMV).

## **ENFERMEDADES MÁS FRECUENTES ASOCIADAS A LOS PACIENTES TRASPLANTADOS.**

La infección y el rechazo son las causas más frecuentes de hospitalización en pacientes trasplantados, así en datos de la UNOS (1998), en el trasplante cardíaco se hospitalizan un 15,3% y un 10,9% respectivamente durante el primer año, y disminuye al 8,3% y 3,1% durante el tercero. En el pulmón trasplantado la correspondencia entre el primero y tercer año de hospitalizaciones es de 23,4% y 18,4% para infección, y un 5,8% y 5,2% para el rechazo, y del 17,8% y 7,4% por la combinación de los dos; así la causa de muerte durante el primer año es la infección y posteriormente domina la bronquiolitis obliterativa junto con infección. En el trasplante renal serán las enfermedades vasculares y la infección durante el primer año; después la enfermedad vascular será la principal causa de muerte, seguido de la infección y los tumores malignos. Aunque el 27% de pacientes tiene un episodio agudo de rechazo renal en los tres primeros meses, solo el 1-2% de los injertos se perderán, pero en cambio la mortalidad por enfermedad coronaria aumenta en asociación con el tratamiento del rechazo agudo.

### Infecciones

Como consecuencia de la inmunosupresión sobre un 80% de los receptores trasplantados se espera que presente un episodio clínico de infección en el postoperatorio. En el primer mes las infecciones tienen relación con gérmenes presentes en el injerto. Entre el 1-6 mes la inmunosupresión será frecuentemente potente, por lo que predominarán las infecciones oportunistas víricas y fúngicas (Citomegalovirus, Candida, Aspergillus). Después seguirán las infecciones bacterianas comunes y lentamente se desarrollarán el predominio de infecciones por hongos y micobacterias.

La susceptibilidad de que el órgano trasplantado se infecte es alta, por lo que el diagnóstico rápido es esencial, así el paciente con fiebre, condensación en la radiología de tórax e hipoxia, se debe hacer diagnóstico por broncoscopia. Si la fiebre es sin foco debemos retirar los catéteres venosos centrales y sonda urinaria y cultivarlos, iniciando antibiótico empírico. Los leucocitos y la fórmula no serán un signo de confianza en tratados con azatioprina y/o corticoides. Cuando existe importante neutopenia se suele acompañar de infección por cocos gram positivos, enterobacterias y Pseudomonas A. Cuando se sospeche infección intraabdominal, no se debe posponer la exploración quirúrgica pues sino la mortalidad es muy alta. La transfusión de productos sanguíneos aumenta la incidencia de infección, ya como reflejo de la transmisión de infecciones con la sangre o simplemente expresan una cirugía más complicada.

El trasplante de médula ósea es el de mayor riesgo de infección durante el primer año postrasplante; y la mortalidad secundaria a neumonía por Citomegalovirus o Aspergillus es más elevada que en los trasplantes de órganos sólidos.

### Diabetes Mellitus

La diabetes implica un peor resultado de los trasplantes. Los corticoesteroides y algunos otros inmunosupresores causan resistencia a la insulina. La diabetes se desarrolla tras el trasplante en 4-20% de los pacientes, siendo mayor en el primer año y desciende con relación a la disminución de la inmunosupresión.

### Enfermedades cardiovasculares

Hipertensión aparece en el 50-70% de los pacientes trasplantados de riñón, corazón o pulmón, sobretodo relacionado con el tratamiento con ciclosporina y la disminución de los niveles de magnesio plasmático por migración intracelular y lavado renal lo que causa lesiones renales hipertensivas, que se podría prevenir con una dieta con suplemento de magnesio; también pueden ser hipertensos en relación con el riñón nativo o estenosis renal del injerto. Antes del trasplante el 70% de los receptores renales son hipertensos.

La enfermedad coronaria tiene incidencia elevada en receptores renales y cardiacos, es la primera causa de muerte en el trasplantado renal tras el primer año. En el trasplantado cardíaco la incidencia de arteriosclerosis coronaria aumenta alrededor del 10-15% por cada año de supervivencia del injerto, y se ha comunicado una incidencia del 40-67% a los cinco años. Parece ser que la infección por Citomegalovirus acelera la enfermedad coronaria. En los trasplantados cardiacos, debido a la denervación, la isquemia coronaria no se expresara como angor, si no solo como cansancio y disnea. También en los trasplantados renales la isquemia miocárdica puede ser silente (un 30% en no diabéticos y en el 86% de diabéticos) sobretodo si tiene síntomas de neuropatía periférica.

No hay datos de aumento de incidencia de enfermedad coronaria en los trasplantados hepáticos, pero si han ocurrido episodios de isquemia miocárdica, sin enfermedad coronaria en los meses primeros postrasplante hepático, más en relación con una situación de hipercoagulación.

### Sistema esquelético

La osteoporosis es frecuente en todos los pacientes trasplantados, apareciendo rápidamente en los primeros 3-12 meses. La aparición de fracturas no traumáticas tiene un rango amplio (4-65%), pero la incidencia depende de la edad y órgano trasplantado. Así el menos frecuente es trasplantado renal no diabético y el más elevado en el cirrótico que se trasplanta. Las localizaciones de fracturas espontáneas más frecuentes son las vértebras y las costillas.

### Tumores

El trasplante y la inmunosupresión aumentan la incidencia de enfermedades malignas, entre las que se incluyen enfermedades linfoproliferativas, sarcoma de Kaposi y cáncer de piel, labio, periné, vulva, hígado, *in situ* de cervix uterino. El promedio de malignización es de 3-4 veces que la población general, pero hay mayores incidencias en ciertas formas de cáncer; siendo los más comunes los de piel y los linfoproliferativos. Algunos estudios han comprobado una participación causal del virus de Epstein-Barr en linfomas de células B, y que responden favorablemente reduciendo la inmunosupresión y con fármacos antivirales junto con la quimioterapia. La mortalidad relacionada con estos procesos malignos es relativamente alta, alcanzando en algunas series al 37% a los cinco años.

### Complicaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas aparecen entre un 30-60% de pacientes trasplantados; estas incluyen infartos, hemorragias, hipoxia, infecciones, convulsiones y alteraciones del sistema nervioso periférico. Algunas están en relación con el órgano trasplantado y otras complicaciones se deben a la inmunosupresión o infecciones.

Las convulsiones pueden deberse a altas dosis de ciclosporina. En trasplantados renales puede persistir la neuropatía autonómica. La mielinólisis central pontina se detecta preferentemente en el trasplante hepático, debido a una corrección demasiado rápida de una hiponatremia. Pueden haber reacciones injerto contra huésped que induzcan miastenia gravis. Complicaciones neurológicas como afasia o convulsiones también se han asociado a hipomagnesemia aparentemente de origen renal.

### Necesidad de cirugía tras el trasplante

Las incidencias que se han publicado de cirugía tras un trasplante oscilan entre el 15-41%. Los resultados de la cirugía electiva son iguales que en la población no trasplantada, mientras los procedimientos urgentes se asocian a mayor índice de complicaciones. En el trasplante cardíaco la incidencia de aneurismas de aorta abdominal es más elevada. La ciclosporina produce precipitación biliar, por lo que la incidencia de litiasis biliar es frecuente. Mientras los trasplantados hepáticos están colecistectomizados, en otros trasplantes se ha planteado el beneficio de la colecistectomía pre-trasplante o en la fase inicial post-trasplante, no siendo concluyentes los estudios. En cambio sí que se sabe que las complicaciones son muy elevadas durante la cirugía urgente.

## **EVALUACIÓN PREOPERATORIA DEL PACIENTE TRASPLANTADO**

La valoración de los pacientes trasplantados que se van a someter a cirugía no relacionada con el trasplante, debería dirigirse a evaluar la función del injerto, la existencia de rechazo, presencia de infección, y la función de otros órganos, en especial los que se puedan ver comprometidos por el tratamiento inmunosupresor o por la disfunción del órgano trasplantado. Valoraremos el estado físico general y la presencia de enfermedades concomitantes (diabetes, hipertensión, cardiopatía isquémica)

La presencia de rechazo debería descartarse en la valoración preoperatoria, dada la alta morbilidad de realizar una cirugía durante ese periodo, esto lo sospecharemos por las alteraciones analíticas del órgano trasplantado pero también por la historia clínica. Así un aumento súbito de peso puede indicar disfunción hepática, renal o cardíaca, sin embargo la aparición de cansancio, disnea, descenso del voltaje en el ECG y arritmia nos orientara a rechazo cardíaco. Mientras en el pulmón se expresará como disnea, cansancio, fiebre, leucocitosis, desaturación y un descenso del 10% de la capacidad vital forzada y del VEMS.

Una disminución de la diuresis, con aumento de la creatinina plasmática y proteinuria indica una reducción de la función del injerto renal en pacientes trasplantados. Malestar general, fiebre, aumento de la bilirrubina sérica en un paciente con trasplante hepático debería alertar sobre la posibilidad de rechazo. En el trasplantado de medula ósea, la aparición de exantema cutáneo maculopapular, disfunción hepática con aumento de la bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas, dolor abdominal y diarrea a de hacer pensar en rechazo injerto contra huésped. Como vemos muchos signos de rechazo son similares a los de infección en estos pacientes. La presencia de esta última también contraindica la cirugía por la alta morbilidad y mortalidad tras el trasplante. En todos estos casos se deberá poner en contacto al paciente con el centro transplantador para comparar los datos de función del injerto y estado general del paciente.

#### A) Corazón

Valorar el ECG, ritmo, variabilidad de la frecuencia, intervalo QT y signos de isquemia, ya que esta última puede ser clínicamente silente en trasplantados cardíacos y renales.

Los pacientes con neuropatía autonómica tienen más riesgo de arritmias ventriculares y del intervalo QT, pudiendo llegar al colapso cardiorespiratorio con fibrilación ventricular y muerte.

La bradicardia de estos pacientes denervados no responde a los anticolinérgicos (atropina) por lo que es necesario de adrenalina e isoprenalina

En trasplantados de medula ósea pueden presentar miocardiopatía restrictiva por haber recibido irradiación o toxicidad de los citostáticos.

En los trasplantados cardíacos los cambios en el ECG son moderados, como bloqueo de rama de derecha del haz de His en relación con hipertensión pulmonar o posición anómala tras la cirugía. Podemos encontrar arritmias auriculares y ventriculares sin tener relación con rechazo. Puede haber una segunda onda P en el ECG, del remanente auricular del receptor que no tiene significancia funcional. La Ecocardiografía nos permite valorar la función ventricular y la presencia de trombos intracardiacos.

#### B) Riñón

Como consecuencia de los tratamientos con ciclosporina o tacrolimus, la aparición de insuficiencia renal es del 20% de los trasplantados cardíacos y del 30% de los pulmonares.

En el trasplante renal la reserva está limitada aun órgano funcionando por lo que el injerto se deteriora con el tiempo. El rechazo renal crónico se presenta con hipertensión, proteinuria y lento deterioro de la función del injerto.

#### C) Pulmones

La auscultación y los Rx de Tórax nos permiten evaluar la presencia de infección o de acumulo de secreciones. La elevación de un hemidiafragma puede ser signo de lesión intraoperatoria del nervio frénico en trasplantes torácicos. Usualmente los volúmenes de la espirometría son normales.

La aparición de disnea, tos y signos obstructivos en la espirometría, en pacientes trasplantados de pulmón o medula ósea puede indicar el desarrollo de bronquiolitis obliterante, como consecuencia de rechazo crónico o infecciones virales en receptor de pulmones, y de rechazo injerto contra huésped intrapulmonar en el caso de la medula ósea.

Como los signos de rechazo agudo en el pulmón e infección son muy similares el diagnóstico diferencial los resolveremos con una biopsia transbronquial y un lavado broncoalveolar (BAL).

#### D) Hígado

El test más apropiado para valorar la función hepática es la coagulación, y especialmente el tiempo de protrombina que permanecerá normal hasta con el 70% de función del hígado perdida.

En el trasplante de medula ósea el hígado es junto con la piel y la mucosas gastrointestinal los órganos diana para los rechazos injerto contra huésped, que se expresa con patrón de colostasis y aumento de transaminasas.

El rechazo crónico hepático se caracteriza por pérdida de los conductos biliares, colostasis y vasculopatía obliterante, la forma más común aparece alrededor de los 6 meses del trasplante, la forma tardía es menos frecuente y aparece a los 12 meses.

#### Pruebas complementarias preoperatorias

Test diana	Pruebas esenciales	A considerar
Sangre	Hemograma, Hb Recuento y fórmula	
Riñón	Creatinina Sedimento de orina	Urea Aclaración de creatinina
Electrolitos	Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Mg <sup>++</sup> , Ca <sup>++</sup>	
Hígado	T° de protrombina T° parcial de tromboplastina Bilirrubina Transaminasas Fosfatasa alcalina	Estudio completo de coagulación Albumina Prealbumina Colesterol Lactato deshidrogenasa Capacidad de eliminación de galactosa
Páncreas	Amilasa	Lipasa
Pulmón	Rx Tórax Espirometría para pacientes Trasplantados de pulmón y de medula ósea	Espirometría Cultivo de esputo Gasometría arterial
Corazón	ECG	Ecocardiografía Dobutamina de esfuerzo Coronariografía
Fármacos	Niveles de ciclosporina y Tacrolimus (si disponible)	
Infecciones		Proteína C reactiva Muestras diana
Otros	Glucosa en sangre Presión arterial y pulso Temperatura Frecuencia respiratoria	

#### E) Inmunosupresión

Se recomienda mantener el tratamiento inmunosupresor todo el tiempo, y siempre que sea posible usar la vía oral.

La dosis de ciclosporina se puede convertir para uso por vía parenteral, pero esto es difícil dada las variables interindividuales en la absorción intestinal, así como el difícil manejo de la

solución parenteral (ev), que es incompatible con muchos materiales plásticos, y puede producir vasoconstricción inmediata e hiperpotasemia. El disolvente (Cremophor EL) de la preparación endovenosa se ha asociado con reacciones anafilácticas. Se deberían monitorizar los niveles justo antes de la siguiente administración. La recomendación más frecuente es dar entre 25-30% de la dosis oral durante 6 h de infusión ev dos veces al día, o perfusión continua en 24 h.

Con la azatioprina si es necesario se administrara ev, aunque no necesita ajustarse la dosis, con reducirla u omitirla es suficiente. Siempre que el recuento leucocitario este por debajo  $4-6 \times 10^9$  y las plaquetas inferiores a 40.000, la cirugía electiva se debería posponer.

Con la administración del 80% de la dosis oral de prednisolona, en forma de metilprednisolona por vía ev. Los corticoides protegen contra el rechazo, y nos pueden ser útiles cuando no dispongamos de algún fármaco inmunosupresor, o si hemos de discontinuar la ciclosporina por empeoramiento progresivo de la función renal, administrando de 0,5 –1 gr de metilprednisolona ev, durante tres días. El suplemento adicional de corticosteroides durante la intervención quirúrgica esta debatida, (maniobra común en pacientes no trasplantados con tratamientos con esteroides prolongados) pues hay bastante publicaciones de que la insuficiencia adrenal es un raro fenómeno, por lo que con extremar la vigilancia intraoperatoria es suficiente. A la vez que se ha visto relación entre bolus de corticoides para el rechazo y neumonía nosocomial en el hospital.

La reducción de la inmunosupresión o su total interrupción puede ser necesaria para el tratamiento de proceso malignos o sepsis graves.

**Table 2.** Side Effects of Immunosuppressives That Have a Direct Impact on Anesthetic and Perioperative Management

	CyA	Tacr	Aza	Ster	MMF	ATG	OKT3
Anemia	-	-	+	-	+	-	-
Leucopenia	-	-	+	-	+	+	+
Thrombocytopenia	-	-	+	-	+	-	-
Hypertension	++	+	-	+	-	-	-
Diabetes	+	++	-	++	-	-	-
Neurotoxicity	+	+	-	+	-	-	-
Renal insufficiency	+	++	-	-	-	-	-
Anaphylaxis	-	-	-	-	-	+	+
Fever	-	-	-	-	-	+	+

ATG = anti-thymocyte globulin, Aza = azathioprine, CyA = cyclosporine A, MMF = mycophenolate mofetil, OKT3 = monoclonal antibodies directed against CD-3 antigen of the surface of human T-lymphocytes, Ster = steroids, Tacr = tacrolimus (FK506).

#### F) Alteraciones de los efectos e interacciones farmacológicas

Algunas de ellas se han comentado al hablar de la inmunosupresión. Mientras en el corazón denervado las acciones indirectas por mediación nerviosa han desaparecido, mientras se mantiene los efectos directos sobre el miocardio. La respuesta inotrópica de los Beta<sub>1</sub> agonista se mantiene pero se debería titular su efecto por causa de la hipersensibilidad de la denervación y este puede aparecer retrasado 5-6 min. Mientras el efecto vasoconstrictor de los alfa<sub>1</sub> agonistas se reduce, precisando hasta un 60% más de fármaco. El Pancuronio no aumenta la frecuencia cardiaca en injerto. La respuesta de la adenosina a nivel de nodo sinusal y A-V puede estar magnificada en el corazón trasplantado. Los anticolinesterásicos pueden disminuir la frecuencia

cardiaca en estos corazones, siendo menor con el edrofonio que con la prostigmina. La atropina previene este descenso de frecuencia cardiaca, pero sin aparecer la transitoria taquicardia de los corazones normales, lo que ha generado comunicaciones contradictorias respecto a la reversión del bloqueo neuromuscular.

Recordar que algunos pacientes con trasplante pulmonar pueden tener corazón denervado, y que los pacientes uremicos con diabetes se comportan como un paciente denervado por neuropatía autonómica.

---

Efectos farmacológicos y corazón denervado (referencias publicadas)

---

Fármaco	Respuesta
Adenosina	supersensibilidad
Adrenalina, Isoprenalina	respuesta normal
Antiarrítmicos	“
Dobutamina, Dopamina	“
Beta <sub>1</sub> agonistas	posible hipersensibilidad, titular el efecto
Digitalicos	efecto inotropico normal, no respuesta en la FC
Solunitrina	taquicardia refleja ausente, hipotensión severa
Hidralacina	“
Nitroprusiato	“
Lidocaina	inotropo negativo
Neostigmina	descenso de la FC
Edrofonio	“
Neostigmina	paro sinusal
Pancuronio	sin respuesta sobre la FC
Fenilefrina y alfa <sub>1</sub> agonistas	requieren aumentar la dosis un 60%
Atropina, Glicopirrolato	sin respuesta en la FC
Neostigmina, Edrofonio	“
Digoxina	“
Nifedipina	“
Nitroprusiato	“
Fenilefrina	“
Fisotigmina, Piridostigmina	“
Escopolamina	“
Verapamil	bradicardia y paro sinusal en perros, efecto retrasado 5-10 min.

---

### G) Profilaxis infecciosa

Los pacientes que lleven antibióticos durante los primeros 6-12 meses post-trasplante para prevenir el *Pneumocystis carinii* con cotrimoxazol oral no interfiere con la ciclosporina, pero la preparación *ev* reduce la concentración de ciclosporina. La eritromicina oral y *ev* aumenta la concentración de ciclosporina. Se recomienda no usar antibióticos que sean nefrotóxicos. Hay protocolos que recomiendan administrar una dosis única de un preparado antiestafilocócico durante la inserción de catéteres percutáneos

La dosis de antibiótico profiláctico se debe administrar 30 min. antes de la incisión cutánea y se recomienda mantenerla durante 24-48 h del postoperatorio.

## **ANESTESIA EN EL PACIENTE TRASPLANTADO**

Se han comparado distintas técnicas anestésicas (general, locoregional, neuroleptoanestesia) en estudios prospectivos, usándose con éxito en pacientes trasplantados, sin que se haya encontrado ninguna contraindicación *per se*. No requiere habitualmente un equipamiento especial, aunque para el trasplante pulmonar puede necesitarse un ventilador con prestaciones especiales.

### **Consideraciones anestésicas generales**

#### Premedicación

La premedicación usual para cada tipo de cirugía se puede usar en la mayoría de casos omitiendo los fármacos que puedan alterar los niveles de fármacos inmunosupresores. En los trasplantados pulmonares se recomendaría más ansiolíticos que opiáceos con la idea de prevenir la depresión respiratoria. Se pueden utilizar antisialogogos cuando este recomendado.

Se recomienda mantener la medicación habitual del paciente. Se aconseja dar la dosis de ciclosporina 4-7 h antes de la intervención para evitar los niveles subterapéuticos.

#### Monitorización y esterilidad

La monitorización invasiva se debe limitar a lo mínimo y cuando sea necesario. La monitorización invasiva va a requerir técnicas muy asépticas y se debería valorar en términos de riesgo-beneficio, así un catéter venoso central y cánula arterial lo realizaremos cuando preveamos intervenciones con riesgo de sangrado masivo, si se prevé inestabilidad hemodinámica o cuando pueda haber compromiso de la función renal, cardíaca o respiratoria. Se ha recomendado la utilización de catéteres impregnados con antibiótico o plata pues pueden reducir según algunos estudios hasta el 60% de colonización en pacientes trasplantados. El sondaje urinario se recomienda cuando haya compromiso de la función renal o en cirugías prolongadas. Se debe considerar, si se tiene la posibilidad de la monitorización cardíaca con ecocardiografía transesofágica en lugar de técnicas invasivas.

En la mayoría de casos la monitorización standard con el ECG, presión arterial no invasiva, pulsioximetría y capnografía nos permitirá controlar el acto anestésico.

Algunas recomendaciones en relación al trasplante cardíaco como el evitar la canulación de la yugular interna derecha repetidas veces por el riesgo trombótico, ya que es beneficioso mantener el acceso permeable para poder realizar las biopsias endomiocárdicas en el control y seguimiento del injerto. En estos mismos paciente la monitorización de la profundidad anestésica mediante los parámetros hemodinámicos (FC y presión arterial) esta dificultada pues estos no son normales. Por ejemplo la hipoxia, la hipercapnia, la hipotensión y el dolor pueden producir una respuesta depresora en el nodo sinusal del injerto.

### Control de la vía aérea y ventilación

En algunos de estos pacientes el riesgo de broncoaspiración puede estar aumentado, como puede ser por la asociación frecuente de diabetes. También la ciclosporina y la denervación quirúrgica de los trasplantados pulmonares puede producir atonía gástrica que puede mejorar con metoclopramida. La mascarilla laríngea en general se puede usar, pero en este grupo de riesgo de aspiración y especialmente si se asocia con posición de Trendelenburg se debería evitar. En trasplantados pulmonares se ha utilizado en procedimientos cortos como bronoscopias.

Se recomienda la intubación orotraqueal respecto a la nasotraqueal ante el riesgo más elevado de infección nosocomial. En el trasplantado cardíaco no se debe esperar la respuesta simpática a la maniobra de intubación, pero el corazón responderá lentamente en 5-6 min. a las catecolaminas circulantes.

Los pacientes trasplantados pueden ofrecer dificultad de intubación por varias razones: 1. diabéticos que desarrollan limitaciones a los movimientos articulares, incluida la mandíbula, por lo que se recomienda valorar si hay alteraciones articulares en los dedos. 2. Los pacientes con trasplante de médula ósea pueden tener lesiones de la mucosa oral y estomatitis. 3. Todos los trasplantados pueden desarrollar procesos linfoproliferativos que generen obstrucciones que amenacen la vida durante la realización de anestesia o sedaciones. 4. Los trasplantados pulmonares tienen problemas específicos, como pueden ser traqueomalacia o estenosis en la línea de sutura, pudiendo ser portadores de diferentes tipos de "stent" o prótesis como tratamientos. El tubo de intubación no debería introducirse demasiado para no lesionar la sutura traqueal, por lo que es recomendable realizarlo bajo control fibrobroncoscópico en los casos difíciles. También se recomienda en estos pacientes ventilarlos con presiones pico elevadas (no superar 40 cm de H<sub>2</sub>O)

Como siempre es recomendable humidificar los gases y mantener un filtro antibacteriano.

La posición del paciente influirá en la relación ventilación / perfusión, y esto será crucial en el paciente con trasplante unipulmonar. También en los trasplantados pulmonares puede aparecer broncoespasmo bien en relación con rechazo, que no tendrá una respuesta normal al tratamiento broncodilatador.

Se recomienda la extubación precoz, ya que si precisa mantenerse con ventilación mecánica aumenta la incidencia de neumonía bacteriana. La ausencia del reflejo de la tos en los pacientes trasplantados pulmonares obliga a extubarlos muy despiertos y que respondan a órdenes verbales.

### Técnicas anestésicas

1. Anestesia inhalatoria: se ha usado frecuentemente en pacientes trasplantados. En teoría la liberación en el metabolismo del enflurano y sevoflurano de flúor inorgánico que es nefrotóxico los haría menos deseables. En cambio el isoflurano que puede reducir los niveles de ciclosporina (en ratas) aparece para algunos autores como el agente inhalatorio preferido. El desflurano se ha usado con éxito pero hay poca experiencia en trasplantados.
2. Anestesia entranvenosa: El propofol es el usado más frecuentemente, por su perfil y seguridad tanto en la inducción como en el mantenimiento. Su administración a de ser cuidadosa en trasplantados cardíacos o de pulmón debido al potente efecto vasodilatador. En los pacientes con inestabilidad cardiovascular se recomienda el etomidato. Hay centros que han dejado de inducir con benzodiazepinas para facilitar la extubación.
3. Anestesia locoregional: los bloqueos espinales son adecuados siempre que no exista riesgo hemorrágico, teniendo que inmunosupresores como la azatioprina y el ATG pueden dar lugar a plaquetopenia. La anestesia epidural parece más recomendable en trasplantados cardíacos ya que permite una mejor adaptación y mejor control de la hipotensión y bradicardia. El anestésico local más usado es la bupivacaina, se recomienda no asociar vasoconstrictor (adrenalina) en trasplantado de corazón ya que puede desencadenar taquicardia transitoria. En trasplantados pulmonares los bloqueos intercostales, interescalénico y supraclavicular no son recomendables tanto por el riesgo de pneumotorax como por bloqueo del nervio frénico. El aumento de la precarga en el

manejo del bloqueo epidural podría tener algunos riesgos en el trasplantado de pulmón pero no es una contraindicación absoluta. El uso de efedrina en el trasplantado cardiaco aunque no aumenta la frecuencia cardiaca es eficaz en cuanto a incrementos de la presión arterial.

4. Relajantes musculares: la aztioprina y la ciclosporina puede obligar a aumentar la dosis de relajante y prolongar su tiempo de efecto respectivamente, pero en la práctica son otros muchos factores (electrolitos, estado ácido-base, función de los injertos, u otros fármacos) los que hacen variable el bloqueo neuromuscular por lo que lo recomendable sería su monitorización. La succinilcolina, el atracurio y el mivacurio serían los recomendables en los trasplantados renales, mientras el atracurio y cisatracurio en los trasplantados hepáticos. La succinilcolina se debería tener precaución por las frecuentes asociaciones de hiperpotasemia, bien por disfunción renal como por los fármacos inmunosupresores, en estos casos el rocuronio aunque de eliminación predominantemente hepática podría usarse como alternativa en las inducciones de secuencia rápida.

### Fluidoterapia

Los trasplantados cardiacos dependen de una adecuada precarga para mantener la hemodinamia, ante los cambios de la vasculatura periférica y postural, recomendándose la utilización de cristaloides, mientras en el pulmón trasplantado es recomendable la restricción hídrica. Algunos autores han recomendado el uso de coloides para tratar la hipotensión durante los bloqueos espinales, sin que se haya visto acumulo o efectos adversos en ninguno de estos parenquimas

En los pulmones trasplantados debería evitarse la sobrecarga de líquidos ya que falta el drenaje linfático, pero buscando un equilibrio en situaciones de inestabilidad hemodinámica e insuficiencia renal. En los trasplantados renales se disminuye la incidencia de necrosis tubular aguda cuando los pacientes están bien hidratados.

## **Consideraciones anestésicas específicas**

### Trasplantados renales

El éxito del trasplante renal, especialmente en diabéticos y ancianos, ha hecho que se asocie con una mayor incidencia y severidad de enfermedad cardiovascular. Algunos receptores pueden requerir en las primeras fases del trasplante del apoyo de sesiones de hemodiálisis, pero si el injerto funciona bien los niveles de creatinina pueden ser normales, pero el filtrado glomerular y el flujo renal efectivo puede estar significativamente disminuido, lo que puede alargar la eliminación de fármacos por el riñón, por lo que es recomendable utilizar fármacos cuyo metabolismo y eliminación no sean renales. Así mismo hay que evitar fármacos que sean nefrotóxicos. Los diuréticos (furosemida) no deberían administrarse sin una adecuada evaluación de la volemia. Precaución con la dosificación de ciclosporina y con el uso reciente de contrastes ev. Muchos de estos pacientes son diabéticos y regresan al quirófano para procedimientos oftálmicos o vasculares periféricos. Son raras las complicaciones perioperatorias que puedan provocar la pérdida del injerto

### Trasplantados hepáticos

Tras un trasplante hepático exitoso las pruebas de función hepática se normalizan. En el periodo inmediato los enzimas pueden seguir aumentados, pero gradualmente disminuyen hasta normalizarse a los 2 meses. La recuperación de las vías bioquímicas que metabolizan los fármacos se recuperan inmediatamente tras la reperfusión del hígado injertado. Es frecuente que se asocie insuficiencia renal en el postoperatorio del trasplante hepático. No hay evidencia de que haya un riesgo aumentado de hepatitis el uso de anestésicos inhalatorios en el hígado trasplantado. La complicación vascular más frecuente es la trombosis de la arteria hepática, que cuando ocurre tiene una mortalidad elevada, retrospectivamente se ha visto una cierta relación de estas trombosis con una sobretrasfusión de productos sanguíneos con hemoconcentración, por lo que en el paciente trasplantado se debería disminuir la viscosidad sanguínea (Hto aprox

28%). En el transcurso de los dos primeros meses de un trasplante hepático, los procedimientos quirúrgicos más comunes son la laparotomía exploradora, por fistula biliar, drenaje de absceso o biopsia hepática a cielo abierto. Se recomienda evitar la anestesia locoregional a menos que se haya normalizado el perfil de coagulación. La posibilidad de ileo o de presión intraabdominal elevada puede obligar a una inducción de secuencia rápida. En fases más posteriores quizá precisen procedimientos de reconstrucción biliar.

#### Trasplantados cardiacos

Muchos receptores de corazón podrán pasar a ser una clase funcional I de la NYHA. Algunos de ellos requerirán intervención quirúrgica de origen no cardíaco, normalmente ya transcurridos meses o incluso años. Entre el 25-30 % va a necesitar un procedimiento quirúrgico general a los dos años del trasplante. Las causas infecciosas en relación con la inmunosupresión serán las más frecuentes (drenaje de abscesos) y colecistitis por colelitiasis, procedimientos ortopédicos en relación con el uso crónico de corticoides. Generalmente se va a preferir técnicas de anestesia general ya que el objetivo es minimizar la vasodilatación y descenso agudo de la precarga, que favorecerá hipotensión, esto o conseguiremos tanto con técnicas inhalatorias como ev.

Insistir en que a los tres años del trasplante un 30% de los supervivientes pueden tener estenosis de los vasos coronarios de forma difusa, que en ocasiones se podrá tratar con angioplastia o cirugía, pero a menudo el infarto o isquemia pueden limitar la vida útil del injerto. Hay que recordar que el rechazo del corazón puede superponerse a la enfermedad quirúrgica y generar gasto cardíaco bajo y arritmias, que van a deteriorar las reacciones al estrés de la operación y la anestesia, por lo que se deberá posponer la cirugía, si es electiva, hasta aclarar el diagnóstico.

#### Trasplantados pulmonares y corazón-pulmón

La abolición del reflejo tusígeno favorecerá la retención de secreciones y la aspiración silente. Lo que unido al potencial broncoespasmo y aumento del riesgo de infección respiratoria las técnicas locoregionales serán preferibles a las que obliguen a la intubación de la traquea. Debido a la falta de drenaje linfático en el trasplantado pulmonar, estos suelen acumular líquido intersticial, sobretodo en periodo inicial post-trasplante por lo que se recomienda limitar la infusión de líquidos y si precisa administrar diuréticos.

En el trasplantado de corazón-pulmón la reposición de líquidos es un problema, pues necesita una adecuada precarga para mantener el gasto cardíaco y los pulmones tienen un menor umbral para desarrollar edema, todo esto obligará a una monitorización invasiva adecuada.

#### Trasplantados pancreáticos

Normalmente tendrán un eficaz control de la glucosa y el páncreas trasplantado de estos pacientes no requerirá suplementos extra insulina para compensar el stress de la cirugía. Se recomienda prudencia en el manejo de estos pacientes asumiendo un potencial riesgo coronario por los años de diabetes y su efecto sobre el sistema vascular. En los pacientes que fracase el injerto pancreático el control perioperatorio de la glucosa y del equilibrio ácido-base será como en un paciente diabético

#### Trasplantados intestinales

Existen pocos casos en nuestro país, siendo un programa no consolidado. Existe tres posibilidades diferentes de trasplante intestinal: 1. Intestino aislado, 2. combinado intestino e hígado, 3. multivisceral.

Las consecuencias de la denervación y de la disfunción linfática intestinal altera la permeabilidad y la absorción en el periodo postrasplante. La mucosa intestinal puede dañarse por isquemia, rechazo o enteritis lo que favorecerá la translocación bacteriana. Como consecuencia de ser portadores de nutrición parenteral total domiciliaria los accesos venosos pueden resultar difíciles. Requerirán un control hidroelectrolítico en el perioperatorio.

## **Situaciones especiales**

### Cirugía laparoscópica

El número de procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos han ido en aumento en la población de trasplantados, como los linfocitos tras trasplante renal, o la colecistectomía laparoscópica que ha demostrado ser segura, a pesar de que tiene un mayor índice de conversión abierta que en la población general (27% vs 11%) y que ofrece ventajas, por ser más corta la estancia hospitalaria, mantenimiento de la inmunosupresión por vía oral, baja morbilidad y rápida reincorporación a las rutinas preoperatorias.

### Traumatismos

En los pacientes trasplantados se deben aplicar los protocolos de reanimación del traumático (ATLS) igual que en cualquier otra víctima. Existen poca información y series recogidas. Las causas más frecuentes son los accidentes de tráfico y las caídas casuales. En algunas series todos los pacientes presentaron fracturas del esqueleto y ningún órgano trasplantado se perdió. Las complicaciones encontradas son muerte súbita, trombosis venosa profunda, insuficiencia renal, neumonía y sepsis. En general se asume que los pacientes inmunodeprimidos son más susceptibles a lesiones tisulares y óseas por traumatismos menores.

### Embarazo y parto

Se ha visto que es posible el embarazo sin afectar adversamente la supervivencia del injerto trasplantado. Los efectos maternos de la inmunosupresión incluyen nefrotoxicidad y hepatotóxica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sharpe MD. Anaesthesia and the trasplanted patient. *Can J Anaesth* 1996;43:R89-R98.
2. Kostopanagiotou G et al. Anesthetic and perioperative management of adult trasplant recipients in nontrasplant surgery. *Anesth Analg* 1999;89: 613-622
3. Boscoe M. Anesthesia for patients with trasplanted lungs and heart and lungs. *Int Anesthesiol Clin* 1995;33: 21-44
4. Johnston TD, Katz SM. Special considerations in the trasplant patient requiring other surgery. *Surg Clin N Am* 1994;74: 1211-21
5. Cheng DCH. Anesthesia for non-cardiac surgery in heart trasplanted patients. *Can J Anaesth* 1993;40:981-6
6. Shaw IH, Kirk AJ, Conacher ID. Anaesthesia for patients with trasplanted hearts and lungs undergoing non cardiac surgery. *Br.J Anaesth* 1991;67:772-778
7. Mañez R et al. Temporary withdrawal of immunosuppression for life-threatening infectionsafter liver transplantation. *Transplantation* 1994;57:149-164
8. Hammer GB et al. Post-transplant lymphoproliferative disease may present with severe airway obstruction. *Anesthesiology* 1998;89:263-5
9. Bhatia D et al. The incidence, morbidity and mortality of surgical procedures after orthotopic heart trasplantation. *Ann Surg* 1997;225:686-694
10. Testa G. Et al. Guidelines for surgical procedures after liver transplantation. *Ann Surg* 1998;227:590-599
11. Melvin WS et al. Prophylactic Cholecystectomy is not indicated following renal trasplantation. *Am J Surg* 1998;175:317-319
12. Graham SM, et al. The utility of prophylactic laparoscopic cholecystectomy in transplant candidates. *Am J Surg* 1995;169:44-49
13. Hadow GR. Anaesthesia for patients after lung trasplantation. *Can J Anaesth* 1997;44:182-197
14. Singh H, Bossard RF. Perioperative anesthetic considerations for patients undergoing lung transplantation. *Can J Anaesth* 1997;44:284-299
15. Keegan MT, Plevak DJ. The trasplant recipient for nontrasplant surgery. *Anesthesiol Clin North America* 2004;22:827-861
16. Uejima T. Anesthetic management of pediatric patient undergoin solid organ trasplantation. *Anesthesiol Clin North America* 2004;22:809-826
17. Toivonen HJ. Anesthesia for patients with a trasplanted organ. *Acta Anesthesiol Scand* 2000;44:812-833

18. Riley ET. Obstetric management of patients with transplants. *Int Anesthesiol Clin* 1995;33:125-140
19. Black AE. Anesthesia for pediatric patients who have had transplant. *Int Anesthesiol Clin* 1995;33:107-123
20. Garcia-Miguel FJ et al. Anesthesia for laparoscopic cholecystectomy in a heart transplant patient. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1998;45: 115-117
21. Barash PG et al. Anestesia Clínica. McGraw-Hill Interamericana 1999. Tercera edición. Vol II. Capítulo 52. Anestesia para Trasplante de órganos. Firestone LL y Firestone S Pag 1469-1501
22. Navarro Izquierdo A. Donación y trasplante en Cuidados Intensivos. Editorial MCR 1993. Inmunosupresión del paciente trasplantado en la UVI. Mañez R. Pag 49-66