



# CIRUGÍA y CIRUJANOS

Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía  
Fundada en 1933

www.amc.org.mx www.elsevier.es/circir



## INFORMACIÓN GENERAL

### Estado actual del trasplante de intestino en adultos

Eduardo Esteban Montalvo-Javé<sup>a,\*</sup>, Diana Elena Guzmán-Jiménez<sup>a</sup>,  
Isaím Paris Martínez-Sosa<sup>a</sup>, José Antonio Carrasco-Rojas<sup>b</sup>, Jesús Tapia-Jurado<sup>a</sup>  
y Luis Horacio Toledo-Pereyra<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

<sup>b</sup>División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

<sup>c</sup>Western Michigan University School of Medicine, Michigan State University College of Human Medicine, Kalamazoo, Michigan, USA

#### PALABRAS CLAVE

Trasplante;  
Intestino;  
Intestino aislado;  
Hepatointestinal;  
Multivisceral;  
Nutrición parenteral  
total;  
Inmunosupresión

#### Resumen

El trasplante intestinal es un procedimiento quirúrgico propuesto internacionalmente como una alternativa de tratamiento para pacientes con insuficiencia intestinal irreversible secundaria, entre otros, a síndrome de intestino corto, isquemia intestinal, enfermedad de Crohn, vólvulo, trauma, enterocolitis necrosante, pacientes que están destinados a terapia con nutrición parenteral total de por vida y que cursan con alguna complicación grave de esta. Existen varias técnicas quirúrgicas de trasplante intestinal, como el intestinal aislado, el hepatointestinal y el multivisceral. Dentro de las principales complicaciones se encuentran las técnicas quirúrgicas y las no quirúrgicas (lesión por isquemia reperfusión, rechazo agudo, rechazo crónico, enfermedad linfoproliferativa postrasplante, infecciones, enfermedad de injerto contra huésped). La terapia inmunológica juega un papel primordial en la sobrevida del paciente y del injerto. El injerto puede vigilarse inmunológicamente por expresión de marcadores específicos (CD154, calprotectina y polimorfismos de nucleótidos), o puede vigilarse macro y microscópicamente por medio de endoscopia y toma de biopsia de íleon y yeyuno. El trasplante intestinal, en su conjunto, es un campo amplio de investigación médica a nivel mundial que, si bien ha mejorado la vida de muchos pacientes, todavía no se puede considerar como tratamiento definitivo y de primera elección en pacientes con insuficiencia intestinal irreversible.

Todos los derechos reservados © 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\*Autor para correspondencia: Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito interior, Ciudad Universitaria, Avda. Universidad 3000, Deleg. Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México. Teléfono: +52 (55) 5623 2160.  
Correo electrónico: montalvoeduardo@hotmail.com (E.E. Montalvo-Javé).

**KEYWORDS**

Transplant;  
Intestine;  
Isolated intestine;  
Graft;  
Hepatointestinal;  
Multivisceral;  
Total parenteral  
nutrition;  
Immunosuppression

**Intestinal transplant in adult****Abstract**

Intestinal transplant is a surgical procedure internationally proposed as an alternative treatment for patients with irreversible intestinal failure due to: short bowel syndrome, intestinal ischemia, Crohn's disease, volvulus, trauma, necrotizing enterocolitis. Patients who are destined to permanent therapy by total parenteral nutrition and that present with severe complications thereof. There are several surgical techniques of intestinal transplant, such as isolated intestinal transplant, hepato-intestinal and multivisceral trasplant. Among the main complications are technical-surgical and non-surgical (ischemia reperfusion injury, acute rejection, chronic rejection, post-transplant lymphoproliferative disease, infections and graft versus host disease). Immune therapy plays a primary role in the survival of both patient and graft. The graft can be monitored immunologically by expression of specific markers (CD154, calprotectin and nucleotide polymorphisms), or macroscopically and microscopically by endoscopy and biopsy, mainly of ileum and jejunum. Intestinal transplant as a whole, is a broad field of medical research worldwide, which although has improved the lives of many patients, it still cannot be considered as a definitive treatment or of first choice for patients with irreversible intestinal failure.

All Rights Reserved © 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. This is an open access item distributed under the Creative Commons CC License BY-NC-ND 4.0.

**Antecedentes**

El *síndrome de intestino corto* es resultado de una pérdida tanto física como funcional de segmentos de intestino delgado, que ocasiona un cuadro clínico con alteraciones metabólicas debido a la reducción de la superficie absorptiva funcional, y se manifiesta con la incapacidad de retener todos los micro y macronutrientes en una dieta, como son proteínas, electrolitos, carbohidratos, etc.<sup>1,2</sup>.

Un *intestino corto* se define cuando hay una longitud no funcional para permitir una absorción adecuada; por lo tanto, son necesarios suplementos de nutrientes, agua y electrolitos, para mantener el metabolismo del organismo y sus requerimientos<sup>1,2</sup>.

La *insuficiencia intestinal* se define como la reducción significativa en la masa intestinal funcional por debajo del umbral necesario para mantener un balance en el crecimiento, la hidratación, las concentraciones de electrolitos en el paciente, teniendo en cuenta que el síndrome de intestino corto es la causa más frecuente de insuficiencia intestinal y sobre todo en pacientes pediátricos<sup>3</sup>.

El *fallo intestinal* se define cuando es necesaria la instauración de nutrición parenteral para mantener un equilibrio nutricional y el metabolismo del paciente por lo menos 3 meses<sup>4</sup>. La causa es por la pérdida intestinal masiva, ya sea por cirugía, isquemia-necrosis, defectos congénitos, etc.

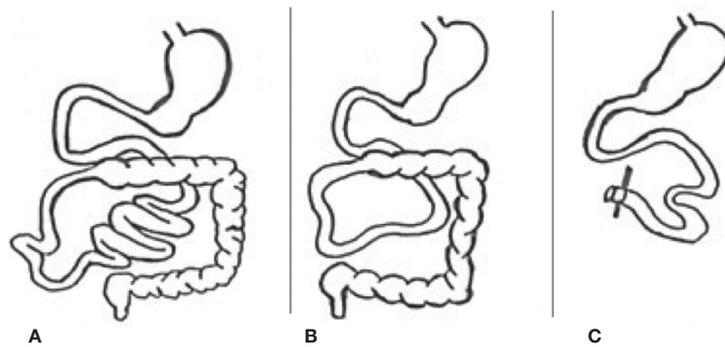
El tratamiento del síndrome de intestino corto está encaminado a mantener los balances hidroelectrolítico y nutricional del paciente, lo que en el caso de las formas más graves implica la administración de nutrición parenteral. Sin embargo, en los últimos años, los avances terapéuticos en síndrome de intestino corto pueden ofrecer a algunos pacientes la posibilidad de no depender de nutrición parenteral o fluidoterapia intravenosa. La identificación de los pacientes que podrían beneficiarse de las nuevas estrategias terapéuticas, como la hormona de crecimiento, el octreótido, los análogos de péptido (*glucagon-like peptide-2* [GLP-2]) o incluso el trasplante intestinal, que dependerá de un correcto diagnóstico y clasificación, se ve complicada por las distintas definiciones de síndrome de intestino corto y fallo intestinal manejadas en la bibliografía médica.

El "fallo intestinal" es el resultado de obstrucción, dismotilidad, resección quirúrgica, defecto congénito o pérdida de absorción asociada a enfermedad, que se caracteriza por la incapacidad para mantener los balances energético-proteico, hidroelectrolítico o de micronutrientes (tabla 1). La gravedad de las características clínicas depende de varios factores, entre ellos el tamaño de la resección, el sitio de la resección, la presencia o ausencia de la válvula ileocecal, el estado funcional de los órganos digestivos restantes y la capacidad de adaptación del remanente intestinal (fig. 1).

El resultado a largo plazo está determinado principalmente por la edad del paciente y las complicaciones de la enfer-

**Tabla 1** Causas de síndrome de intestino corto y falla intestinal en adultos y en niños

Adultos	Niños
Accidentes vasculares	Seudoobstrucción intestinal crónica
Embolia de arteria mesentérica superior	Resección intestinal de tumor
Trombosis de arteria mesentérica superior	Vólvulus
Trombosis venosa de mesentérica superior	Resecciones múltiples por enfermedad de Crohn



**Figura 1** Los 3 tipos más comunes de resección y anastomosis intestinal observados en pacientes con intestino corto. A) Anastomosis ileocolónica. B) Anastomosis yeyunocolónica. C) Yeyunostomía terminal.

edad. Los cambios fisiopatológicos que se producen en el síndrome de intestino corto se refieren principalmente a la pérdida de superficie de absorción intestinal, al tránsito intestinal rápido, la hipersecreción gástrica, la inactivación de las enzimas pancreáticas y la pérdida de sales biliares. La malabsorción de nutrientes resulta en desnutrición y pérdida de peso, diarrea, esteatorrea, deficiencia de vitaminas y desequilibrio electrolítico dependiendo del sector anatómico que se pierde<sup>5-8</sup>.

La adaptación intestinal se utiliza en el ámbito clínico para indicar la recuperación de la función intestinal después de una resección intestinal y empieza 48 h después de la cirugía; este proceso trata de restablecer la absorción intestinal de micro y macronutrientes previa a la resección intestinal y que determina si el fallo intestinal va a ser permanente o transitorio. El tiempo máximo de adaptación intestinal estimado en adultos es de 2 años, pero en niños puede durar hasta más de 3 años.

## Rehabilitación médica

El objetivo general de la rehabilitación médica es que el paciente tenga una vida tan normal como sea posible, con la menor dependencia de la nutrición parenteral. El manejo óptimo debería mejorar la supervivencia del paciente. Rehabilitación intestinal es el proceso de mejora de la absorción intestinal y su función, a través de una dieta modificada, nutrición enteral, soluciones de rehidratación oral, antidiarreicos, antibióticos y antiseoretos y el uso de factores de crecimiento; todo esto para mantener un estado nutricional favorable.

El objetivo terapéutico más importante en el síndrome de intestino corto es mantener el estado nutricional del paciente, sobre todo a través del apoyo de la nutrición parenteral en el postoperatorio inmediato. Esta terapia incluye la administración de sustratos de energía y proteínas, líquidos, electrolitos, minerales, vitaminas y micronutrientes en el paciente. La mayoría de los pacientes requiere de 25 a 30 kcal/kg por día y de 1.0 a 1.5 g de proteína por kg por día<sup>9</sup>.

Las pérdidas de líquidos y electrolitos en el tracto gastrointestinal en el período postoperatorio inmediato pueden ser grandes, por lo que es de vital importancia prestar atención a los requisitos del paciente para la fluidoterapia y evitar su deshidratación<sup>9</sup>.

El apoyo nutricional enteral debería iniciarse tan pronto como sea posible, después de la operación cuando el íleo se haya resuelto. Este paso es de vital importancia para maximizar la adaptación intestinal y la prevención de complicaciones relacionadas con la nutrición parenteral. La longitud remanente intestinal tiene importantes implicaciones pronósticas para el apoyo nutricional. Los pacientes con más de 180 cm de intestino delgado residual, generalmente no requieren nutrición parenteral, los que tienen más de 90 cm de intestino delgado y en particular con cáncer de colon, generalmente requerirán nutrición parenteral por lo menos 1 año, y los que tienen menos de 60 cm de intestino delgado, es probable que requieran nutrición parenteral permanente.

Hay múltiples estudios que valoran la administración en conjunto o separada del GLP tipos 1 y 2 secretado en el intestino distal, ya que estos favorecen la absorción intestinal y el crecimiento de este, mostrando mejoría en el cuadro clínico, como la disminución de la diarrea y el aumento en la absorción, que son considerados como el principal estímulo hormonal para la adaptación intestinal. En ausencia de colon, GLP-2 ha demostrado inducir hiperplasia de las vellosidades a los 4 días de su administración en modelos animales y en pacientes<sup>10,11</sup>. En humanos, el tratamiento con GLP-2 mejora la absorción intestinal de forma modesta (3.5%, fundamentalmente por mejor absorción proteica) y la situación nutricional en pacientes con síndrome de intestino corto con resección de íleon terminal y colon, cuya secreción posprandial de GLP-2 está afectada<sup>10,11</sup>.

## Tratamiento quirúrgico para el síndrome de intestino corto

El abordaje quirúrgico de los pacientes con síndrome de intestino corto depende de varios factores; el *tipo de apoyo nutricional* es el principal factor determinante de la cirugía, porque al menos la mitad de los pacientes con síndrome de intestino corto puede sostenerse solo con nutrición enteral.

La cirugía debe considerarse con mucha cautela y solo si los pacientes muestran empeoramiento de la malabsorción o bien si están en riesgo de requerir nutrición parenteral o tienen otros síntomas relacionados con mala absorción. Casi la mitad de los pacientes que permanecen estables a largo plazo con nutrición parenteral son candidatos a la cirugía, y esta se les realiza con el objetivo del destete del paciente.

En un estudio realizado por Javid et al.<sup>7</sup> se observó que la enteroplastia transversa serial mejoró en el 80% su tolerancia enteral y el 60% alcanzó autonomía enteral, con lo que también mejoraron la necesidad de aporte calórico en la nutrición parenteral.

Los pacientes que desarrollan complicaciones significativas y persistentes, o en aquellos con complicaciones recurrentes que se encuentran en nutrición parenteral, se tienen razones más convincentes para someterse a cirugía y estos son los pacientes que deben considerarse para el trasplante intestinal debido a que muchos pueden morir antes de tiempo.

La nutrición parenteral en pacientes enfermos con fallo intestinal permanente no está exenta de complicaciones, por lo que, en ciertos casos, el trasplante intestinal es la única alternativa terapéutica y el objetivo es la reposición del aparato absorbivo no existente, perdido o deteriorado por enfermedad. Sin embargo, existen diferentes tipos de manejo quirúrgico en pacientes con síndrome de intestino corto; dependiendo de la anatomía intestinal y del estado clínico del paciente se decidirá qué procedimiento se realizará (tabla 2).

## Biomarcadores

La citrulina es un aminoácido producido exclusivamente por los enterocitos. Se estudió su valor como biomarcador de masa enterocitaria funcionante en pacientes con fracaso intestinal por síndrome de intestino corto y su relación con la tolerancia digestiva. Pese a los avances producidos en el trasplante intestinal a lo largo de las últimas décadas, el rechazo agudo sigue siendo la complicación más común y la causa más frecuente de pérdida del injerto. Su diagnóstico suele ser demasiado tardío, ya que las herramientas diagnósticas disponibles hasta el momento son la combinación de la evolución clínica con el estudio endoscópico y la histología de las biopsias, método invasivo y con potenciales complicaciones graves. Se ha propuesto la determinación de citrulina plasmática como prueba de cribado para detectar

precozmente la disfunción del injerto, ya que en esta situación se produce el descenso significativo de su valor. Un valor de citrulina > 19 mmol/l se asocia a una buena tolerancia enteral y es un valor predictor para el destete parenteral. Fitzgibbons et al.<sup>12</sup> demostraron que con valores de citrulina < 12 mmol/l no podían ser detectados, pues presentaban complicaciones metabólicas graves.

## Trasplante intestinal

La investigación, experiencia técnica quirúrgica, clínica e inmunología del trasplante intestinal ha estado presente desde principios del siglo pasado, encabezada por un cirujano de trasplantes en la universidad de Minnesota, Lillehei et al.<sup>13</sup>, quien fuera el primero en el mundo en realizar este procedimiento, en un principio a nivel experimental en animales (perros), para después realizarlo en humanos<sup>13-15</sup>.

El éxito de estos primeros intentos se vio limitado por la inexperiencia quirúrgica, los escasos conocimientos fisiológicos, pero sobre todo por los insuficientes conocimientos inmunológicos. Con el tiempo, estas limitaciones se han reducido; actualmente, el trasplante intestinal se ha convertido en una realidad quirúrgica palpable, gracias al nacimiento de la terapia inmunológica, a la creación de centros de referencia especializados en este campo, a la conformación de equipos multidisciplinarios, al establecimiento de una infraestructura de donación con protocolos de inclusión del donante y del receptor, etc.

## Inicios del trasplante intestinal

La paternidad del trasplante intestinal corresponde, sin lugar a dudas, a Richard Carlton Lillehei<sup>13</sup>, quien por el rigor metodológico de sus trabajos experimentales y la precisión de sus observaciones clínicas construyó modelos que no han sido igualados<sup>13-15</sup>. Realizó grandes investigaciones en el campo de choque, preservación y trasplante de órganos, por ser el pri-

**Tabla 2** Tratamiento quirúrgico en el síndrome de intestino corto

Estado clínico	Anatomía intestinal	Terapia quirúrgica
Solo nutrición enteral	Longitud adecuada con diámetro normal (> 120 cm)	Optimizar función intestinal, reclutar longitud adicional
Sobrecrecimiento bacteriano	Longitud adecuada con intestino dilatado	Tratar la obstrucción intestinal
Tránsito intestinal acelerado, necesidad de nutrición parenteral	Longitud marginal con diámetro normal (60-120 cm)	Reclutar longitud adicional, procedimientos para disminuir el tránsito intestinal
Sobrecrecimiento bacteriano, necesidad de nutrición parenteral	Longitud marginal con intestino dilatado	Alargar el intestino
Necesidad de nutrición parenteral	Longitud corta con diámetro normal (< 60 cm)	Optimizar la función intestinal
Sobrecrecimiento bacteriano, necesidad de nutrición parenteral	Longitud corta con intestino dilatado	Alargar el intestino
Complicaciones para nutrición parenteral	Longitud corta	Trasplante intestinal

mer cirujano en realizar el trasplante pancreático e intestinal en el mundo. Su primer trasplante fue realizado en marzo de 1967, en una mujer de 46 años que había sido sometida a una resección amplia del intestino delgado, tras haber sufrido una trombosis mesentérica extensa; la paciente murió horas después de la cirugía y la autopsia reveló trombosis portal extensa y trombosis de la vena cava<sup>16</sup>. Años después, de acuerdo a Gondolesi et al<sup>17</sup>. Thomas Starzl y su equipo concibieron el primer trasplante multivisceral, y como parte del injerto no solo se incluyó el intestino, sino también hígado, estómago, páncreas, duodeno y colon; desde entonces se recorrió un gran camino hasta obtener los primeros trasplantes exitosos, que en la bibliografía no aparecen hasta los años noventa del pasado siglo, publicados por David Grant et al. en Canadá, y el primer trasplante combinado de intestino delgado e hígado lo realizó con éxito el grupo de O. Goulet, en París. Si bien en los primeros trasplantes se había utilizado ciclosporina como principal fármaco inmunosupresor, la razón de que este tipo de trasplante fuera posible se debe al desarrollo de otros inmunosupresores eficaces, como el hallazgo del FK 506-tacrolimus<sup>17</sup>.

## Indicaciones para trasplante intestinal

Son potenciales candidatos a trasplante de intestino todos los pacientes con insuficiencia intestinal irreversible, que se define como la situación en la que el intestino pierde la capacidad para mantener la energía proteínica, líquidos, electrolitos o el balance de micronutrientes, a pesar de la administración máxima de la dieta normal, que resulta insuficiente para mantener el metabolismo corporal<sup>18</sup>. En la mayoría de pacientes, la insuficiencia intestinal es secundaria a la presencia de intestino corto, que de acuerdo a los datos publicados en el reporte del registro internacional de trasplante intestinal en la ciudad de Washington en septiembre de 2011, las principales causas del trasplante de intestino son, en orden de frecuencia: el 65% por síndrome de intestino corto secundario (por isquemia, enfermedad de Crohn, vólvulo, trauma y por enterocolitis necrosante), el 15% por trastornos de motilidad, el 10% por retrasplante, el 8% por tumores y el 2% por defectos de la mucosa que no pueden ser mantenidos con nutrición parenteral total por complicaciones graves de esta.

Existen recomendaciones por parte de la Asociación Americana de Gastroenterología, en las que se definió “fallo de la nutrición parenteral total” al desarrollo de una o más de las siguientes complicaciones<sup>19</sup>:

- **Fallo hepático secundario a nutrición parenteral total.** Bilirrubina sérica y/o enzimas hepáticas elevadas, hepatosplenomegalia, trombocitopenia, hipertensión portal, coagulopatía, fibrosis hepática o cirrosis<sup>19</sup>. La incidencia de daño hepático por nutrición parenteral total es mayor, en caso de síndrome de intestino corto, entre la población infantil que entre la población adulta, y actualmente es la primera causa de muerte. En niños, la colestasis, la fibrogenesis y, finalmente, la cirrosis biliar son complicaciones típicas. En adultos, en cambio, el hallazgo típico inicial es la esteatosis.
- **Pérdida de al menos 2 de los grandes vasos venosos centrales.** Subclavia, yugular o venas femorales. Puede pro-

ducirse por trombosis o por sepsis de repetición en adultos.

- **Sepsis recurrentes frecuentes.** Relacionadas con las vías centrales: 2 episodios de sepsis sistémica relacionada a infección del catéter por año, un episodio de fungemia relacionado con la vía, shock séptico o síndrome de distrés respiratorio del adulto.
- **Requerimientos nutricionales de por vida.** Entendiendo por tal a partir del segundo año de inicio de la nutrición parenteral total.
- **Mala calidad de vida secundaria al fallo intestinal.** Las hospitalizaciones frecuentes por complicaciones sépticas, metabólicas o quirúrgicas, deshidrataciones graves, etc. producen una mala calidad de vida y estos pacientes deben ser considerados para trasplante de intestino, aun en ausencia de complicaciones derivadas de la nutrición parenteral total.
- **Trombosis del eje mesentérico-portal.** La causa más frecuente de trombosis venosa son los estados de hipercoagulabilidad y los traumatismos. Pacientes con trombosis del eje mesentérico-portal por déficit de proteínas S y C deberían ser referidos a un centro de trasplante intestinal para evaluar el trasplante hepatointestinal.

## Contraindicaciones

- **Absolutas.** Antecedentes de cáncer no curado, infección por VIH, insuficiencia cardíaca o pulmonar grave, sepsis no controlada, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades autoinmunes sistémicas e insuficiencia inmunológica grave.
- **Relativas.** Ser mayor de 60 años, bajo estado nutricional y número de laparotomías previas.

## Principales técnicas quirúrgicas de trasplante intestinal y sus indicaciones

### Trasplante de intestino aislado

#### Indicaciones

Pacientes con insuficiencia intestinal crónica irreversible, no asociada a insuficiencia terminal de otros órganos intraabdominales, con necesidad permanente de nutrición parenteral total a largo plazo y con una incidencia elevada de complicaciones recidivantes inducidas por la nutrición parenteral total<sup>20</sup>. Es el tipo de trasplante más frecuente en adultos, con un 55% según el Intestinal Transplant Registry (ITR)<sup>21</sup>.

#### Órganos que incluye

La totalidad del intestino delgado, con o sin colon, o parte de este<sup>22,23</sup>.

#### Técnica quirúrgica

Se extrae el intestino desde el ángulo de Treitz hasta el íleon terminal, junto con la arteria mesentérica superior y la vena mesentérica superior hasta la vena porta. La arterialización del injerto se puede hacer desde la arteria mesentérica superior del receptor o la aorta infrarrenal, si la anterior está retraída o es de pequeño calibre, como ocurre en la mayoría de casos con síndrome de intestino corto. En este caso es habi-

tual tener que usar injertos arteriales del donante interpuestos. El drenaje venoso es hacia la vena mesentérica superior, o a la cava inferior, alternativa para casos en los que la primera no es accesible, o cuando existe fibrosis hepática que pudiera comprometer el retorno venoso del injerto. En caso de estar la vena cava inferior trombosada por debajo de las venas renales, como alternativa se puede utilizar la vena renal izquierda o la vena mesentérica inferior<sup>22,23</sup>.

Finalmente, se realiza la reconstrucción distal mediante una anastomosis lateroterminal ileocólica, aproximadamente a 20 cm proximal al extremo del íleon, el cual se exterioriza mediante una ileostomía terminal necesaria para el monitoreo del injerto con ileoscopias y biopsias de protocolo.

## Trasplante hepatointestinal

### Indicaciones

Es la coexistencia de insuficiencia intestinal y hepática, por lo general secundaria a enfermedad hepática irreversible inducida por la nutrición parenteral total a largo plazo, como colestasis grave, hipertensión portal significativa e irreversible lesión hepatocelular y trombosis venosa portomesentérica.

### Órganos que incluye

También llamado en “bloque”, ya que además del hígado e intestino, el injerto incluye el complejo pancreatoduodenal.

### Técnica quirúrgica

El implante se iniciará por la anastomosis entre la vena cava suprahepática del injerto y el muñón de las 3 venas suprahepáticas del receptor. Después se realiza la anastomosis entre el conducto aórtico del bloque hepatointestinal y la aorta supracelíaca o infrarrenal del receptor (que se habrá dejado disecada tras la extracción del hígado nativo). En este momento, el injerto es reperfundido y purgado con sangre a través de la vena cava infrahepática del injerto, tras lo cual será suturada con un aparato de autosutura mecánica. Tras la reperfusión se realiza la colecistectomía. En la reconstrucción del tránsito intestinal se utilizan la anastomosis laterolateral (de preferencia terminoterminal) entre el duodeno o yeyuno proximal del injerto al duodeno o yeyuno del receptor y la anastomosis lateroterminal, entre el íleon terminal del injerto y el colon del receptor. Finalmente, se realiza la reconstrucción distal mediante una anastomosis lateroterminal ileocólica, aproximadamente a 20 cm proximal al extremo del íleon, el cual se exterioriza mediante una ileostomía terminal necesaria para el monitoreo del injerto y biopsias de protocolo.

## Trasplante multivisceral

### Indicaciones

En casos de enfermedad extensa intraabdominal, incluyendo tumores localmente agresivos, pero sin evidencia de enfermedad metastásica (como tumores desmoides), una amplia trombosis portomesentérica/trombosis venosa esplénica, isquemia extensa arterial o síndromes de alteración de la motilidad intestinal y gástrica<sup>24</sup>.

### Órganos que incluye

Incluye estómago-duodeno-páncreas-yeyuno-íleon e hígado en bloque.

### Técnica quirúrgica

La diferencia con el trasplante combinado radica en que durante la exenteración abdominal se remueve también el estómago, el duodeno-páncreas y el bazo, por lo que no se debe realizar el *shunt* porto-cava para asegurar el drenaje venoso. El implante se realiza en bloque realizando una anastomosis venosa suprahepática-cava, implantándose un conducto arterial de la aorta del donante a la aorta infrarrenal del receptor. La continuidad intestinal se restablece proximalmente mediante la realización de una anastomosis esofagogástrica, debiendo realizarse piloromiotomía y piloroplastia, además de la colocación del tubo de gastroyeyunostomía a niveles proximal y distal, de igual forma que en los procedimientos anteriores se realiza una anastomosis ileocolónica con ileostomía en chimenea; en la actualidad se tiende a dejar el bazo como parte de este procedimiento y no es poco frecuente la necesidad de incluir un injerto renal, el cual se deja en continuidad con la vena cava inferior.

## Principales complicaciones del trasplante intestinal

Las complicaciones del trasplante intestinal se pueden clasificar como:

- *Quirúrgicas*. Trombosis arterial o venosa, fallo de sutura y hemorragia intestinal.
- *No quirúrgicas*. Lesión por isquemia-reperfusión, rechazo celular agudo, infecciones, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad proliferativa y problemas nutricionales.

### Lesión por isquemia-reperfusión

La interrupción del flujo sanguíneo de un órgano, con su posterior falta de oxígeno y nutrientes, es un fenómeno intrínseco durante diversos procedimientos quirúrgicos como el trasplante intestinal. Una vez que el flujo de sangre y el suministro de oxígeno se restablecen, la reperfusión aumenta el daño causado por el período de isquemia, lo que agrava el daño causado a nivel celular; este fenómeno es conocido como lesión por isquemia-reperfusión<sup>25</sup>.

Los efectos perjudiciales de la modificación del catabolismo de ATP aumentan por la producción de varias sustancias, incluyendo especies reactivas de oxígeno, citocinas, moléculas de adhesión y agentes vasoactivos (endotelina y tromboxano A2). Estas alteraciones se acompañan de disminución de las sustancias citoprotectoras incluyendo óxido nítrico y prostaciclina, entre otros.

Aunque el tejido intestinal es muy sensible a la isquemia tiene una gran capacidad de regeneración epitelial. Durante la isquemia fría puede producirse una separación de la superficie epitelial de la lámina propia, que está edematosa y frecuentemente sin infiltrado inflamatorio. En la revascularización hay cambios regenerativos del epitelio de las criptas con mitosis evidentes, congestión capilar, reducción en el tamaño de las vellosidades y grados variables de infiltrado inflamatorio. Estos cambios histológicos pueden perdurar durante 1 semana después del trasplante.

En 2010, una revisión, en la que destaca como factor clave la composición de la solución utilizada y el manejo

para la preservación específicamente de intestino delgado, destaca las siguientes características: baja viscosidad para facilitar el lavado sanguíneo, presencia de aminoácidos para mejorar la viabilidad e impermeabilidad, coloides para evitar el edema, mantenimiento de la homeostasis del pH. Todavía no se ha alcanzado con firmeza la composición más eficaz de la solución luminal, así como de la técnica clínica. Por lo tanto, la solución de preservación luminal, así como su técnica, necesitan más investigación en modelos de trasplante para satisfacer, en definitiva, las demandas fisiológicas del injerto durante la conservación<sup>26</sup>.

### Rechazo agudo

La incidencia de rechazo es superior al 50% y suele aparecer a partir de la primera semana, con un riesgo máximo durante los primeros meses. Clínicamente puede ser totalmente silente si se realiza un diagnóstico precoz; lo habitual es presentar síntomas como distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea o fiebre. En casos de rechazo grave puede existir un íleo paralítico, hemorragia por descamación de la mucosa y sepsis por translocación bacteriana.

### Rechazo crónico

Tiene una incidencia del 8-15%. Los factores de riesgo para su presentación son: a) el trasplante de intestino aislado respecto al trasplante combinado; b) la presencia de rechazo agudo durante el primer mes; c) ser receptor añoso, y d) ser de raza no caucásica.

Los síntomas clínicos son inespecíficos, producen un cuadro de malabsorción crónico y el diagnóstico de sospecha se realiza por arteriografía mesentérica, biopsia endoscópica y alteración del test de la d-xylosa.

### Infecciones

Son las causas más frecuentes de pérdida del injerto y de muerte del paciente. Múltiples factores pueden contribuir a la translocación bacteriana: shock hemorrágico, obstrucción intestinal, alta inmunosupresión, nutrición parenteral total, tratamiento antibiótico, cirugía por sí misma, isquemia del injerto, lesión de isquemia-reperfusión, falta de continuidad en el sistema linfático, problemas de drenaje venoso y, lo más habitual, rechazo.

La infección por citomegalovirus es una de las infecciones más frecuentes, también por virus de Epstein-Barr<sup>27</sup>.

### Enfermedad de injerto contra huésped

Probablemente sea el trasplante de órgano sólido con una mayor incidencia de enfermedad de injerto contra huésped (5-14%) de los receptores. La alta inmunosupresión que reciben los hace muy vulnerables al ataque inmunológico de las células linfoides maduras transmitidas por el injerto, dando lugar a la enfermedad de injerto contra huésped<sup>27</sup>.

La clínica consiste en diarrea, fiebre, dermatitis, aparición de adenopatías, disfunción hepática con hepatoesplenomegalia (en casos de trasplante intestinal aislado), aplasia medular, etc.

### Enfermedad linfoproliferativa

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante siempre ha sido una complicación grave en el trasplante intestinal<sup>28</sup>, que con frecuencia ocurre aproximadamente a los 25 meses postrasplante, pero formas precursoras pueden producirse mucho antes de la enfermedad linfoproliferativa<sup>28</sup>.

### Estadísticas internacionales sobre la actividad de trasplante intestinal

En el año 1985 se constituyó el Intestinal Transplant Registry (ITR), que tiene como misión proporcionar a la comunidad internacional datos sobre los resultados de trasplante intestinal con el fin de apoyar sus esfuerzos y mejorar sus resultados, así como en la elaboración de políticas<sup>29</sup>.

De acuerdo con los datos presentados en Bruselas en el IX Simposio Internacional de Trasplante Intestinal en junio de 2005, se estima que se habían realizado a nivel mundial un total de 1,292 trasplantes de intestino en 1,210 pacientes. En la mayoría de los casos se trataba de trasplante intestinal aislado, pero también existen trasplantes combinados de intestino e hígado y multivisceral. En el encuentro realizado en Santa Mónica, California, Estados Unidos, se anunció que hasta julio de 2007 se habían registrado 69 centros y 28 de ellos (40.6%) reportaron actividad durante el período 2005-2007. El número total de trasplantes reportados desde el comienzo del registro es de 1,720 en 1,608 pacientes (746 trasplantes de intestino aislado, 594 trasplantes combinados de intestino e hígado, 380 trasplantes multiviscerales); en el período 2005-2007 se han realizado en el mundo 389, de los cuales 301 estaban vivos al final del reporte, lo que evidencia la mejoría en la sobrevida tanto del paciente como del injerto.

En 2009, el ITR reportó un total de 2,188 trasplantes intestinales realizados en 73 centros registrados en el mundo. En septiembre de 2011, durante la sesión de clausura del XII Simposio Internacional de Trasplante Intestinal, David Grant presentó el informe del último registro, en el cual informó que en la actualidad el mundo dispone de 79 centros registrados, de los cuales solo 35 se encuentran activos en la realización de trasplante intestinal. Se han realizado en total 2,611 trasplantes: el 44% aislado, el 2% combinado de hígado-intestino y el 24% multivisceral. La supervivencia del injerto ha mejorado al analizar el período 2006-2011 (el 60% a los 3 años). La supervivencia del paciente a 10 años con injertos intestinales aislados e injertos combinados hígado-intestino fue del 46 y el 42%, respectivamente. La supervivencia del injerto para el mismo período fue del 29 y el 39%, respectivamente. Estos resultados son comparables con la supervivencia de pacientes con trasplante de pulmón y corazón, o la supervivencia del injerto de páncreas. Durante las últimas 2 décadas, los centros de trasplantes están centrados en la mejora a corto plazo de la supervivencia del paciente, en ser capaces de aumentarla más del 20%<sup>29</sup>.

En México existe un centro de trasplante registrado ante la Intestinal Transplant Association (ITA) en Torreón Coahuila; sin embargo, este centro se encuentra inactivo.

En el año 2011 periódicos de circulación nacional, así como el Centro Médico de Especialidades Puerta de Hierro en Guadalajara, Jalisco, dieron a conocer el trasplante in-

testinal de donador vivo relacionado a un joven de 20 años de edad con resección total de yeyuno e íleon, realizado por el Dr. Federico Mendoza Sánchez, primer trasplante intestinal exitoso en nuestro país.

Actualmente, el Centro Nacional de Trasplantes (CENTRA) no cuenta con estadísticas o registro alguno de trasplante intestinal, así como lista de espera de este.

## Generalidades del tratamiento inmunosupresor

Actualmente, la terapia de inmunosupresión es individualizada según las características del paciente, así como el seguimiento de rechazo o de infección.

Resultados obtenidos a través del ITR han mostrado la utilidad de la terapia de inducción, es decir, la administración de anticuerpos antilinfocíticos mono o policlonales en un período corto, durante el procedimiento y en el postrasplante inmediato. Esta terapia agresiva inicial busca reducir la respuesta inmune del huésped al injerto, induciendo el efecto de condicionamiento en el receptor, deplecionando la carga linfocitaria de este, además de brindar una ventana terapéutica para la introducción progresiva de inhibidores de calcineurina (tacrolimus)<sup>30</sup>.

A lo largo del tiempo, todos los anticuerpos monoclonales disponibles han sido utilizados por distintos programas; sin embargo, los últimos reportes del registro mencionado enuncian que el uso de inducción con anticuerpos antiinterleucina 2, antitímocíticos o antilinfocíticos mejoró la sobrevida del injerto y del paciente. La terapia de mantenimiento recomendada desde la década de los noventa del siglo pasado es con tacrolimus, fármaco que en 1996 permitió mejorar la sobrevida al año para el trasplante intestinal aislado del 17 al 65% comparado con receptores tratados con ciclosporina. La introducción de la terapia de inducción ha permitido discontinuar el uso de tacrolimus intravenoso (altamente nefrotóxico), para iniciarlo en forma enteral desde el postrasplante inmediato. Los valores buscados durante el primer mes postrasplante son de 15-20 ng/ml, para luego ir reduciéndolos hasta valores de aproximadamente 5 ng/ml al final del primer año. Si bien este fármaco ha brindado grandes beneficios, sus efectos adversos deben ser también cuidadosamente monitoreados, siendo la disfunción renal progresiva una causa de morbilidad creciente y mayor que en otros órganos sólidos trasplantados<sup>30</sup>.

Los corticoides se siguen utilizando como parte de la terapia de mantenimiento. Recientemente han comenzado a surgir reportes donde los discontinúan en forma temprana o alejada postrasplante, pero se necesita un mayor seguimiento para demostrar la utilidad de la discontinuación. El sirolimus es otro fármaco que se ha utilizado como mantenimiento junto al tacrolimus, y mostró un efecto favorable, lo que llevó a expandir su uso a varios centros, al permitir alcanzar sobrevidas en trasplante de intestino aislado del 92% al final del primer año. Se ha recomendado administrarlo a partir del sexto día postrasplante, debido al efecto observado en el retardo de la cicatrización y durante un tiempo variable en el primer año, ya que la tasa de discontinuación debida a efectos adversos (neutropenia, infecciones virales y síndrome linfoproliferativo postrasplante) es del 60%<sup>30-32</sup>.

Es importante mencionar que el tratamiento de los episodios de rechazo debe ser agresivo, ya que la evolución de rechazo leve a grave puede ser muy rápida si no es bien monitorizada. El desarrollo de rechazo grave es causa no solo de pérdida del injerto, sino de mortalidad para el receptor, y su manejo requiere de experiencia, ya que la pérdida de la barrera mucosa lleva a desarrollar translocación bacteriana y sepsis, que solo mejorará en la medida que se recupere la barrera mucosa, para lo cual se necesita terapia inmunosupresora agresiva y cobertura antibiótica adecuada durante el tratamiento de este. Los rechazos moderados resistentes a esteroides y los graves requieren tratamiento de 7 a 14 días con anticuerpos antilinfocíticos. En casos de rechazo refractario se ha propuesto la incorporación de sirolimus y existen algunas publicaciones a favor de utilizar infliximab, anticuerpo monoclonal antifactor de necrosis tumoral- $\alpha$ . De acuerdo con el grupo de Pittsburgh, el 8% de los pacientes sufrirá rechazo crónico, el cual se manifiesta generalmente con desarrollo progresivo de II paralelo a atrofia vellositaria en las biopsias y es motivo de pérdida alejada del injerto, sobre todo en pacientes con trasplante de intestino aislado<sup>32</sup>.

## Vigilancia de la sobrevida del injerto

### Inmunología

Pruebas de investigación demuestran la utilidad clínica en los receptores de trasplante intestinal al incluir los siguientes marcadores:

- En primer lugar, la citometría de flujo para medir la respuesta de leucocitos mixtos, que detectan al donante con proliferación inducida por receptores de células T citotóxicas, por dilución de colorante carboxifluoresceína éster-succinimidil, o por la expresión de CD154 en células receptoras de memoria T citotóxicas. Entre estas pruebas, CD154 +, células T citotóxicas de memoria logran la máxima sensibilidad y especificidad conocida, por lo menos del 90%, para la detección de rechazo celular agudo.
- En segundo lugar, la calprotectina fecal elevada, un marcador de detección precoz de la inflamación intestinal, lo que puede indicar la necesidad de una biopsia, especialmente después del cierre del estoma de ileostomía.
- En tercer lugar, los polimorfismos de nucleótido asociados con enfermedades inflamatorias del intestino; por ejemplo, la proteína de unión de nucleótidos de oligomerización, macrófagos estimulados tipo 1. Estos polimorfismos de un solo nucleótido se pueden utilizar, como demuestran varios estudios, para seleccionar a un receptor propenso a rechazo al trasplante intestinal, para así poder manejarlo con inmunosupresión más potente.

### Biopsia

Se considera que la vigilancia del injerto intestinal es única, ya que se pueden visualizar signos de rechazo celular agudo a través de estudios endoscópicos.

En la actualidad existen criterios endoscópicos definidos para detectar rechazo del injerto, así como protocolo de vigilancia endoscópico de este.

Los principales sitios para biopsiar son todo el íleon o el yeyuno. Las características macroscópicas que hacen sospechar el rechazo son la alteración de: a) altura de las vellosidades; b) motilidad de la mucosa; c) extremidad de las vellosidades; d) eritema "background"; e) hemorragia de las vellosidades; f) friabilidad del tejido.

La primera biopsia debería realizarse posperifusión en el momento del trasplante, después a 3-5 días postrasplante; posteriormente, semanalmente durante 1 mes, cada 2 semanas los siguientes 2 meses y mensualmente durante los próximos 6-12 meses, hasta que cierre el estoma.

## Trasplante intestinal: experiencia internacional a través del tiempo

Benedetti et al.<sup>33</sup> presentaron la experiencia de un centro en Chicago, desde abril de 1998 hasta octubre de 2004, en donde se realizaron 12 trasplantes de donador vivo a 11 pacientes (7 varones y 4 mujeres, con una edad promedio de 26 años). En adultos, el injerto fue de 200 cm de longitud de intestino con apoyo de terapia inmunológica. En general, la supervivencia del paciente a 3 años fue del 82%, con una supervivencia del injerto del 75%. En los últimos 8 pacientes trasplantados después de enero de 2000, la supervivencia del paciente y del injerto a 1 año fue del 100 y el 88%, respectivamente. La estancia media hospitalaria fue de 36 días (rango, 13-290 días).

Meneu et al.<sup>16</sup> dieron a conocer la primera serie de trasplante intestinal en receptores adultos en Madrid en el año 2006. Presentaron su experiencia en la evaluación de 20 potenciales candidatos a trasplante intestinal entre junio de 2004 y octubre de 2005. Se realizaron 5 trasplantes en 4 pacientes (2 retrasplantes, 2 tumores desmoides y 1 síndrome de intestino corto tras exéresis por isquemia mesentérica). Al final del estudio y tras un seguimiento medio de 180 días (rango, 90-190 días), todos los receptores sobrevivieron, al igual que el 75% de los injertos.

Mazariegos et al.<sup>34</sup> publicaron en 2010 una serie de trasplante intestinal en Estados Unidos entre 1999 y 2008, destacando 700 pacientes postrasplantados, con una supervivencia del paciente y del injerto a 1 año del 89 y el 79% para trasplante de intestino aislado, y del 72 y el 69% en el trasplante hepatointestinal, respectivamente; a 10 años desciende la supervivencia del paciente y del injerto al 46 y al 29% para trasplante aislado de intestino, y al 42% y al 39% para trasplante hepatointestinal, respectivamente<sup>34</sup>.

La experiencia actual del trasplante intestinal en Japón fue reportada por Ueno et al.<sup>35</sup> que entre 1996 y 2011 realizaron 17 trasplantes intestinales, 11 de ellos a partir de donantes vivos. La supervivencia global reportada a los 5 años fue del 69% para los pacientes y del 60% para los injertos. La falta de cobertura de salud nacional y el límite en el número de donantes cadavéricos fueron los 2 principales motivos para el inicio de la experiencia de donante vivo en Japón<sup>35</sup>.

## Conclusión

El trasplante intestinal hoy en día sigue siendo un reto para la comunidad médica científica, pero pensamos que se ha

avanzado año con año en la investigación clínica, quirúrgica, inmunológica, etc. Está claro que el campo de investigación es amplio, que el interés por resolver los problemas que actualmente existen está presente y que, sin duda alguna, el momento en que el trasplante intestinal sea el tratamiento de elección para la insuficiencia intestinal está cada vez más cerca.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Rodríguez A, Cánovas G. Síndrome de intestino corto en adultos. Tratamiento nutricional. *Endocrinol Nutr.* 2004;51(4):163-72.
- Ballesteros P, Vidal A. Síndrome de intestino corto: definición, causas, adaptación intestinal y sobrecrecimiento bacteriano. *Nutr Hosp.* 2007;22(Supl 2):74-85.
- Martínez M, Fabeiro M, Dalieri M, Barcellandi P, Prozzi M, Hernández J, et al. Evolución y sobrevida de pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto (SIC). *Nutr Hosp.* 2011;26(1):239-42.
- Sachin A, Cleo P, Hari I, Akhil M. Short bowel syndrome in the NICU. *Clin Perinatol.* 2013;40:53-68.
- Sukhotnik I, Siplovich L, Shiloni E, Mor-Vaknin N, Harmon C, Coran A. Intestinal adaptation in short-bowel syndrome in infants and children: a collective review. *Pediatr Surg Int.* 2002;18(4):258-63.
- Thompson J, Weseman R, Rochling F, Mercer D. Current management of the short bowel syndrome. *Surg Clin N Am.* 2011;91(3):493-510.
- Javid P, Sanchez S, Horslen S, Healey P. Intestinal lengthening and nutritional outcomes in children with short bowel syndrome. *Am J Surg.* 2013;205(5):576-80.
- López R, Morenob A, Ramos B, Martínez-Ojinaga N, Hernanz M, Bozanoa B, et al. Valor de la citrulina plasmática como biomarcador de función intestinal en el síndrome de intestino corto y en el trasplante intestinal. *An Pediatr Barcelona.* 2013;79(4):218-23.
- De Cos A, Gómez C, Vázquez C, López S, Vicente E; Grupo NAD-YA-SENPE. Trasplante intestinal en el paciente con nutrición parenteral domiciliaria. *Nutr Hosp.* 2003;18(6):325-30.
- Naimi R, Madsen K, Askov-Hansen C, Brant C, Hartmann B, Holst J, et al. A dose-equivalent comparison of the effects of continuous subcutaneous glucagon-like peptide 2 (GLP-2) infusions versus meal related GLP-2 injections in the treatment of short bowel syndrome (SBS) patients. *Regulatory Peptides.* 2013;184:47-53.
- Madsen K, Askov-Hansen C, Naimi R. Acute effects of continuous infusions of glucagon-like peptide (GLP)-1, GLP-2 and the combination (GLP-1 + GLP-2) on intestinal absorption in short bowel syndrome (SBS) patients. A placebo-controlled study. *Regulatory Peptides.* 2013;184:30-9.
- Fitzgibbons S, Ching YA, Valim C, Zhoua J, Iglesias J, Duggan C, et al. Relationship between serum citrulline levels and progression to parenteral nutrition independence in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 2009;44(5):928-32.
- Lillehei RC, Goott B, Miller FA. The psychological 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.* 1959;150(4):543-560.
- Toledo-Pereyra LH, Sutherland DE. Richard Carlton Lillehei transplant and shock surgical pioneer. *J Invest Surg.* 2011;24(2):49-52.

15. Watson Leard. Current status of intestinal transplantation. *Gut*. 1989;30(12):1771-82.
16. Meneu Díaz JC, Moreno González JI, García García JI, Moreno A, Montejo JC, Colina F, et al. Primera serie nacional de trasplante de intestino en receptores adultos. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98(10):723-39.
17. Gondolesi GE, Rumbo C, Fernández A, Mauriño E, Ruf A. Trasplante intestinal. Revisión y descripción de su evolución en Latinoamérica. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2009;39(1):63-80.
18. Vianna RM, Magnus RS. Present prospects and future perspectives of intestinal and multivisceral transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(3):281-6.
19. American Gastroenterological Association medical position statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 2003;124(4):1105-10.
20. Argibya P, Ceballos M. Trasplante de intestino delgado. *Cirugía Digestiva*. 2009;259(2):1-13.
21. López M, Hernández M. Indicaciones, técnicas y resultados del trasplante de intestino delgado. *Nutr Hosp*. 2007;22(2):113-23.
22. Tzakis A, Kato T, Levi D, Defaria W, Selvaggi G, Weppler D, et al. 100 multivisceral transplants at a single center. *Ann Surg*. 2005;242(4):480-90.
23. Matsumoto C, Fishbein T. Modified multivisceral transplantation with splenopancreatic preservation. *Transplantation*. 2007;83(2):234-6.
24. Garg M, Jones R, Vaughan R, Testro A. Intestinal transplantation: Current status and future directions. *J Gastroent Hepatology*. 2011;26(8):1221-8.
25. Montalvo-Javé E, Tattersfield T, Ortega J. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*. 2008;147(1):153-9.
26. Roskott A, Nieuwenhuijs V, Dijkstra G, Koudstaal L, Leuvenink H, Ploeg R. Small bowel preservation for intestinal transplantation: a review. *Transpl Int*. 2011;24:107-31.
27. Ruiz P, Kato T, Tzalkis A. Current status of transplantation of small intestine. *Transplantation*. 2007;83(1):1-6.
28. Abu-Elmagd K, Zak M, Stamos J, Bond G, Jain A, Youk A, et al. De novo malignancies after intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation*. 2004;77(11):1719.
29. Golodesi G, Gondolesi G, Almau H. Intestinal transplantation outcomes. *Mt Sinai J Med*. 2012;79(2):246-55.
30. Ojo A. Renal disease in recipients of nonrenal solid organ transplantation. *Semin Nephrol*. 2007;27(4):498-507.
31. Fryer J. Intestinal transplantation: current status. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36(1):145-59.
32. Fishbein T, Florman S, Gondolesi G, Schiano T, LeLeiko N, Tschernia A, et al. Intestinal transplantation before and after the introduction of sirolimus. *Transplantation*. 2002;73(10):1538-42.
33. Benedetti E, Holterman M, Asolati M, Di Domenico S, Oberholzer J, Sankary H, et al. Living Related Segmental Bowel Transplantation: From Experimental to Standardized Procedure. *Ann Surg*. 2006;244(5):694-9.
34. Mazariegos G, Steffick D, Horslen S, Farmer D, Fryer J, Grant D, et al. Intestine transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant*. 2010;10(Part 2):1020-34.
35. Ueno T, Wada M, Hoshino K, Yonekawa Y, Fukuzawa M. Current status of intestinal transplantation in Japan. *Transplant Proc*. 2011;43(6):2405-7.