

J.M. Micó Llorens¹
J. Gargallo Albiol²
C. Baliellas Comellas³
L. Berini Aytés⁴
C. Gay Escoda⁵

Cirugía bucal en el paciente con un órgano trasplantado

1 Odontólogo. Alumno del Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona.
2 Profesor Asociado de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Profesor del Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona.
3 Médico Adjunto del Servicio de Aparato Digestivo-Unidad de Trasplante Hepático. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge.

4 Profesor Titular de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Subdirector del Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona.
5 Catedrático de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Director del Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona. Cirujano Maxilofacial del Centro Médico Teknon. Barcelona.

Correspondencia:

Cosme Gay Escoda
C/ Ganduxer 140, 4º
08022 Barcelona.

RESUMEN

El número de individuos con un órgano trasplantado está aumentando de forma considerable en los últimos años. Este tipo de pacientes tiene una serie de peculiaridades que hace que nuestra conducta en la consulta dental se modifique, especialmente si vamos a realizar en ellos un tratamiento quirúrgico. Debemos tener en cuenta el tipo y número de fármacos inmunosupresores que está tomando, el tiempo que hace que se le realizó el trasplante y cuál es su estado de salud actual. La profilaxis antibiótica será imprescindible en la mayoría de casos y extremaremos al máximo las medidas quirúrgicas para evitar un daño tisular innecesario. Por último, hemos de conocer los fármacos que están contraindicados (como la eritromicina y los aminoglucósidos), y los que podremos prescribir después de la cirugía bucal (por ejemplo, la amoxicilina, la clindamicina, la codeína y el ibuprofeno). Todos estos datos deberán consultarse con el médico especialista que haya hecho el trasplante o controle al paciente, recomendándonos

éste cuáles son las precauciones que hemos de seguir para cada caso.

PALABRAS CLAVE

Trasplante de órganos; Cirugía bucal; Fármacos inmunosupresores.

ABSTRACT

Transplant recipients represent a large and growing population in the last years. These patients have a type of disease that forces us to modify our guidelines of oral care planning, specially for surgical treatment. It is important to keep in mind the number and type of immunosuppressing drugs taken, the time since transplant surgery and what their health status is. Antibiotic prophylaxis will be necessary in most cases and we will carry out the surgical measures to avoid unnecessary tissue damage. Finally, we have to know the drugs that are not indicated (for instance erithromicin and aminoglucosids), and those that we may prescribe

40 *after the buccal surgery (for example amoxicilin, clindamicin, codein and ibuprofen). All these data will have to be consulted with the surgeon who has made the transplant or the physician who controles the patient. They will advise us which are the precautions that there are to follow for each patient.*

KEY WORDS

Organ transplantation; Oral surgery; Immunosuppressive agents.

1. INTRODUCCIÓN

Hasta llegar a la realidad actual del trasplante, ha habido que recorrer un largo camino que comenzó con los primeros experimentos en animales a comienzos del siglo XX, continuó después de la Segunda Guerra Mundial con los primeros trasplantes en humanos, para llegar a la situación actual gracias al desarrollo de nuevos inmunosupresores, especialmente de la ciclosporina.

En los últimos años el trasplante de órganos en España ha mejorado de manera evidente, aumentando la supervivencia del injerto y del receptor. El perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, los avances en inmunosupresión y un mejor manejo de las infecciones y del paciente en general han sido factores fundamentales para lograr estos resultados⁽¹⁾. Durante 1998 hubo en nuestro país 1.250 donantes de órganos, lo que significa un incremento del 8% respecto al año anterior. España, con una tasa de 31,5 donantes por millón de habitantes, es el país del mundo con un mayor índice de donación de órganos⁽²⁾. Las figuras 1 y 2 muestran respectivamente el número absoluto de donantes y la tasa por millón de habitantes en España entre 1989 y 1998⁽³⁾.

En 1998 el trasplante de riñón fue el más frecuente, con un total de 1.995 injertos, lo que significa un incremento con respecto a 1997 del 7,4%. Se calcula que 3.850 pacientes se encontraban en lista de espe-

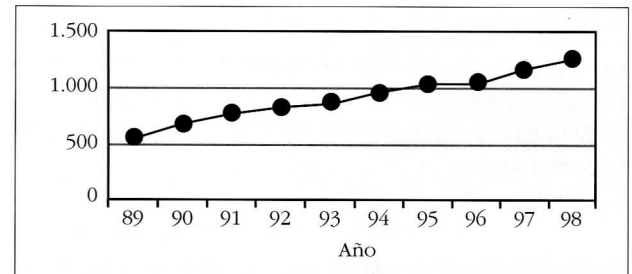


Figura 1. Número total de donantes de órganos en España entre 1989 y 1998⁽³⁾.

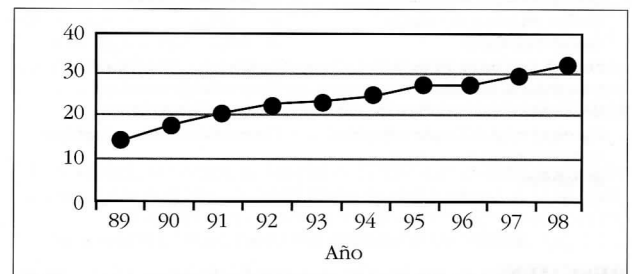


Figura 2. Tasa anual de donantes de órganos en España entre 1989 y 1998⁽³⁾.

ra, 17.356 pacientes con insuficiencia renal crónica terminal se dializaban y 12.628 tenían un trasplante renal funcionando⁽³⁾.

Durante 1998 se realizaron 899 trasplantes hepáticos, es decir, un 13,8% más que en el año anterior. Esta actividad representa 22,6 trasplantes hepáticos por millón de habitantes, la cifra más alta registrada en nuestro país y la mayor referida a nivel mundial. El número total de pacientes en lista de espera fue de 1.456 y se estima que a finales de ese mismo año los injertos funcionantes eran aproximadamente unos 3.500⁽³⁾.

El tercer trasplante de órganos en cuanto a frecuencia es el cardíaco, con un total de 349 injertos en 1998 y un incremento con respecto al año anterior del 9,7%. La tasa por millón de habitantes es de 8,8%, cifra que sitúa a España en una posición privilegiada a escala mundial⁽³⁾.

De todos estos datos se desprende que a principios

de 1999, sólo los trasplantes renales, hepáticos y cardíacos con un injerto funcionante se aproximaban a los 18.000 individuos. Esta cifra nos da una idea de la importancia que tiene conocer el buen manejo de este colectivo en la consulta odontológica.

2. GRADO DE INMUNOSUPRESIÓN Y AGENTES INMUNOSUPRESORES

Los regímenes inmunosupresores varían de un centro hospitalario a otro en términos de dosis, tiempo de administración y duración de uso de los fármacos⁽⁴⁾. Aunque se han producido importantes avances en la terapia farmacológica y en los cuidados pre y postoperatorios, la infección y el rechazo siguen siendo las mayores causas de morbilidad y de mortalidad en este colectivo⁽⁵⁾. El grado de inmunosupresión dependerá del tipo de droga, de la posología de los fármacos administrados y de la idiosincrasia individual de cada paciente⁽⁶⁾.

Sin embargo, los efectos secundarios de la inmunosupresión son frecuentes y graves. En primer lugar, el paciente será más susceptible a las infracciones al estar mermado su sistema inmunitario. El órgano trasplantado, las complicaciones quirúrgicas, la reactivación de infecciones latentes y la exposición ambiental a nuevos microorganismos son las principales causas de infección. La patología infecciosa varía con un patrón predecible según el tipo de órgano trasplantado, el régimen de inmunosupresión y el tiempo transcurrido desde la cirugía.

En general, las infecciones durante el primer mes postrasplante suelen estar producidas por complicaciones en la propia cirugía, por agentes que se encuentran en el órgano trasplantado, por infecciones nosocomiales o por una exacerbación de un agente microbiano preexistente en el paciente. Durante este período las infecciones bacterianas son las más frecuentes.

Entre el primer y el sexto mes postrasplante las infecciones oportunistas son más habituales, ya que el nivel inicial de inmunosupresión es mayor con el fin de prevenir el rechazo. En este período el virus de

Epstein-Barr, los virus de la hepatitis y el citomegalovirus serán los principales productores de patología infecciosa. Sin embargo, los pacientes con más de 6 meses de evolución, que tienen una buena función del órgano trasplantado y con una dosis de inmunosupresión baja, tienen el mismo riesgo de infección que la población no trasplantada. Aquellos individuos con una peor función del injerto o con infecciones crónicas por citomegalovirus, virus de Epstein-Barr o virus de la hepatitis, serán más susceptibles a una destrucción progresiva del órgano trasplantado o al desarrollo de tumores malignos⁽⁶⁾.

Una de las funciones más importantes del sistema inmunitario es el control de las neoplasias incipientes, reconociendo y eliminando las células anormales con potencial de malignización. Lógicamente, este hecho sugiere que los pacientes inmunodeprimidos tienen un riesgo de incidencia mayor de padecer un tumor maligno que la población general. Además, este tipo de pacientes tienen un riesgo aumentado de sufrir ciertos tipos de cáncer en relación a los individuos no inmunodeprimidos como, por ejemplo: los carcinomas de piel y labio, el hepatobiliar, el renal, los linfomas no Hodgking, el sarcoma de Kaposi y otros sarcomas. La prevalencia de tumores malignos después de un trasplante varía entre el 4 y 18%⁽⁷⁾.

Los tres factores más importantes que determinan la incidencia de esta patología son el estado de inmunosupresión, el efecto oncogénico de los fármacos administrados y la prevalencia de infección por virus oncogénicos como el virus de la hepatitis B, el citomegalovirus, el virus del herpes simple, el virus del papiloma humano y el virus de Epstein-Barr⁽⁸⁾.

Los fármacos inmunosupresores más frecuentes son: los corticoides, la azatioprina, la ciclosporina, el tacrolimus, el micofenolato mofetil y la rapamicina.

2.1. Corticoides

Los corticosteroides, especialmente la prednisona y la prednisolona, vienen usándose como inmunosupresores desde 1960 en los pacientes con trasplante renal. En un principio se asociaron a la azatioprina,

42 y posteriormente a la ciclosporina A, formando parte de la terapia preventiva frente al rechazo crónico y a altas dosis en el tratamiento del rechazo agudo.

Estos fármacos son potentes agentes antiinflamatorios e inmunosupresores⁽⁹⁾, ya que inhiben la síntesis de prostaglandina E₂, eicosanoides y leucotrienos, lo que provoca una reducción en la quimiotaxis mediada por los macrófagos^(6, 10). Asimismo, bloquean la liberación monocitaria de interleuquina 2 (IL-2) e inhiben la función de las células endoteliales, de los fibroblastos y la migración de las células linfocíticas, especialmente de los linfocitos T, al lugar de la inflamación^(9, 11, 12).

Aunque no se ha podido unificar la pauta de dosificación entre los diferentes centros sanitarios, en general, se acepta que después de los 6-9 meses postrasplante la dosis quede reducida a 10-15 mg/día de prednisona en el trasplante renal⁽¹¹⁾. Existen dos tendencias en cuanto a la administración: altas dosis desde un principio (1-2 mg/kg/día) para ir reduciéndose paulatinamente; o bajas dosis desde el momento inmediatamente después del trasplante (0,5 mg/kg/día). Ambas tendencias dan resultados similares en relación a la supervivencia del paciente y del injerto cuando se asocian con azatioprina; no obstante, a bajas dosis se reduce considerablemente la morbilidad derivada del uso de los corticoides⁽¹³⁾. La mayoría de los centros han impuesto las bajas dosis desde la introducción de la ciclosporina⁽¹⁴⁾, incluso algunos los han eliminado del tratamiento inmunosupresor preventivo frente al rechazo agudo después de uno o dos años de evolución del trasplante, obteniendo resultados similares a la terapia continua a bajas dosis. Otros autores como Mussche y cols.⁽¹⁵⁾ concluyen que la terapia intermitente de corticoides, es decir, la administración en días alternos, tiene menos efectos secundarios que la terapia continua.

El principal inconveniente de estos fármacos son sus efectos adversos, entre los cuales destacan un retraso en la cicatrización, un aumento en el riesgo de infecciones, una supresión del eje hipotálamo-suprarrenal y otras complicaciones, como hipertensión arterial, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, crisis hipotensivas, pérdida de sodio y potasio, retraso

en el crecimiento de los niños, síndrome de Cushing, diabetes mellitus, obesidad, úlcera péptica, pancreatitis aguda, perforaciones de colon, osteoporosis, miopatía, cataratas, glaucoma, acné, depresión y psicosis^(4, 6, 9, 11, 16). El paciente podrá, por lo tanto, ser incapaz de liberar los esteroides necesarios para tratar el estrés producido por las infecciones, traumatismos, la cirugía o la ansiedad, ya que puede tener una supresión de la función suprarrenal, con el consiguiente peligro de padecer una crisis suprarrenal aguda. Estos pacientes pueden requerir un suplemento de corticoides antes y después de la intervención para protegerlos de una crisis suprarrenal aguda. El suplemento de corticoides debe consultarse con el médico especialista que trata dicho paciente. En general, los individuos medicados con más de 5 mg/día de prednisona deben doblar o triplicar la dosis por la mañana y una hora antes de la cirugía. Si se prevé un postoperatorio con presencia de dolor, se doblará también la dosis el día después de la intervención⁽¹⁷⁾.

Aunque se tomen precauciones y se suplemente con corticoides, el odontólogo debe estar alerta de los signos y síntomas de una crisis suprarrenal aguda. Estos signos y síntomas son: hipotensión arterial, náuseas, vómitos, malestar general, dolor de cabeza y con frecuencia fiebre. El tratamiento inmediato de esta complicación es la administración intravenosa o intramuscular de 100 mg de hidrocortisona y el traslado tan pronto como sea posible del paciente a un centro hospitalario⁽⁴⁾.

2.2. Azatioprina

La azatioprina es un antimetabolito del metabolismo de las purinas, que fue sintetizada en 1961. Los buenos resultados obtenidos con la asociación de los corticoides, han permitido al trasplante renal salir de su fase experimental para convertirse en una indicación terapéutica de la insuficiencia renal terminal.

Este fármaco posee una excelente y rápida absorción oral, metabolizándose en el hígado, donde se degrada en unas sustancias inactivas de eliminación renal.

Tabla 1 Interacciones farmacológicas de la ciclosporina A^(11, 26)

<i>Fármacos que pueden aumentar los niveles de ciclosporina A</i>	<i>Fármacos que pueden disminuir los niveles de ciclosporina A</i>	<i>Fármacos que administrados junto con ciclosporina A pueden afectar el funcionamiento renal</i>
Eritromicina	Fenitoína o fenobarbital	Aminoglucósidos
Claritromicina	Rifampicina	Melfalan
Ketoconazol	Isoniazida	Anfotericina B
Anticonceptivos orales	Trimetoprim intravenoso	Trimetoprim
Corticosteroides	Carbamacepina	Trimetoprim-sulfametoxazol
Altas dosis de metilprednisolona		Acyclovir
Diltiazem		Vancomicina
Nicardipina		Antinflamatorios no esteroideos
Verapamil		

La azatioprina produce una inhibición de la síntesis de ADN y ARN, impidiéndose así la proliferación de células inmunocompetentes como linfocitos T y células *natural killer*⁽⁶⁾. Pero éste no es el único mecanismo, puesto que parece que inhibe la producción de IL-2 en los cultivos celulares mixtos linfocitarios, y el fenómeno de formación de rosetas de linfocitos T y B. La azatioprina posee asimismo propiedades antinflamatorias⁽⁶⁾. Tiene múltiples efectos secundarios: la toxicidad en la médula ósea conllevará anemia, leucopenia, eritropoyesis megaloblástica y, con menos frecuencia, trombocitopenia; el paciente estará, pues, en una situación de alto riesgo al aumentar la posibilidad de infecciones y hemorragias extensas después de una cirugía. Puede asimismo favorecer el desarrollo de una pancreatitis aguda, alopecia, disfunciones hepáticas tipo colestasis o ictericia, y otras alteraciones como artritis, nefritis intersticial aguda o neumonitis⁽¹¹⁾.

Al igual que otros agentes inmunosupresores, la azatioprina aumenta 100 veces la incidencia de tumores con respecto a la población general de la misma edad. Estos tumores son fundamentalmente linfomas y carcinomas escamosos de piel y labio⁽¹¹⁾.

Actualmente, la ciclosporina se ha impuesto como inmunosupresor de elección en los pacientes trasplantados, pero la azatioprina sigue teniendo una clara indicación en individuos que presentan nefrotoxicidad

por ciclosporina, al introducirse como tercera droga y reducir la dosis de ciclosporina, o como inmunosupresor principal si fuera necesario suspender ésta. La asociación de azatioprina y ciclosporina permite disminuir la dosis de esta última y, por lo tanto, se reducirá la nefrotoxicidad⁽¹⁷⁾. En algunos protocolos se utiliza la azatioprina junto a la ciclosporina y corticoides de forma temporalmente indefinida, o sólo durante los primeros 3-6 meses postrasplante⁽¹¹⁾.

2.3. Ciclosporina

La ciclosporina es un endecapéptido cíclico de carácter lipofílico extraído de un hongo (*Tolypocladium inflatum*)^(6, 11, 18). Este fármaco actúa principalmente sobre los linfocitos T *helper*, inhibiendo la síntesis de linfoquinas, especialmente de IL-2⁽¹⁹⁾, pero también de IL-3, IL-6, IL-7 e ILF- γ . Esta acción tendrá como consecuencia la supresión de la proliferación y diferenciación de los linfocitos T citotóxicos⁽¹⁸⁾. La ciclosporina posee, gracias a todas estas acciones, una gran actividad inmunosupresora^(14, 20).

La ciclosporina se metaboliza en el hígado a través del sistema enzimático del citocromo P-450. Por lo tanto, si se administran otros fármacos que utilicen esta cadena enzimática puede afectarse el metabolismo de la ciclosporina⁽¹⁴⁾. La tabla 1 muestra los principales fármacos que interaccionan con la ciclosporina.

Este fármaco ha revolucionado el campo de los trasplantes de órganos, puesto que no sólo ha mejorado significativamente la supervivencia inicial y probablemente a largo plazo del injerto renal, sino que también ha reducido el impacto de algunos factores de riesgo inmunológico como la ausencia de transfusiones sanguíneas pretrasplante o la necesidad del emparejamiento entre el donante y el receptor del grupo de los antígenos linfocitarios humanos (HLA)⁽¹⁴⁾. Además, ha reducido la morbilidad, la incidencia de rechazo del injerto y el período inicial de hospitalización^(21, 22). El menor número y gravedad de los episodios de rechazo ha sido aún mayor en los trasplantes cardíaco, hepático⁽²³⁾, pulmonar⁽²⁴⁾ y cardio-pulmonar⁽²⁵⁾.

Al carecer de acción mielosupresora, las ventajas sobre otros fármacos inmunosupresores son claras. Además, tampoco frena el crecimiento óseo en los niños, como lo hacen los corticoides, pero posee otros efectos secundarios que son graves, en especial la nefrotoxicidad; ésta guarda relación con la dosis, lo que a veces limita la posibilidad de dar una dosis suficientemente inmunosupresora. Se caracteriza por insuficiencia renal de aparición aguda o crónica, y aunque es más frecuente en los trasplantes renales, puede aparecer en portadores de otros tipos de injertos, siendo en general de carácter reversible. Sin embargo, la insuficiencia renal crónica inducida por ciclosporina no suele ser reversible, y el 2% de estos pacientes crónicos acabarán desarrollando una insuficiencia renal terminal. Otros efectos secundarios de este inmunosupresor son: hipertensión arterial, generalmente asociada a retención de líquidos, convulsiones, hepatotoxicidad, reacciones gastrointestinales, temblores, hipertricosis e hiperplasia gingival⁽²⁶⁾.

2.4. Tacrolimus (FK506)

Es un macrólido derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Presenta unas características inmunodepresoras similares a las de la ciclosporina, pero es entre 10 y 100 veces más potente para inhibir la producción de IL-2 e Interferón- γ . De esta forma inhibe la activación y proliferación de las células T y la sín-

tesis de linfocitos T citotóxicos. También frena el crecimiento y diferenciación de células B, al interferir la expresión de receptores de IL-4 y la síntesis de IL-5. Su eficacia clínica es igual o superior a la de la ciclosporina en la prevención del rechazo de trasplantes hepáticos, siendo además útil en pacientes que no toleren o no respondan bien a otros inmunodepresores (corticoides, ciclosporina, etc.)⁽¹⁸⁾.

Se metaboliza en el hígado a través del sistema enzimático del citocromo P-450 y se elimina por la bilis. De forma similar a lo que ocurre con la ciclosporina, numerosos fármacos interfieren en su metabolización hepática a través de inhibición o inducción enzimática del citocromo P-450⁽¹⁾.

Los efectos adversos de tacrolimus son parecidos a los de la ciclosporina, pero la nefrotoxicidad y la hipertensión arterial no son un problema tan grave como en el caso de la ciclosporina. Además, el tacrolimus puede producir neurotoxicidad, trastornos gastrointestinales y alteraciones metabólicas. Se han registrado trombocitopenia e hiperlipemia, reversibles al disminuir la dosis⁽²⁷⁾.

2.5. Micofenolato (Mofetil)

Esta molécula inhibe selectivamente la síntesis de las purinas, la proliferación de linfocitos B y T, la expresión de moléculas de adhesión y la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular. Su metabolización es hepática y su eliminación renal. La indicación principal es la prevención del rechazo agudo, siendo útil también en el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente, y podría tener un papel destacado en la prevención del rechazo crónico. Asimismo, en la prevención del rechazo crónico podría tener una acción beneficiosa, retardando la progresión del mismo. Los efectos secundarios más importantes son leucopenia, anemia y trastornos gastrointestinales, sobre todo diarrea⁽¹⁾.

2.6. Rapamicina (Sirolimus)

La rapamicina es un macrólido producido por

Streptomyces hygroscopicus. Su mecanismo de acción difiere del de la ciclosporina y del tacrolimus, ya que suprime un espectro más amplio de vías de activación de los linfocitos T y B. Además, no inhibe de forma constante la síntesis de IL-2 y otras citoquinas. La aplicación clínica de la rapamicina se encuentra todavía en fase de estudio⁽¹⁸⁾. Respecto a sus efectos secundarios, la nefrotoxicidad y la hipertensión no son problemas graves, y la hiperlipemia y la trombocitopenia responden a la reducción de la dosis del fármaco⁽²⁷⁾.

3. CARACTERÍSTICAS DEL TRASPLANTE

3.1. Trasplante renal

La diálisis y el trasplante renal deben ser considerados como formas complementarias de terapéutica para la insuficiencia renal crónica. Aunque la supervivencia del paciente trasplantado y el paciente sometido a diálisis es igual⁽²⁸⁾, las ventajas del trasplante sobre la diálisis incluyen un estilo de vida más próximo al normal, una mejor sensación de bienestar y, tal vez, una mejor esperanza de vida⁽²⁹⁾. Los índices de supervivencia al año oscilan entre el 90 y el 95%, perdiéndose a partir de entonces entre un 3% y un 5% de trasplantes anualmente⁽¹⁶⁾.

3.2. Trasplante hepático

La supervivencia global del trasplante al año es del 72%, mientras que la del paciente es del 77%. A los 10 años, estas cifras son, respectivamente, el 52% y el 57%⁽³⁰⁾.

En el período en el que el trasplante es estable, es decir, a partir de los 6 meses de la intervención, la mayor parte de grupos suspende el uso de la azatioprina, y generalmente no se vuelve a prescribir. La inmunosupresión se mantiene con la terapia dual (ciclosporina y corticoides) sin que existan datos de un efecto perjudicial en la supervivencia del individuo con esta práctica⁽³⁰⁾.

El paciente con trasplante hepático puede estar

medicado con anticoagulantes para prevenir la trombosis de la vena hepática. Antes de proceder a una cirugía bucal en este grupo de pacientes anticoagulados, se deberá conocer el INR, y si éste es mayor de 2,5 se deberá consultar con su médico especialista para que reduzca la dosis de anticoagulantes. Si el INR es inferior o igual a 2,5 podremos realizar la cirugía, estando siempre preparados para solucionar un sangrado abundante. Para ello, tendremos preparado apósitos de colágeno o de celulosa oxidada y antifibrinolíticos⁽⁴⁾.

Las infecciones fúngicas en este tipo de trasplantes son más frecuentes que en el injerto renal o cardíaco⁽³¹⁾.

3.3. Trasplante cardíaco

La insuficiencia cardíaca crónica es una enfermedad que en grados avanzados se asocia a una supervivencia pobre. Una de las características de esta patología es su progresión hacia estadios cada vez más graves. En los últimos años, el mejor conocimiento fisiopatológico y la aparición de drogas nuevas y más potentes han permitido rescatar, por lo menos transitoriamente, a enfermos que en otras épocas hubieran muerto en poco tiempo. Este hecho asociado al incremento de la longevidad, hace que en sociedades como la estadounidense se sospeche que el 1% de la población presente de modo inadvertido una forma relativamente grave de insuficiencia cardíaca, y que por cada millón de habitantes se detecten 1.500 casos nuevos por año. Resulta lógico pensar que esta realidad es común a todas las sociedades desarrolladas. El impacto económico de esta situación es un elemento más que aliena a buscar una solución. Una opción es el trasplante cardíaco, que en la actualidad ofrece una supervivencia global del 79% al año⁽³²⁾.

En cuanto a las complicaciones inmediatas al trasplante, cabe destacar el fallo primario del injerto, la disfunción del ventrículo derecho, los cuadros infecciosos y el rechazo. Las complicaciones tardías son la enfermedad coronaria acelerada del injerto, la hipertensión arterial, la insuficiencia renal y las infecciones⁽³²⁾.

Se ha postulado que el paciente con un trasplante cardíaco no puede sufrir un síncope vasovagal ya que el corazón trasplantado carece de inervación simpática o parasimpática. Sin embargo, Montebugnoli y cols.⁽³³⁾ documentan tres episodios de síncope vasovagal en pacientes con un trasplante cardíaco durante una cirugía periodontal. En estos pacientes se produjo una caída brusca de la presión arterial, pero lo que más llamó la atención es que la frecuencia cardíaca no varió de forma considerable, como lo hubiera hecho en un individuo sin trasplante cardíaco. Este dato debería tenerse en cuenta al tratar este tipo de pacientes, ya que el primer signo que se suele dar en el síncope vasovagal es la bradicardia.

4. CONSIDERACIONES MÉDICAS DEL PACIENTE TRASPLANTADO

Las consideraciones médicas importantes para el odontólogo en cuanto al tratamiento del paciente trasplantado pueden dividirse en tres estadios: período de postrasplante inmediato, período de postrasplante estabilizado y período de rechazo.

4.1. Período de postrasplante inmediato

Esta fase va desde que se realiza el trasplante hasta un período que oscila entre el primer y el tercer mes postrasplante. Las complicaciones médicas son relativamente frecuentes durante los 30 días siguientes al trasplante. Estas complicaciones incluyen infecciones, hipertensión arterial y sangrado. En los primeros 2 meses las anastomosis arteriales y venosas epitelizarán⁽¹⁷⁾. Durante este tiempo en el que las complicaciones operatorias y el rechazo agudo del injerto constituyen los aspectos médicos principales, no está indicado el cuidado dental rutinario por parte del odontólogo. Sólo se deberán atender urgencias tras consultar con su médico especialista y, a ser posible, mediante técnicas no invasivas⁽¹⁷⁾. Si fuera imprescindible realizar un tratamiento invasivo sería recomendable tratar al paciente en un centro hospitalario.

Además, se debe administrar una profilaxis antibiótica con el fin de prevenir una endarteritis bacteriana, puesto que las anastomosis arteriales y venosas no han epitelizado por completo, lo que las hace susceptibles a la colonización bacteriana⁽³⁴⁾.

4.2. Período de postrasplante estabilizado

Una vez que el injerto ha prendido y se ha controlado la reacción de rechazo agudo, se considera que el paciente ha entrado en la fase estable. Este período comienza a partir del tercer mes después de la intervención. Siempre se deberá confirmar la permanencia del paciente en este período mediante la consulta con su médico especialista.

Aunque en esta fase la inmunosupresión es la mínima necesaria para evitar un rechazo del injerto, los signos y síntomas clínicos de infección pueden estar enmascarados y, por lo tanto, no serán tan evidentes como en un individuo inmunocompetente. Cuando en estos pacientes se observa una infección, es frecuente que esta se encuentre en un estado más avanzado que la que se daría en un paciente sano. Por esta razón, el odontólogo debe examinar con sumo cuidado toda la cavidad bucal en busca de cualquier signo de infección y tratar todo foco infeccioso de forma agresiva⁽³⁴⁾.

Si se encontrara en la exploración del paciente una infección o un tumor, deberemos consultar con el médico especialista la posibilidad de que disminuya la inmunosupresión.

4.3. Período de rechazo

Esta fase comienza cuando los signos y síntomas de rechazo agudo o crónico del injerto son evidentes. Muchos de los pacientes muestran un cierto grado de rechazo después del trasplante. Cuando se utiliza un criterio histológico, hasta un 90% de los trasplantes hepáticos muestran evidencias de rechazo durante las dos primeras semanas después de la cirugía⁽³⁴⁾. Esta situación, en el caso del injerto hepático, se suele tratar con dosis pulsadas de corticoides⁽³⁴⁾. Este trata-

miento consiste en administrar altas dosis de inmunosupresor hasta que se logre una remisión del cuadro clínico. Se deberá confirmar con el especialista que trata al paciente que éste se encuentra en un período de rechazo. En general, en esta fase sólo se podrán realizar tratamientos de urgencia, evitando en la medida de lo posible las maniobras que puedan provocar una bacteriemia⁽¹⁷⁾. Douglas y cols.⁽³⁴⁾ consideran que aunque sea justificable sólo de forma empírica, si se tuviera que llevar a cabo un tratamiento cruento se debería administrar una profilaxis antibiótica por las siguientes razones:

- Estos pacientes están sujetos lógicamente a un mayor riesgo de septicemia por maniobras que produzcan bacteriemia, al estar inmunodeprimidos.
- Este tipo de pacientes con una condición médica tan deteriorada, están expuestos a un riesgo considerablemente mayor de morir si se produce una alteración sistémica, como es una septicemia.
- La ascitis es frecuente en el trasplantado hepático y puede desarrollar una peritonitis bacteriana espontánea⁽³⁵⁾.

5. PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

Muchos autores han recomendado una cobertura antibiótica siguiendo las pautas de la Asociación de Cardiología Americana, para prevenir la endocarditis bacteriana cuando se realicen tratamientos odontológicos invasivos en el período pre y postrasplante^(36, 37).

Los factores que se citan a favor de realizar la profilaxis antibiótica son: un recuento disminuido de células blancas, la presencia de infección local en el campo operatorio y la inmunosupresión⁽³⁶⁾. Sin embargo, no existe ninguna evidencia científica que indique que esta práctica sea necesaria en todos los pacientes trasplantados. Para complicar un poco más la situación, parece que la composición de la flora bacteriana en los pacientes inmunodeprimidos está alterada, por lo que la elección del o de los antibióticos en la profilaxis resulta más difícil. Además, la administración repetida de la profilaxis antibiótica puede alterar la flora bucal⁽⁴⁾.

Los individuos en fase de rechazo y que, por lo tanto, reciben más cantidad de fármacos inmunosupresores, tendrán un mayor riesgo de infección. En estos casos se podría prolongar el tratamiento antibiótico.

Little y Rhodus⁽¹⁷⁾ sugieren que se individualice para cada caso el régimen de profilaxis antibiótica, siempre consultando con el médico especialista que trata al paciente.

Los pacientes con una buena salud bucal y que tienen un injerto estable podrían no requerir una profilaxis antibiótica. Sin embargo, en los pacientes con una dosis alta de inmunosupresión o con una infección bucal activa sí que estará indicada la profilaxis.

6. PROTOCOLO QUIRÚRGICO

Es imprescindible en todo tipo de pacientes, pero con más razón en el inmunodeprimido, la realización de una correcta historia clínica, con una exploración local, regional y general exhaustiva. Las pruebas complementarias poseen una especial importancia en estos casos, ya no sólo para llegar a un diagnóstico correcto de la lesión a tratar, sino por la relevancia que tienen las pruebas analíticas⁽³⁸⁾.

Será recomendable realizar la intervención quirúrgica a primera hora de la mañana y a principios de la semana, ya que si surge alguna complicación durante o después de la cirugía, el paciente no tendrá problemas para encontrar el personal necesario en el servicio que le hizo el trasplante para solucionar una posible complicación médica.

6.1. Valores analíticos que deben contraindicar la intervención quirúrgica

Si el paciente presenta una neutropenia inferior a $1 \times 10^6/l$, linfopenia inferior a $1 \times 10^6/l$, diabetes descompensada o no tratada, trombocitopenia inferior a 50.000 plaquetas/ml o INR superior a 3, debería ser descartado para la realización de la intervención, puesto que el riesgo de infección y de sangrado es impor-

Tabla 2 Valores normales de las pruebas analíticas necesarias en el estudio del paciente inmunodeprimido

<i>Pruebas analíticas básicas</i>	
Eritrocitos	4,5-5,9 x 10 ⁹ /l(hombres) 4,0-5,2 x 10 ⁹ /l (mujeres)
Leucocitos totales	4,5-11,5 x 10 ⁶ /l
Fórmula leucocitaria:	
Neutrófilos	2,5-7,5
Linfocitos	1,3-4,0
Monocitos	0,15-0,9
Eosinófilos	0,05-0,5
Basófilos	0,01-0,15
	} x 10 ⁶ /l
<i>Pruebas de hemostasia</i>	
Plaquetas	150.000-350.000 ml
Tiempo de protrombina	12-14 s
INR	0,8-1,2
Tiempo de tromboplastina parcial	25-35 s
Fibrinógeno	2-4 mg/ml
Tiempo de sangría:	
Prueba de Ivy	2,5-9,5 min
Prueba de Duke	1-4 min

tante. Los valores normales de las pruebas analíticas necesarias para el estudio del paciente inmunodeprimido se resumen en la tabla 2⁽³⁹⁾.

6.2. Técnica quirúrgica

Se debe monitorizar a los pacientes durante la cirugía, controlando en todo momento la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno⁽³⁹⁾. Es importante conocer mediante la consulta con el médico especialista que trata al paciente, la presión arterial de base que éste presenta con el injerto estabilizado⁽¹⁷⁾.

En cuanto a la técnica anestésica, si no existen problemas de hemostasia, se utilizará la técnica troncular e infiltrativa, ya que la técnica intraligamentosa tiene un cierto riesgo de producir una infección local y/o una bacteriemia en el paciente inmunodeprimido⁽⁴⁰⁾.

El trauma quirúrgico ha de reducirse al máximo, puesto que de esta forma disminuiríamos la bacterie-

mia, el edema postoperatorio y el riesgo de infección local. La ostectomía será lo más moderada posible, disminuyendo así el edema. En cuanto a las descargas, es verdad que aumentan el campo operatorio y nos permiten reducir el tiempo de intervención, pero aumentan el edema. Por lo tanto, si es posible y siempre que se obtenga un buen campo quirúrgico, se preferirán colgajos envolventes.

La limpieza y curetaje del campo quirúrgico ha de realizarse de forma profusa con solución de suero fisiológico estéril. Los restos de tejidos necróticos, tejido de granulación, esquirlas óseas y restos de saco folicular deberán ser eliminados, ya que favorecen el riesgo de infección. Los hematomas aumentarán el riesgo de infección local, por lo que deberemos asegurar una buena hemostasia⁽³⁸⁾. No deberemos colocar, en la medida de lo posible, cuerpos extraños en el lecho quirúrgico, como materiales de hemostasia, injertos óseos y membranas para regeneración tisular guiada, puesto que favoreceremos el riesgo de infección^(40, 41).

En las lesiones de tejidos blandos como los épulis, fibromas, angiomas, papilomas, etc., está indicado el uso del láser de CO₂, ya que se consigue una esterilización del campo operatorio y una perfecta hemostasia⁽⁴²⁾.

6.3. Recomendaciones postoperatorias

Las recomendaciones son básicamente las mismas que se dan después de cualquier intervención de cirugía bucal, si bien es más importante llevarlas a cabo sin excepciones. Se colocará una gasa estéril como apósito, se evitará los hábitos tóxicos y aplicaremos crioterapia durante las primeras 24 horas para reducir en lo posible el edema postoperatorio. La forma de aplicación es colocando en la mejilla a intervalos de 30 minutos cada hora, una bolsa de hielo o una bolsa con un componente químico, que al presionarla con fuerza produce una reacción endotérmica. Asimismo, es importante no enjuagarse la boca durante las primeras 24 horas para no fomentar la hemorragia y favorecer la formación de un buen coágulo sanguíneo⁽³⁸⁾.

7. CONTRAINDICACIONES FARMACOLÓGICAS

7.1. Antibióticos

En general, los antibióticos beta-lactámicos pueden utilizarse aunque su vía de eliminación sea renal. Además, las penicilinas poseen una excelente penetración en el líquido ascítico, característica importante en los pacientes que tengan tendencia a la retención de líquidos⁽³⁵⁾. Los carbapenem son un nuevo grupo de beta-lactámicos, de los cuales el imipenem es el primero en prescribirse clínicamente, ya que es activo frente a bacterias Gram positivo y Gram negativo aerobias y anaerobias, e incluso frente a algunas clases de bacteroides⁽⁴³⁾. La asociación imipenem/cilastatín puede utilizarse como profilaxis antibiótica en el paciente trasplantado hepático durante la fase de postrasplante inmediato en el caso de tener que tratar una urgencia. Esta asociación previene la endarteritis bacteriana en las anastomosis del injerto, la septicemia y la peritonitis bacteriana. Parece preferible durante la fase de postrasplante inmediato la asociación de imipenem/cilastatín a la clásica amoxicilina/metronidazol como profilaxis antibiótica, siendo además mayor el espectro de actuación⁽⁴⁴⁾. Al mismo tiempo, cabe destacar que el metronidazol se metaboliza en el hígado y el imipenem es de excreción renal. Por lo tanto, en este período inicial, el imipenem parece proporcionar un mayor margen de seguridad⁽³⁴⁾.

La tercera generación de cefalosporinas, como la ceftriaxona y la cefotaxima, cubren un amplio espectro antibiótico y pueden utilizarse en las infecciones por bacterias Gram negativo⁽⁴⁵⁾.

La vancomicina se utiliza con frecuencia en pacientes alérgicos a las penicilinas y a las cefalosporinas. Sin embargo, Douglas y cols.⁽³⁴⁾ no recomiendan el uso rutinario de la vancomicina por dos razones: en primer lugar, la nefrotoxicidad de la vancomicina puede verse aumentada en este tipo de pacientes tan frecuentemente medicados con ciclosporina; además, la vancomicina sólo es activa frente a algunos enterococos. Por lo tanto, sólo deberá utilizarse en pacientes que hayan padecido una reacción anafiláctica documentada frente a la penicilina.

El uso de eritromicina está contraindicado si el paciente está medicado con ciclosporina o con tacrolimus, ya que aumenta considerablemente su nefrotoxicidad. Este hecho se produce por la reducción del metabolismo microsomial hepático y la aclaración de la ciclosporina⁽⁴⁶⁾. Además, la eritromicina puede aumentar la absorción de ciclosporina⁽⁴⁷⁾. El uso de eritromicina junto con tacrolimus parece potenciar la acción de este último, por lo tanto, es recomendable monitorizar los niveles plasmáticos de tacrolimus si se va a administrar eritromicina⁽⁴⁸⁾. Otros nuevos macrólidos como la azitromicina o la roxitromicina pueden aumentar la toxicidad de la ciclosporina, pero menos que si se utiliza eritromicina⁽⁴⁹⁾.

Los aminoglucósidos deben evitarse puesto que tienen un efecto sinérgico con la patología hepática crónica y un mayor riesgo de nefrotoxicidad⁽⁵⁰⁾.

7.2. Antifúngicos

El miconazol, ketoconazol, fluconazol y el itraconazol son los cuatro principios activos de este grupo de fármacos que inhiben el metabolismo de la ciclosporina. Tras la administración conjunta, las concentraciones de ciclosporina se duplican en un corto período de tiempo, lo que provoca un aumento de la nefrotoxicidad. Las concentraciones de ciclosporina vuelven a la normalidad tras la supresión del tratamiento antimicrobiano en 4-30 días y la función renal se normaliza en 10-120 días⁽⁵¹⁾. De los cuatro agentes, el ketoconazol es el inhibidor enzimático más potente, siendo el miconazol y el fluconazol los inhibidores menos potentes de los cuatro antifúngicos. Si fuera necesario administrar alguno de estos fármacos, se deberá ajustar la dosis de ciclosporina, hecho que evidentemente deberá llevar a cabo el médico especialista que haga el seguimiento del paciente.

7.3. Analgésicos y antiinflamatorios

El uso de antiinflamatorios junto con ciclosporina ha sido asociado con una disminución de la aclaración de creatinina, un incremento de la presión san-

Tabla 3 Recomendaciones farmacológicas en el paciente con insuficiencia renal terminal⁽²⁸⁾

Fármaco	Eliminación y metabolismo	Intervalo de dosificación habitual	Método de ajuste en la dosificación	Filtración glomerular (ml/min)			Advertencias
				>50	10-50	<10	
Ibuprofeno	Hepática	4	Disminuir dosis	SC	SC	SC	Puede causar retención de sodio y edema
Codeína	Hepática	4	Disminuir dosis	SC	SC	SC	Puede causar sedación excesiva y depresión respiratoria
Penicilina	Renal	6	Aumentar intervalo	8	8-12	12-18	Limitar la dosis en la insuficiencia renal terminal por el potasio
Amoxicilina	Renal	6	Aumentar intervalo	6	6-12	12-16	
Eritromicina	Hepática	6	Disminuir dosis	SC	SC	SC	Ototoxicidad
Clindamicina	Hepática	6	Disminuir dosis	SC	SC	SC	
Metronidazol	Hepática	8	Aumentar intervalo	8	8-12	12-14	Toxicidad vestibular, síntomas gastrointestinales
Ketoconazol	Hepática	24	Disminuir dosis	SC	SC	SC	Hepatotóxico
Fluconazol	Hepática	24	Disminuir dosis	SC	50%	25%	Hepatotóxico
Aciclovir	Renal	8	Aumentar intervalo	8	24	48	
Diazepam	Hepática	8	Disminuir dosis	SC	SC	SC	Metabolitos activos excretados por riñón
Lidocaína Mepivacaína	Hepática		Disminuir dosis	SC	SC	SC	Metabolitos activos excretados por riñón

SC = *sine ambio*

guínea y del potasio plasmático; sin embargo, no se ha evidenciado un aumento de las concentraciones de ciclosporina⁽⁵²⁾.

Por otra parte, la administración de ciclosporina junto con diclofenaco, produce un incremento en el área bajo la curva de concentración sanguínea-tiempo del antiinflamatorio. Es recomendable en estos casos, iniciar el tratamiento con diclofenaco a dosis bajas y monitorizar los niveles de antiinflamatorio con el fin de evitar potenciales efectos adversos⁽⁵³⁾.

Por último, aunque no se ha encontrado ninguna referencia que contraindique la utilización de anti-

inflamatorios no esteroideos, es interesante describir las recomendaciones generales y los ajustes en la dosificación de los fármacos más usados en cirugía bucal el paciente con insuficiencia renal crónica terminal (Tabla 3)⁽²⁸⁾, que serán los parámetros a tener en cuenta en el caso del paciente con un trasplante renal.

8. CONCLUSIONES

El aumento espectacular del número de pacientes trasplantados y el incremento de longevidad ha pro-

picado que hoy sea más frecuente el tratamiento de las afecciones bucodentales en este colectivo. Será imprescindible antes de realizar un tratamiento quirúrgico bucal, conocer el tipo de trasplante, el tiempo que ha transcurrido desde la intervención y los inmunosupresores que se administran. Deberemos asimismo saber que se tendrá que prescribir una profilaxis antibiótica antes de cualquier tratamiento que conlleve una bacteriemia, practicar una técnica lo más

atraumática posible, estar preparados para un sangrado abundante y familiarizarnos con la medicación que se podrá prescribir en cada caso. Por último, tendremos que conocer si es necesario en cada caso concreto la administración de un suplemento de corticoides antes y después de la cirugía. Para esto, la interconsulta con el médico especialista resulta fundamental, sin la cual no se podrá realizar el correcto tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cuervas-Mons V, Morales JM, Pulpón LA. *Problemas clínicos en el paciente trasplantado*. Madrid: Draft Promoción de Mercados, S.A. 1999.
2. Matasanz R. Generosidad de los españoles y trasplante de órganos. *Med Clin (Barc)* 1995;**105**:416-7.
3. Ministerio de Sanidad y Consumo. Organización Nacional de Trasplantes. *Actividad de donación y trasplante 1998*. Secretaría General Técnica. Madrid: Centro de Publicaciones, 1998.
4. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. *Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico*. 5ª ed. Madrid: Harcourt Brace, 1993.
5. Nicholson V, Johnson PC. Infecciosas complications in solid organ transplant recipients. *Surg Clin North Am* 1994;**43**:1223-45.
6. Terezhalmay GT, Esposito SJ, Safadi GS. Immunopharmacology. *Dent Clin North Am* 1996;**40**:685-707.
7. Penn I. Malignancy. *Surg Clin North Am* 1994;**74**:1247-57.
8. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. The interaction of immunosuppression with infections in the organ transplant recipient. *Transplant Proc* 1994;**26**:6-9.
9. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993;**119**:1198-208.
10. Terezhalmay GT, Esposito SJ, Safadi GS. Immunopharmacology. *Dent Clin North Am* 1996;**40**:685-707.
11. Morales JM, Andrés A, Rodocio JL. Trasplante renal. Tratamiento inmunosupresor. En: Martínez M, Rodicio JM, Morales M. *Tratado de Nefrología*. 2ª ed. Madrid: Norma 1993; 1225-54.
12. Neupert EA, Lee JW, Gordon IJR. Evaluation of dexametasone for reduction of postsurgical sequelae of third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;**50**:1177-82.
13. Morris PJ, Chan J, French ME, Ting A. Low dose oral prednisolone in renal transplantation. *Lancet* 1982;**1**:525-8.
14. Kahan BD. Drug Therapy: cyclosporine. *N Engl J Med* 1989;**321**:1725-38.
15. Mussche MM, Ringoir SMG, Lameire NN. High doses of methylprednisolone for acute cadaveric renal allograft rejection. *Nephron* 1976;**16**:287-91.
16. Bagán JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarrocha M. *Medicina Oral*. Barcelona: Masson, 1995.
17. Little JW, Rhodus NL. Dental treatment of the liver transplant patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;**73**:419-26.
18. Kahan BD, Ghobrial R. Immunosuppressive agents. *Surg Clin North Am* 1994;**74**:1029-54.
19. Borel JF. Comparative study in vitro and in vivo drug effects on cell-mediated cytotoxicity. *Immunology* 1976;**31**:631-41.
20. Kahan BD, Grewel J. Optimization of cyclosporine therapy in renal transplantation by a pharmacokinetic strategy. *Transplantation* 1988;**46**:631-44.
21. Najarian JS, Fryd DS, Strand M, Canafax DM, Ascher NL, Payne WD y cols. A single institution, randomized, prospective trial of cyclosporin versus azathioprine-antilymphocyte globulin for immunosuppression in renal allograft recipients. *Ann Surg* 1985;**201**:142-57.
22. Showstack J, Katz P, Amend W, Bernstein L, Lipton H, O'Leary M y cols. The effect of cyclosporine on the use of hospital resources for kidney transplantation. *N Engl J Med* 1989;**321**:1086-92.
23. Starzl TE, Klintmalm GBG, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GPJ. Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone. *N Engl J Med* 1981;**305**:266-9.
24. The Toronto Lung Transplant Group. Experience with single-lung transplantation for pulmonary fibrosis. *J Am Med Assoc* 1988;**259**:2258-62.
25. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE y cols. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982;**306**:557-64.
26. Florez J, Armijo JA. Fármacos inmunodepresores y moduladores de la inmunidad. En: Florez J, Armijo JA, Mediavilla (eds). *Farmacología Humana*. 3ª ed. Barcelona: Masson, 1997.
27. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacología*. 4ª ed. Madrid: Harcourt, 2000.
28. Naylor GD, Fredericks MR. Pharmacologic considerations in the dental management of the patient with disorders of the renal system. *Dent Clin North Am* 1996;**40**:665-83.

29. Grossman RA. Trasplante renal. En: Rose LF, Kaye D (eds). *Medicina Interna en Odontología*. Tomo I, 2ª ed. Barcelona: Salvat Editores, 1992.
30. Berenguer J, Parrilla P. *Trasplante hepático*. Madrid: Elba, 1999.
31. Dummer JS, Hardy A, Poorsattar A, Ho M. Early infections in kidney, heart, and liver transplant recipients on cyclosporine. *Transplantation* 1983;**43**:259-67.
32. Domenech A, Vulcano N. Trasplante cardíaco. En: Oliveri R (ed). *Insuficiencia cardíaca*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1999.
33. Montebugnoli L, Montanari G. Vasovagal syncope in heart transplant during dental surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Patbol Oral Radiol Endod* 1999;**87**:666-9.
34. Douglas LR, Douglas JB, Siek JO, Smith PJ. Oral management of the patient with end-stage liver disease and the liver transplant patient. *Oral Surg Oral Med Oral Patbol Oral Radiol Endod* 1998;**86**:55-64.
35. Hoefs JC. Spontaneous bacterial peritonitis: prevention and therapy. *Hepatology* 1990;**12**:776-81.
36. Ziccardi VB, Abubaker AO, Sotereanos GC, Petterson GT. Maxillofacial considerations in orthotopic liver transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Patbol* 1991;**71**:21-6.
37. Svirsky JA, Saravia ME. Dental management of the patients after liver transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Patbol* 1989;**67**:541-6.
38. Gay-Escoda C, Berini-Aytés L. *Cirugía Bucal*. Madrid: Ediciones Ergon, 1999.
39. Brescó-Salinas M, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Cirugía bucal. Manejo del paciente inmunodeprimido. Profilaxis preoperatoria. Técnicas quirúrgicas y tratamiento postoperatorio. *Arch Odonto-Estomatol* 1998;**14**:522-8.
40. Okabe K, Nakagawa K, Yamamoto E. Factors affecting the occurrence of bacteriemia associated with tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1989;**24**:234-42.
41. Newman MG. The role of infection and anti-infection treatment in regenerative therapy. *J Periodontol* 1993;**64**:1166-70.
42. España AJ, Velasco V, Gay-Escoda C, Berini L, Arnabat J. *Aplicaciones del láser de CO2 en odontología*. Madrid: Ediciones Ergon, 1995; 66-9.
43. Buckley MM, Barradell LB, Goa KL. Imipenem/cilastatin. A reappraisal of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1992;**44**:408-44.
44. Galili D, Donitza A, Garfunkle A, Sela NN. Gram-negative enteric bacteria in the oral cavity of leukemia patients. *Oral Surg Oral Med Oral Patbol* 1992;**74**:459-62.
45. Wise R, Wright N. The pharmacokinetics of cefotaxima and ceftriaxone in renal and hepatic dysfunction. *Infection* 1985;**13**:145-50.
46. Jensen CW, Flechner SM, Van Buren CT, Frazier OH, Cooley DA, Lorber MI y cols. Exacerbation of cyclosporine toxicity by concomitant administration of erythromycin. *Transplantation* 1987;**43**:263-70.
47. Gupta SK, Bakran A, Johnson RW, Rowland JM. Cyclosporin-erythromycin interaction in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol* 1989;**27**:475-81.
48. Keicho N, Kudoh S, Yotsumoto H, Akagawa KS. Antilymphocytic activity of erythromycin distinct from that of FK506. *J Antibiot* 1993;**46**:1406-13.
49. Billaud EM, Guillemain R, Fortineau N, Kitzis MD, Dreyfus G, Amrein C y cols. Interaction between roxithromycin and cyclosporin in heart transplant patients. *Clin Pharmacokinetic* 1990;**19**:499-502.
50. Moore R, Smith C, Lietman P. Increased risk of renal dysfunction due to interaction of liver disease and aminoglycosides. *Am J Med* 1986;**80**:1093-7.
51. Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. An update. *Clin Pharmacokinetic* 1996;**30**:141-79.
52. Porta-Oltra B, Pérez-Ruixo JJ, Bertolín-Olmos B, Jiménez-Torres NV. Interacciones farmacológicas de ciclosporina en pacientes con trasplante renal. *Aten Farm* 2000;**2**:322-42.
53. Mueller EA, Kovarik JM, Koelle EU, Merdjan H, Johnston A, Hitztenberger G. Pharmacokinetics of cyclosporine and multiple-dose diclofenac during coadministration. *J Clin Pharmacol* 1993; **33**:936-43.