

Universidad de Ciencias Médicas de la Habana

Facultad de Post-Grado  
“Hermanos Ameijeiras”

**FACTORES DE RIESGO  
PARA EL SÍNDROME DE REPERFUSIÓN  
EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO**

Tesis en opción del Grado Científico de

Doctor en Ciencias Médicas

AUTOR

Lucas Cordoví de Armas

ASESORAS

Doctora en Ciencias Médicas Rosa E. Jiménez Paneque  
Doctora en Ciencias María I. Cordero Escobar

La Habana  
2010

## SÍNTESIS

Durante el trasplante hepático ortotópico (THO), el anestesiólogo enfrenta retos excepcionales, algunos, derivados de la insuficiencia hepática, otros, inherentes a una intervención quirúrgica técnicamente compleja. El momento más peligroso es la reperfusión del injerto cuando concluyen las anastomosis vasculares, debido a un colapso cardiovascular grave. Complicación denominada síndrome de reperfusión (SRP) tiene una incidencia aproximada de 30 %. Sus factores de riesgo (FR) permanecen incompletamente conocidos. Para comprobar la hipotética presencia de algunos FR se siguió prospectivamente una cohorte de 67 pacientes cirróticos operados para THO entre enero/2002 y marzo/2010 en el Hospital Hermanos Ameijeiras. Se evaluaron algunas variables conocidas como FR y una nueva: la magnitud del flujo inicial de reperfusión (MFIR). Veintidós (32,87%) receptores, presentaron SRP. Mediante análisis univariados se identificaron como FR: Mayor tiempo promedio de isquemia fría: 446 vs. 378 minutos ( $P < 0,05$ ); no realización de derivación porto-cava transitoria (DPCT): RR=3,1 ( $p < 0,05$ ) y una media superior de MFIR: 29,59 vs. 20,73 mL/segundo para el grupo que presentó el SRP. Una regresión logística identifica la MFIR como único FR independiente. ( $P < 0,05$ ), odds ratio=3,5. Se reitera la importancia del tiempo de isquemia y el beneficio de la DPCT. La MFIR es un nuevo FR para el SRP.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

<b>CONTENIDO</b>	<b>Pág.</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
Generalidades	1
Novedad del tema	5
Actualidad del tema	6
El objeto o esencia del tema	7
La hipótesis de la investigación	8
Los objetivos de la investigación	9
Fundamento metodológico y métodos utilizados	9
<b>CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO</b>	<b>13</b>
Síndrome de reperfusión y lesión por isquemia-reperfusión	14
Síndrome de reperfusión o de post-reperfusión	15
Lesión por isquemia-reperfusión	17
Factores hipotéticamente involucrados	18
<b>CAPÍTULO 2: PACIENTES Y MÉTODOS</b>	<b>29</b>
Diseño metodológico	30
Lugar y tiempo	30
Criterios de selección	30
Fases de la operación	31
Fase pre-anhepática o fase de disección y hepatectomía	31

<b>CONTENIDO (continuación)</b>	<b>Pág.</b>
Fase anhepática	32
Fase neo-hepática	32
Protocolo de anestesia	33
Valoración pre-operatoria	33
Monitorización inicial, primer acceso vascular y medicación	33
Inducción de la anestesia	34
Culminación del proceso de monitorización y de los accesos vasculares	35
Mantenimiento de la anestesia	36
Reemplazo de fluidos y transfusiones	38
Medidas profilácticas protocolizadas	38
Acciones del anestesiólogo por etapas del trasplante	40
Fase de disección y hepatectomía (pre-anhepática)	40
Fase anhepática	41
Fase de reperfusión del injerto (comienzo de la fase neo-hepática)	41
Medidas protocolizadas por el anestesiólogo para esta fase	43
Operacionalización de las variables	44
Variable dependiente: ocurrencia del Síndrome de Reperfusión	44
Variables independientes o factores de riesgo potenciales	44
Procedimiento estadístico	48
Aspectos éticos	50

<b>CONTENIDO (continuación)</b>	Pág.
<b>CAPÍTULO 3: RESULTADOS</b>	54
Resultados generales	54
Resultados del análisis univariado para las variables categóricas	57
Resultados del análisis univariado para las variables cuantitativas	58
Resultados del análisis multivariado	60
Capacidad de predicción de la función calculada	61
<b>CAPÍTULO 4: DISCUSIÓN</b>	66
Análisis del diseño	67
Acerca de los resultados obtenidos	69
Análisis de las alteraciones electrocardiográficas durante la reperfusión	74
Confirmación de la novedad y otras consideraciones teóricas	75
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	81
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	83

## **INTRODUCCIÓN**

### **Generalidades**

El primer trasplante de hígado en humanos tuvo lugar en la ciudad de Denver, Estados Unidos, en el año 1963 pero desafortunadamente resultó un fracaso. <sup>(1-3)</sup> No fue hasta 1967 que se informó acerca de un trasplante hepático con éxito a corto plazo y supervivencia de al menos un año post-trasplante. Después de esa fecha esta operación continuó con carácter experimental durante toda la década de 1970 y no es hasta el año 1983 que el trasplante de esta víscera se estandarizó como una alternativa terapéutica en adultos y niños. <sup>(1-3)</sup> A pesar de su amplia expansión en buena parte del orbe y de una supervivencia postoperatoria que ronda el 80-85 % al año, ésta es una de las más complejas, riesgosas y difíciles intervenciones quirúrgicas que se conocen. <sup>(4)</sup>

El trasplante hepático es la sustitución del hígado enfermo por un hígado sano en calidad de injerto. La técnica más comúnmente empleada es el trasplante ortotópico (THO) en la cual el órgano nativo es removido íntegramente y reemplazado por el injerto en su localización anatómica normal. <sup>(1,5)</sup>

Esta operación es potencialmente aplicable a cualquier hepatopatía aguda o crónica que resulte en una insuficiencia o daño irreversible del órgano siempre que el receptor no

muestre alguna condición que condene el trasplante al fracaso como es el caso de metástasis a distancia del órgano, abuso de alcohol u otras drogas o infecciones activas. <sup>(1,5)</sup>

Contraindicaciones menos absolutas resultan de afecciones cardiovasculares, respiratorias o sistémicas graves así como la edad avanzada entre otras. <sup>(1,5)</sup>

La mayoría de los trasplantes de hígado se efectúan en pacientes que sufren de afecciones hepáticas en las cuales la fibrosis constituye un importante factor patogénico. <sup>(4)</sup>

Esta operación se realiza mediante una amplia incisión que se efectúa en la parte superior del abdomen, generalmente paralela al reborde costal de ambos lados. <sup>5</sup> Una hepatectomía que involucra el corte de todos los ligamentos de sostén de esta glándula así como el conducto biliar común, la arteria hepática, las venas supra-hepáticas y la vena porta. <sup>(1,5)</sup>

Como se detallará más adelante, la porción retro-hepática de la vena cava inferior puede removerse o conservarse en dependencia de la técnica quirúrgica. <sup>(1,6-8)</sup>

La sangre que permanece en los vasos sanguíneos del órgano a trasplantar, se sustituye *in situ* durante la operación en el donante mediante la perfusión de una solución con temperaturas de 0-4 grados centígrados cuyos componentes químicos tienen efectos y concentraciones estandarizados para la preservación de órganos. <sup>(9-11)</sup> En dicha solución y a esas temperaturas, el hígado se conserva hasta el momento del implante en el receptor.

El implante consiste en las anastomosis, donante-receptor, de la vena cava inferior, la vena porta y la arteria hepática. Cuando el flujo sanguíneo se restablece en el injerto, la

vía biliar es reconstruida, ya sea mediante una anastomosis entre la vía biliar común donante-receptor o mediante una anastomosis de la vía biliar del donante y el intestino del receptor. <sup>(9-11)</sup>

Es una operación que suele tomar entre cinco y seis horas pero puede ser más breve o prolongada en dependencia de disímiles factores. <sup>(12)</sup>

El THO es un reto que alcanza niveles inusitados por razones diversas que van desde la gravedad de la enfermedad hepática terminal y las complejidades anatómicas y fisiológicas del órgano, hasta los ambiguos ajustes de la inmunosupresión después de una intervención quirúrgica que se realiza en condiciones de urgencia.

Durante esta operación existe siempre una amenaza latente relacionada con la incorporación de la víscera recién injertada a la circulación del receptor y que se identifica con el nombre de Síndrome de Reperusión (SRP). <sup>(13,14)</sup>

El SRP en el THO, es un conjunto potencialmente letal de manifestaciones hemodinámicas y humorales observables en el ámbito de un enfermo anestesiado que se encuentra bajo monitorización avanzada de dichos indicadores, después de tiempos disímiles de ausencia total de la víscera nativa y de isquemia del injerto. <sup>(1,13-23)</sup>

La incidencia del SRP se comunica en distintas investigaciones en un rango que se desplaza de 2 a 49,3%, con una cifra intermedia de 30 %. <sup>(11,12,15,24-26)</sup>

El SRP se presenta en los minutos que siguen a la retirada de las pinzas quirúrgicas de los gruesos vasos venosos que ingresan al hígado trasplantado y que emergen de él. La manifestación más prominente es una caída brusca de la tensión arterial sistémica la cual se acompaña de alteraciones electrocardiográficas típicas de un colapso cardiovascular, en el que una depresión de la contractilidad del músculo cardíaco que se expresa con

elevaciones de las presiones de llenado, obligan al terapeuta a ejecutar acciones oportunas y precisas con la finalidad de evitar los irreversibles daños de una prolongación de este proceso o su evolución hacia una parada cardíaca que pudiera ser refractaria. <sup>(23,26)</sup> En estas circunstancias tan complejas, no es posible excluir eventuales efectos asociados a una terapia excesiva, insuficiente, extemporánea o una combinación de estos rasgos.

Al tiempo que estas manifestaciones cardiovasculares acontecen, tienen lugar otras alteraciones químicas y físicas caracterizadas por hiperpotasemia, descenso del calcio sérico ionizado, hiperosmolaridad, acidemia metabólica e hipotermia. <sup>(17,21,22,27,28)</sup>

Otras sustancias no dosificadas sistemáticamente en la práctica clínica, pero con demostrados efectos deletéreos en el sistema cardiovascular, se invocan también como parte del espectro metabólico del SRP. <sup>(17,18,21,22,27-30)</sup>

Si se consideran, la elevada incidencia y gravedad de tal conjunto de manifestaciones, se deducirá la importancia de prever cualquier factor asociado a dicho evento.

Los mecanismos subyacentes a este fenómeno son complejos, heterogéneos e incompletamente conocidos. Se pueden encontrar en la literatura especializada y publicada desde 1986, diversos informes que tanto en el terreno clínico como en el de las ciencias básicas, intentan aportar luz en esta amalgama de alteraciones en el que hay un denominador común: la isquemia del órgano trasplantado. <sup>(12,18,31,32)</sup>

Cuando la técnica quirúrgica seleccionada implica el cierre de la vena porta, como son los casos de la hepatectomía en bloque con resección de la vena cava retro-hepática sin derivación veno-venosa extracorpórea o la preservación de la cava (técnica de *piggyback*) pero sin derivación porto-cava transitoria (DPCT), al fenómeno de la

isquemia y reperfusión del injerto, se añaden los efectos de un tiempo variable de estancamiento venoso en el territorio esplácnico de los vasos mesentéricos. <sup>(33,34)</sup>

Desde 1987, poco después de iniciar el programa de THO, la Institución sede de esta investigación desarrolló protocolos para identificar cuáles de estos trastornos se presentaban en los receptores durante la revascularización de los injertos. <sup>(22,35)</sup>

En esos dos informes publicados en 1989 y 1990 respectivamente, se expuso la sospecha acerca de una posible asociación entre los aspectos de la reperfusión como fenómeno clínicamente evaluable y la presentación del SRP. Desde entonces, se ha seguido sistemáticamente este tema y al tiempo que autores contemporáneos, en centros con mayor experiencia permanecen enfocados en esta complicación, <sup>(18,24,25)</sup> el autor del presente informe ha participado en investigaciones orientadas hacia la reducción de factores y la identificación de alternativas que disminuyan la incidencia de dicho síndrome y mejoren los resultados de estas intervenciones quirúrgicas. <sup>(20,36)</sup> Sin embargo, no existen investigaciones locales y las que han publicado algunos autores foráneos, no muestran conclusiones que permitan prever con toda certidumbre aquellas circunstancias que favorecen o se asocian a este peligroso evento. <sup>(12,15,18,24,25,28,30,37)</sup>

### **Novedad del tema**

Con el empleo del servicio de búsqueda avanzada en bases de datos indizadas de MEDLINE y con las palabras clave en inglés, combinadas de la siguiente forma: (liver transplantation or orthotopic liver transplantation) AND (reperfusion syndrome OR postreperfusion syndrome) AND (predictors OR risk factors) se obtuvieron, el 30 de mayo de 2009, un total de 17 informes de los cuales sólo seis se concentraban en factores de riesgo para el SRP y ninguno consideró al flujo sanguíneo inicial a través del

injerto, como un posible indicador para dicho evento (ver tabla 1). Solamente una referencia de 2001 incluyó los flujos medidos mediante técnica Doppler en la arteria hepática y la vena porta con una asociación no significativa con la ocurrencia de esta complicación. <sup>(12)</sup> Nanashima y colaboradores <sup>(12)</sup> no ofrecieron detalles acerca del momento en que tales mediciones se practicaron para poder estimar su relación con el SRP.

La novedad de esta tesis consiste pues, en que los factores que predisponen para la presentación del SRP no se encuentran identificados en el entorno en que se desarrolla esta investigación donde no hay estudios terminados que contribuyan a su individualización. Por otro lado, la heterogeneidad de circunstancias que pueden favorecer este trastorno en las diferentes condiciones socioeconómicas, étnicas, organizativas y aquellas derivadas del modelo de atención sanitaria, pudieran ofrecer resultados diferentes para cada grupo de enfermos estudiados. Otro aspecto novedoso y singular de la presente investigación es la incorporación y evaluación de una nueva variable con potencial carácter predictivo de esta complicación: la magnitud del flujo sanguíneo inicial, medido durante el "lavado" endovascular del injerto, antes de su incorporación definitiva a la circulación del receptor.

### **Actualidad del tema**

La actualidad de este tema queda evidenciada por dos razones tangibles: primero, el número de THO se incrementa en el mundo hasta cifras que sobrepasan la disponibilidad de órganos trasplantables <sup>(5)</sup> y países con economías emergentes, como es el caso de Cuba, desarrollan programas para la incorporación y perfeccionamiento de este tipo de

intervención. Segundo, el SRP, por su incidencia, gravedad y letalidad potencial, es un tema recurrente en la literatura de los últimos años.<sup>(1,5,16,19,23,25,27,29,31,33,38)</sup>

Por tanto, investigaciones relacionadas con esta complicación, especialmente en lo concerniente a factores que lo favorecen, pueden aportar información útil y necesaria al equipo médico encargado de estos procedimientos.

### **El objeto o esencia del tema**

El objeto o asunto central de la tesis es el SRP, no en su definición, manifestaciones o impacto a mediano plazo, para lo cual hay suficiente información disponible,<sup>(27)</sup> sino la identificación de aquellos factores o circunstancias que preceden a la reperfusión del injerto y que puedan constituir indicadores de predicción o advertencia. La importancia de alcanzar este propósito emerge de tres elementos cardinales: primero, la extrema gravedad del síndrome, segundo, lo imperativo de adoptar medidas profilácticas que han de establecerse con precaución, pues las mismas no están exentas de complicaciones y tercero, el compromiso ético y científico de alcanzar los mejores resultados en cada paso de la intervención.

El segundo elemento enunciado en el párrafo precedente, involucra de manera singular al equipo de anestesiología y reanimación por cuanto parte de la profilaxis, vigilancia, y tratamiento de esta complicación, corren esencialmente a cargo de estos especialistas.

En algunas publicaciones se ha recomendado la administración antecedida de bicarbonato de sodio y de sales de calcio para contrarrestar los peligros de la reperfusión<sup>(11,15,17)</sup> pero si se tiene en cuenta que el SRP acontece en 30 % de los receptores, es evidente que habrá 70 % de ellos innecesariamente expuestos a los

peligros de esta terapia debido a una alcalinización exagerada y a un aumento pernicioso del calcio sérico ionizado, con sus consabidas complicaciones. <sup>(39)</sup>

Otros autores, en cambio, pautan la aplicación de tales medidas terapéuticas una vez que el SRP comienza a presentarse, supuestamente en aras de evitar iatrogenias de una terapia excesiva. <sup>(25,30,40)</sup> Sin embargo, esta segunda orientación podría resultar demorada.

Por consiguiente, existe una fisura de seguridad en cualquiera de estos dos protocolos terapéuticos y por lo tanto, la necesidad de restaurar o al menos reducir, el peligro que esta brecha representa.

### **La hipótesis de la investigación**

La hipótesis de esta investigación se basa en los siguientes argumentos:

Primero, por diversos mecanismos de origen múltiple, el SRP podría acontecer como una consecuencia aislada o combinada de características propias del donante (edad, estado fisiológico, tratamientos y estadía en cuidados intensivos), situaciones originadas durante la preservación y manipulación del injerto (soluciones de preservación y tiempos de isquemia), variables asociadas al estado de integridad de este órgano (presencia previa de enfermedad grasa no alcohólica en el donante), características propias del estado físico del receptor (edad, sexo, evolución de la enfermedad hepática o de otras afecciones), de su homeostasia al momento de enfrentar la reperfusión (condiciones hemodinámicas, metabólicas y diuresis) así como de otras motivadas o relacionadas con la técnica quirúrgica. El efecto que estas variables pudieran tener en la facilitación o producción del SRP se expondrá con más detalles en el capítulo de Marco Teórico y algunas de ellas ya se han evaluado por diversos autores (ver tabla 1).

Segundo, el flujo (volumen en unidad de tiempo) inicial de sangre con el cual el injerto comienza a reperfundirse, pudiera ejercer también una importante influencia en la presentación del SRP toda vez que la sangre emergente del injerto frío e isquémico, mezclada con aquella procedente del intestino congestivo, (debido al cierre temporal de la vena porta) es un fenómeno análogo a la inyección en el torrente circulatorio de cualquier sustancia con un límite de toxicidad muy bajo para el sistema cardiovascular. En otras palabras, es plausible admitir que existe una relación directamente proporcional entre la magnitud del flujo inicial de la reperfusión (MFIR) y los efectos deletéreos que la misma causa en la circulación del receptor.

### **Los objetivos de la investigación**

- 1) Evaluar si, el grupo de variables hipotéticamente asociadas a la ocurrencia del SRP y delineadas en la hipótesis, se pueden considerar factores de riesgo de aparición del SRP en el THO realizado en las condiciones de esta institución.
- 2) Dilucidar si alguna de estas variables se puede considerar factor de riesgo independiente en la aparición del SRP.

### **Fundamento metodológico y métodos utilizados**

Para evaluar la veracidad de esta hipótesis se dispuso realizar un estudio observacional analítico de cohorte. La cohorte estuvo conformada por los pacientes que, con indicación de THO, arribaron al momento en que se realizaría la operación una vez cumplidos los criterios de elegibilidad preestablecidos. Cada receptor se siguió en el tiempo durante cinco minutos después de iniciada la fase neohepática, momento en el cual se decide, en virtud de la definición clásicamente enunciada para esta entidad, (ver detalles más

adelante) que ese paciente ya no sufrirá un SRP. Se trata de una cohorte con la peculiaridad que el tiempo de seguimiento dura sólo cinco minutos.

**Tabla 1. Principales resultados de las seis investigaciones indizadas por MEDLINE en busca de factores de riesgo para el SRP**

<b>Autores</b>	<b>Diseño</b>	<b>Número de receptores</b>	<b>Lugar año</b>	<b>Factores de riesgo</b>
Garutti Martinez I. et al.	Retrospectivo Regresión logística	94	Madrid 1997	Menos de 50% de incremento del índice de resistencia vascular sistémica como respuesta al pinzamiento de la vena cava inferior.
Chui AKK et al.	Retrospectivo Análisis univariado Regresión logística	321	Sídney 2000	Tiempos de isquemia prolongados, hiperpotasemia en la reperfusión, hipotermia, donantes sub-óptimos y esteatosis del injerto
Nanashima A et al.	Retrospectivo ANOVA Correlación de Pearson	100	Sídney 2001	Donante mayor de 50 años
Ayanoglu HO et al.	Retrospectivo Regresión logística	145	Izmir 2003	Menor tiempo de fase anhepática, mayores requerimientos de calcio, mayor frecuencia cardiaca y menor presión venosa central antes de la reperfusión.
Tsinari KK et al.	Retrospectivo ANOVA	61	Miami 2004	Mayor edad y estado físico del receptor según escala de la ASA. (De hiperpotasemia):
Xia VW et al.	Retrospectivo Análisis univariado Regresión logística Curvas ROC	1124	Los Ángeles 2007	Hiperpotasemia basal, mayores tiempos de isquemia caliente, mayor estadía del donante en el hospital, donantes en muerte cardiaca, menor gasto urinario antes de la reperfusión y uso de derivación veno-venosa.
Paugam-Burtz C et al.	Prospectivo Análisis bivariado Regresión logística	75	Paris 2009	No uso de derivación porto-cava transitoria Mayor tiempo de isquemia fría.

## MARCO TEÓRICO

Con el advenimiento de la ciclosporina A, empleada inicialmente en el trasplante de riñón y posteriormente en el THO, <sup>(2)</sup> esta operación se ha confirmado como la alternativa terapéutica definitiva para los enfermos que sufren una insuficiencia hepática como última fase de diversas afecciones agudas o crónicas del órgano. <sup>(4,5)</sup>

Los cambios metabólicos que comúnmente ocurren durante un THO resultan del proceso patológico presente en el receptor quien sufre no solamente de una disfunción hepática preexistente sino que además, se expone a una fase de exclusión del órgano así como a los daños que generan la isquemia, la conservación y la reperfusión del hígado obtenido de un donante en disímiles condiciones anatómicas y fisiológicas no siempre dentro de los límites de la homeostasia óptima. El deterioro provocado por estas noxas y la conservación fría, se agrava por una variedad de procesos bioquímicos e inmunológicos que se desencadenan inmediatamente después de la revascularización. <sup>(13,17,18,22,31,33,34)</sup> Durante los primeros minutos de reinicio de la circulación a través del injerto, son comunes elevaciones del potasio y de la osmolaridad del plasma, descensos del pH, del bicarbonato y del calcio ionizado así como caídas concurrentes de la temperatura corporal hasta en más de 1,5 °C.

<sup>(1,15,17,18,22)</sup>

El sistema cardiovascular es la diana principal de dichas desviaciones. Son frecuentes diversos tipos de arritmias, se producen reducciones de la resistencia vascular y de la contractilidad del músculo cardíaco y como consecuencia de todo ello, disminución de la presión arterial. <sup>(13,14,19,21,27,35,37)</sup>

Pero independientemente de todas estas alteraciones, el SRP se define en base a una reducción (sostenida por al menos un minuto, dentro de los primeros cinco minutos) de 30% o más de las cifras basales de presión arterial media después de retirar las pinzas de las venas porta y cava del receptor. <sup>(11,12,14,25,27,37)</sup>

La perspectiva teórica acerca de la naturaleza bioquímica del SRP en el THO está disponible en revisiones recientes. <sup>(31,32)</sup> Sin embargo, resulta de importancia distinguir los mecanismos de la lesión por isquemia-reperusión que comprometen la integridad anátomo-funcional del injerto *per sé* de aquellos factores que, sin dejar de estar relacionados con estos últimos, están asociados al SRP como entidad que sufre el receptor. <sup>(29)</sup>

#### *Síndrome de reperusión (o síndrome post-reperusión) y lesión por isquemia-reperusión*

En la mayoría de las bases de datos informatizadas o bibliotecas virtuales, puede accederse a investigaciones indizadas indistintamente con los descriptores que aparecen en el precedente subtítulo y es importante distinguir ambos fenómenos. Recientemente Cao y colaboradores, <sup>(16)</sup> publicaron un informe de caso en el que probablemente se establecieron afirmaciones basadas en cierta carencia de discriminación para dichos conceptos. Posteriormente esta información se impugnó en requerimiento a la claridad que debe tenerse ante tales deducciones. <sup>(19)</sup> En el año 2006 Kodakat y colaboradores, <sup>(29)</sup> publicaron un caso clínico que los autores interpretaron como SRP durante una re-

laparotomía por un trauma hepático que contenía un empaquetamiento intra-abdominal con fines hemostáticos. En ese informe se establece una clara distinción entre ambos conceptos.

### *Síndrome de reperfusión o de post-reperfusión*

Semiológicamente, síndrome es un conjunto de manifestaciones objetivas, subjetivas o ambas que un enfermo puede mostrar y cuyo origen puede ser diverso. En el caso del SRP, éste no es exclusivo de la revascularización del injerto ortotópico de hígado ni de otros órganos sólidos trasplantados, por cuanto existen otras circunstancias clínicas en las que zonas o áreas de variable extensión o volumen de tejido, pueden quedar, como consecuencia de enfermedad, accidente o deliberadamente (como parte de algún tratamiento médico) expuestas a lapsos variables de supresión circulatoria para después, reiniciar a su través, un flujo igual al precedente o con frecuencia, compensatoriamente elevado.<sup>(29)</sup> Puede acontecer, por ejemplo, al reperfundir áreas extensas sin flujo arterial durante intervenciones mayores de la aorta, al comienzo de la reanimación de un shock hemorrágico, al retirar un torniquete prolongado, al liberar víctimas de derrumbes comprimidas por escombros u otros objetos, así como al descomprimir hematomas u otras formaciones que se expanden en espacios cerrados por aponeurosis. En todas estas situaciones pueden presentarse alteraciones sistémicas con riesgo vital.<sup>(29,41-43)</sup>

La exposición temporal de diversos órganos a una carencia de flujo sanguíneo provoca desajustes celulares disímiles en dependencia de las funciones específicas del tejido, su consumo de oxígeno, la composición química de sus células y la existencia o no de un pre-condicionamiento isquémico. Pero en todo caso, existe un evento común: la hipoxia

de los tejidos. Este desequilibrio entre la oferta y la demanda del gas, trae como consecuencia un déficit de energía que compromete, en grados diferentes, la integridad estructural y funcional de las membranas, las cuales muestran una incapacidad para mantener las concentraciones fisiológicas de electrolitos, enzimas, catabolitos y mediadores, en sus respectivos compartimientos. <sup>(43,44)</sup> Cuando la cantidad total de tales componentes químicos alcanza un determinado nivel, el reinicio del flujo nutritivo puede provocar su irrupción en la sangre eferente a concentraciones cuyos efectos perniciosos locales, sistémicos o ambos, alteran órganos vitales como corazón y pulmones. La formación de trombos es un peligro más en tales casos. <sup>(44)</sup>

El metabolismo anaeróbico, consecuencia de una reducción o ausencia de riego sanguíneo, y por consiguiente de una carencia de oxígeno, trae consigo una producción excesiva de ácido láctico, lo cual induce en los tejidos involucrados, un incremento en la concentración, primero intracelular y después extracelular, de hidrogeniones. La bomba sodio-potasio dependiente de una alta disponibilidad de energía, derivable sólo de un metabolismo aeróbico indemne, fracasa y con ella, la membrana celular, de modo que las relativamente elevadas cantidades intracelulares de potasio, catión normalmente confinado al espacio intracelular, comienzan a fluir hacia el intersticio según su gradiente de concentración. Otros metabolitos como el ADP y el lactato, conjuntamente con el potasio y los hidrogeniones, se han considerado entre los principales responsables del colapso circulatorio, arritmias y muerte observadas durante la reperfusión de diversas áreas u órganos isquémicos. <sup>(29,42-44)</sup>

En el caso de la reperfusión de vísceras y esencialmente las abdominales, tal reinicio del flujo sanguíneo representa un peligro sobreañadido. En el caso de los órganos sólidos,

como el hígado y el páncreas, la isquemia provoca, además de las noxas precedentemente enunciadas, la formación de mediadores específicos y la liberación de enzimas con notables efectos deletéreos en la circulación sistémica y otros órganos distantes. <sup>(6,27,34,37,42-44)</sup> El hígado, debido a su volumen relativamente grande, ser una glándula cuya actividad metabólica es única en la economía de la mayoría de los mamíferos y estar localizada apenas a unos centímetros de la aurícula derecha, constituye, después de un período de isquemia, una de las fuentes de metabolitos y mediadores más peligrosos de la interrelación anatomía-fisiología del ser humano. <sup>(29)</sup>

Cuando se trata del intestino, sobre todo aquellas regiones cuyas mucosas y contenido poseen una exuberante flora bacteriana, la disfunción de la integridad de sus membranas, provocado por isquemia seguida de reperfusión, puede tener consecuencias letales, debido a la irrupción en la circulación de sustancias originadas por el metabolismo bacteriano o a componentes propios de estos microorganismos como las endotoxinas. <sup>(42-44)</sup>

#### *Lesión por isquemia-reperfusión (LI-R)*

La LI-R y el SRP tienen un origen común pero la primera, es generalmente un fenómeno menos inmediato y menos visible por encima del horizonte clínico del anestesiólogo salvo en el caso de la reperfusión del tejido cardíaco que sucede a una trombolisis o a una revascularización coronaria, por cuanto puede sucederse de manifestaciones de gravedad variable y ocasionalmente mortales, debido a la importancia funcional de este órgano. <sup>(45)</sup>

La LI-R suele caracterizarse por una cascada de acontecimientos que dañan primariamente al órgano o tejido reperfundido *in situ*. Durante la carencia del oxígeno se

genera, como tendencia compensatoria, un desequilibrio de enzimas, condición que hace de la reperfusión, la responsable primordial de la sucesión de reacciones químicas que conducen a un daño, en ocasiones irreversible, para algunas estructuras intracelulares como las mitocondrias, el núcleo y membranas sensibles a la per-oxidación. Es un evento independiente de la naturaleza antigénica del órgano reperfundido. En el caso del hígado, incluye activación de las células de Kupffer, generación de compuestos reactivos de oxígeno como el anión superóxido ( $O_2^-$ ), el radical hidroxilo ( $OH^\cdot$ ) y el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) además de infiltración de polimorfo-nucleares, incremento de la adhesión molecular, liberación de citoquinas y ensanchamiento de las brechas entre las células endoteliales de los capilares sinusoidales. <sup>(31,32,44)</sup>

El mecanismo exacto de toda esta secuencia permanece ignoto, sin embargo, los hechos conocidos indican que los acontecimientos bioquímicos ligados al estrés oxidativo, desempeñan una acción clave en este nocivo proceso intracelular que conduce a la peroxidación del ADN, de las proteínas y de los lípidos con todas las implicaciones de estas reacciones en diferentes orgánulos. <sup>(32,44)</sup> La expresión final de esta lesión a niveles micro y ultra-estructural se denomina necro-apoptosis. <sup>(31)</sup>

#### *Factores involucrados y su relación hipotética con el SRP*

Los factores tradicionalmente invocados en la hipótesis de la patogenia del SRP en el THO pueden agruparse en las siguientes categorías o grupos:

**La isquemia:** íntimamente relacionada con el tiempo y las condiciones a las que se somete el órgano a la ausencia de oxígeno, desencadena un complejo sistema de noxas explicadas en párrafos precedentes, que pueden revelar, si no todas, una parte esencial

de la secuencia de sucesos descritos en esta entidad<sup>(44)</sup> Las investigaciones de Chui,<sup>(18)</sup> Xia<sup>(28)</sup> y Paugam-Burtz<sup>(25)</sup> con sus respectivos colaboradores señalan esta asociación.

**Soluciones de preservación:** Una propiedad de tales soluciones es la presencia en ellas de sustancias con efectos potencialmente nocivos sobre la función del músculo cardíaco y del tono del músculo liso vascular. En esencia, las concentraciones de potasio de estas soluciones<sup>(9,11,17,22,23,30)</sup> (como es el caso de la Solución Wisconsin), se encuentran entre los factores propuestos como causantes o contribuyentes de las manifestaciones cardiovasculares propias del SRP. Por otra parte, Ko y colaboradores<sup>(10)</sup> atribuyeron a la histamina (con su marcado carácter vasodilatador), derivada de la histidina contenida en la solución HTK (histidina-triptófano-ketoglutarato), el fenómeno de colapso circulatorio observado durante el SRP.

**El donante:** no lejos de los factores asociados a la isquemia, la edad del donante,<sup>(12)</sup> su estadía en cuidados intensivos,<sup>(28,46)</sup> con énfasis en los tiempos de deterioro circulatorio, propios del sujeto en muerte encefálica<sup>(28)</sup> (sin dejar de mencionar las extracciones efectuadas en donantes en asistolia) y los tiempos y dosis de apoyo con drogas inotrópicas,<sup>(28,46)</sup> con acciones vasoconstrictoras en el territorio esplácnico, son circunstancias también estudiadas en aras de explicar el SRP.

**Esteatosis del injerto:** En una reciente revisión<sup>(47)</sup> se expusieron consideraciones referentes a la enfermedad grasa no alcohólica del hígado y su relación con el trasplante hepático. En dicha investigación se destacan diversos aspectos pero en concordancia con el tema que nos ocupa, deben señalarse los siguientes argumentos:

1. Relación causa-efecto: mientras que para una relación causa-efecto entre la L I-R, la disfunción primaria del injerto y la esteatosis hay suficientes explicaciones

originadas en la misma patogenia de la enfermedad, <sup>(47-50)</sup> no sucede lo mismo con el SRP en cuyo caso, la información disponible es menos consistente; sólo Chui y colaboradores <sup>(18)</sup> encontraron una asociación significativa entre este síndrome y la esteatosis. Estos autores, arguyeron como causas, la liberación de mediadores pro-inflamatorios, generación de radicales libres, secuestro-activación de neutrófilos y la presencia de sustancias vasoactivas tales como arginasa y algunos metabolitos del ácido araquidónico que supuestamente deben ser más abundantes en hígados dañados por la combinación de esteatosis e isquemia prolongada.<sup>(18)</sup> En contraste con tales explicaciones Nanashima A y colaboradores <sup>(12)</sup> y Paugam-Burtz C y colaboradores <sup>(25)</sup> no identificaron asociaciones entre el SRP y la esteatosis del injerto.

2. Diagnóstico: con frecuencia, esta lesión se diagnostica por el equipo quirúrgico de extracción a partir de la observación y la palpación del órgano en el acto de la extracción de órganos donados. Sin embargo, el valor predictivo positivo de esta evaluación clínica no alcanza 20% cuando la infiltración grasa es moderada y este valor se aproxima a 70% si es grave. <sup>(48)</sup> Esta certeza pone en tela de juicio cualquier resultado investigativo basado en un diagnóstico realizado en las condiciones subjetivas del examen de la víscera al momento de la extracción. La perentoriedad de la biopsia es aceptada por la mayoría de las autoridades en este tema debido a que la lesión por infiltración grasa del hígado puede estar presente desde 13 hasta 28% de los donantes cadavéricos. <sup>(50)</sup> En este mismo informe Imbert y colaboradores <sup>(50)</sup> en 589 donantes vivos, identificaron que 51,4 % de ellos mostraba una infiltración grasa de hasta 5%, 10,4% revelaba más de 30% y

2,2% exhibía un patrón avanzado de la enfermedad con componentes inflamatorios de esteatohepatitis. En contraste con esta certeza se encuentra el riesgo de practicar una biopsia de manera sistemática debido a la posibilidad de hemorragia en un receptor cuya hemostasia se encuentra comprometida y para lo cual se han propuesto métodos diagnósticos no invasivos.<sup>(51)</sup>

3. Conceptos relacionados: el término esteatosis aparece en las bases de datos de la Biblioteca Médica Nacional de los Estados Unidos mediante el sitio web <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez> donde el usuario tiene acceso libre al *Medical Subject Heading* (MeSH) y en este enlace es redirigido a los términos *fatty liver* cuya definición o concepto expresa que es el color amarillo del hígado provocado por infiltración grasa de las células del parénquima y que la anormal acumulación de lípidos es frecuentemente en forma de triglicéridos ya sea a la manera de una única vacuola grande o como múltiples vacuolas pequeñas.<sup>(52)</sup>

Pero esta definición (sobre todo la primera parte del concepto) puede resultar excesivamente simplista si se utiliza, para tomar decisiones terapéuticas, donde se hace referencia al “color amarillo del hígado”. El origen y evolución de la enfermedad grasa no alcohólica de esta glándula (con unas siglas muy citadas - NAFLD- en inglés *nonalcoholic fatty liver disease*) es mucho más compleja y su impacto en la función de este órgano así como en su microcirculación, supone implicaciones de alcance específico en relación con el THO, sin tener en cuenta que la historia natural de la enfermedad por acumulación anormal de grasa del hígado continúa hacia etapas más graves de inflamación y fibrosis.<sup>(47,49)</sup>

**Estado físico del receptor:** debido al carácter sistémico del SRP no es posible soslayar la virtual influencia que el estado físico del receptor pudiera tener en la ocurrencia de esta complicación. Por el contrario, es necesario considerar que exista cierto grado de relación causa-efecto entre ambos. Las tres escalas de riesgo más frecuentemente empleadas para evaluar el riesgo peri-operatorio de muerte o morbilidad en el enfermo con enfermedad hepática terminal asignado a cualquier procedimiento quirúrgico son:

1. La escala de la American Society of Anesthesiologists (ASA), introducida originalmente en 1941 y modificada en 1963 <sup>(53,54)</sup>, (ver tabla 2) no se introdujo en la práctica anestesiológica ni se validó para este tipo de enfermos específicamente, mucho menos para estimar el riesgo de SRP en el THO. Es una escala ordinal con seis valores, los cinco primeros expresados en números romanos y un último valor E para las intervenciones de emergencia. Existe suficiente literatura para consultar la misma. <sup>(55)</sup> Tsinari y colaboradores <sup>(30)</sup> detectaron una significativa asociación entre el estado físico identificado por esta clasificación y los cambios metabólicos y electrolíticos que suceden a la reperfusión del injerto.

2. La escala de Child-Turcotte-Pugh (CTP), -ver tabla 3- una modificación de la escala de Child-Turcotte <sup>(56-58)</sup> y no concebida para estimar riesgos asociados al THO, utiliza dos variables subjetivas (grados de encefalopatía y de ascitis) en un total de cinco indicadores entre los cuales no se incluye la creatinina sérica cuya importancia para evaluar la función renal es clave en la estimación del pronóstico de estos pacientes debido al compromiso de esta función que suele acompañar al síndrome de insuficiencia hepática. <sup>(59,60)</sup> Esta escala tiene un mínimo de cinco puntos y un máximo de 15. Se ha empleado también en la estimación del riesgo de

SRP pero no hay antecedentes de asociación con el estado del receptor evaluados por esta escala. <sup>(12,15,25)</sup>

3. La escala que ofrece el *Model for end-stage liver disease* (MELD) adoptada por la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) de los Estados Unidos para diversos procedimientos, incluido la asignación de prioridades para recibir el órgano y reordenamiento de las listas de espera, se introdujo inicialmente, al igual que la escala de Child-Pugh, para estimar la supervivencia de enfermos con hipertensión portal tratados con técnicas derivativas porto-sistémicas. <sup>(56,58)</sup>. Para calcular el valor de esta escala basta con emplear el modelo creado por Malinchoc y colaboradores <sup>(58)</sup> y cuya ecuación (ver más adelante en el capítulo de Pacientes y Métodos) funciona de manera automática al acceder a los recursos disponibles en la página web [www.unos.org](http://www.unos.org). Dicha escala utiliza tres indicadores objetivos obtenidos del laboratorio a partir de una muestra de sangre: la bilirrubina en mg/dL, la creatinina en mg/dL y el INR (del inglés *international normalized ratio*) para el tiempo de protrombina. El resultado de ese cálculo ofrece valores extremos que suelen encontrarse entre seis, para los menos enfermos y 40 o más para los más graves. Esta escala se ha sometido también a pruebas de hipótesis de una posible asociación con el SRP sin que se hayan detectado asociaciones significativas. <sup>(25,28)</sup>

**Administración de aprotinina:** controvertido agente inhibidor de las proteasas <sup>66</sup> que neutraliza la actividad de la plasmina, tiene también acciones antiinflamatoria y antikaliceína que pueden reducir la ocurrencia o intensidad del SRP al interferir en la cascada de formación de mediadores de la inflamación. <sup>(38,61)</sup>

Debido a su probada efectividad frente a los trastornos de la hemostasia y la fibrinólisis durante el THO, <sup>(62)</sup> la aprotinina se mantiene en protocolos contemporáneos de esta operación. <sup>(25)</sup>

**Tratamiento previo con antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos:** el desarrollo de hipertensión portal, várices esofágicas y hemorragias digestivas que con frecuencia acompañan a la cirrosis en sus etapas avanzadas, con todas sus manifestaciones, se trata frecuentemente con antagonistas de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Por tanto, la influencia que estas drogas pudieran tener al momento de la reperfusión del injerto, debe tomarse en cuenta debido a la farmacodinamia de estos agentes, tanto en la función cardíaca, en su naturaleza de bomba contráctil, como aquellos efectos en el gasto cardíaco y la circulación *per sé*. <sup>(63,64)</sup> No existen antecedentes de que esta terapia tenga influencia en la presentación del SRP y así lo indica el reciente estudio de Paugam-Burtz y colaboradores. <sup>(25)</sup>

**Perfil hemodinámico pre-reperfusión:** Independientemente de que las relaciones causa-efecto que rodeen al SRP incluyan factores de diversa naturaleza, esta entidad es en su esencia, un evento cardiovascular y hemodinámico, por consiguiente, no es posible eludir el estado circulatorio que presenta el receptor, momentos antes de enfrentar la reperfusión del injerto, como un factor de predicción para el SRP. <sup>(37,59)</sup>

**Calcio sérico ionizado, potasio sérico, estado ácido-básico y función renal al momento de la reperfusión:** Las alteraciones relacionadas con el equilibrio electrolítico (hiperpotasemia, hipocalcemia iónica, e hiperosmolaridad) y ácido-básico (acidemia metabólica) se encuentran entre las primeras relaciones causa-efecto propuestas para explicar el SRP. <sup>17,22</sup> Pero posteriormente surgieron informes que rechazaban a esas

desviaciones como la única causa del SRP, independientemente de la persistencia de hiperkalemia, acidemia y descenso del calcio iónico. <sup>(12,14)</sup> Por tanto, las variaciones del medio interno se mantienen entre los factores que deben estimarse para explicar esta complicación. Consecuentemente, no es posible, siempre que se pretenda identificar factores pronósticos, obviar los valores de esos electrolitos en los minutos que preceden a la reperfusión del injerto debido al efecto aditivo que sobre los mismos pudiera provocar el reingreso de un flujo pletórico de sangre a través de un órgano isquémico y constituirse un factor más en la incidencia de esta complicación.

Los efectos perniciosos de una elevación del potasio sérico coincidente con una caída del calcio ionizado y del pH, en el aparato cardiovascular, (tanto en el músculo cardiaco como en el músculo liso vascular) son bien conocidos para el especialista en medicina peri-operatoria y hay suficiente información básica disponible. <sup>(65)</sup>

En íntima relación con la homeostasis del pH y de los iones en el medio extracelular, se encuentra la función renal. Una evaluación de esta función puede estimarse indirectamente de los valores de creatinina determinados horas o minutos antes de llevar al receptor al quirófano pero la forma universalmente empleada en medicina peri-operatoria es la diuresis horaria o gasto urinario, por tanto, no es posible rechazar la hipótesis de una posible asociación de esta variable con el SRP y tener ésta, por tanto, algún valor predictivo para esa contingencia. En otras palabras, no es posible rechazar *a priori* la hipótesis de una asociación entre el gasto urinario y la ocurrencia del SRP. <sup>(28,32)</sup>

**La técnica quirúrgica.** En el capítulo Introducción se emitieron algunos argumentos relacionados con este tema. Las técnicas quirúrgicas para el THO han evolucionado por

diferentes etapas de su desarrollo pero existen actualmente, cuatro métodos que se mantienen vigentes en las diferentes escuelas o grupos de trasplante de este órgano. <sup>(8)</sup> En cualquier caso, esta operación implica importantes modificaciones de la circulación de retorno proveniente tanto del área esplácnica como del territorio somático, ubicados por debajo del diafragma. Pero una vez que se ha decidido, para practicar la hepatectomía del receptor, la preservación de la vena cava, [técnica de *piggyback* <sup>(34)</sup>] la principal disimilitud previsible, en relación con los cambios circulatorios, es aquella que emerge de establecer o no una DPCT. <sup>(6,20,36)</sup> Cuando se coloca una pinza hemostática en la vena porta, paso inherente y obligado de la disección y ablación del órgano enfermo, una proporción significativa del retorno venoso proveniente del intestino queda, al menos, parcialmente bloqueado y por tanto sobreviene una caída correspondiente del gasto cardíaco. <sup>(20,34,36)</sup> A este fenómeno de carácter estrictamente circulatorio se añaden los de la congestión del intestino, órgano peculiar por su susceptibilidad a la isquemia y su estrecha relación con su medio externo donde es normal una flora bacteriana profusa. Mientras la conveniencia o no de establecer una DPCT se mantiene en discusión, <sup>(6,33)</sup> la hipótesis acerca de sus beneficios en aras de evitar el SRP, permanece vigente al tener en consideración que Paugan-Burtz y colaboradores, informaron que la no realización de la misma, es un factor de riesgo independiente para el SRP. <sup>(25)</sup>

**MFIR:** Un nuevo factor potencial por evaluar; la magnitud del flujo inicial a través del injerto durante la reperfusión. Sin tener en cuenta el perfil hemodinámico (índice cardíaco, presiones arteriales, presiones de llenado de las cavidades cardíacas, resistencias etc.) que pueda mostrar cada receptor en el instante de la revascularización, la víscera trasplantada es también susceptible de mostrar disímiles patrones de

resistencia y por tanto diferentes patrones de flujo a nivel de su microcirculación, una vez incorporada al sistema venoso del paciente.<sup>(66-68)</sup> Estas aseveraciones conducen a una inferencia lógica; el flujo de salida por las venas suprahepáticas que se incorpora a la vena cava inferior, no sólo será cuantitativamente diferente sino que ofrecerá cualidades físico-químicas heterogéneas y por tanto, su impacto sobre órganos diana, mostraría también caracteres desiguales. Existen informes acerca de investigaciones practicadas con el objetivo de identificar relaciones causa-efecto entre los patrones de flujo después de la revascularización y el comportamiento del injerto en cuanto a su función post-trasplante, enzimas y reacciones de rechazo.<sup>(66,69)</sup> En cambio, no se localizan referencias a esta variable en relación con la ocurrencia del SRP. Durante la Introducción se expuso, como parte de la hipótesis, la posibilidad de una asociación entre la magnitud del flujo inicial de la reperfusión y la presentación del SRP, factor que se ha evaluado por primera vez en esta investigación.

**Tabla 2. Clasificación del estado físico preoperatorio según la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA)**

Clase	Descripción del estado de salud o enfermedad
I	Ausencia de alteraciones orgánicas, bioquímicas, o psiquiátricas
II	Ligera a moderada alteración sistémica que puede no tener relación con la afección quirúrgica.
III	Grave alteración sistémica que puede o no estar relacionada con la afección quirúrgica
IV	Grave alteración sistémica que pone en peligro la vida y que puede o no estar relacionada con la afección quirúrgica.
V	Paciente moribundo con muy pocas probabilidades de supervivencia y en que la operación es la última alternativa o es una maniobra de resucitación

**Nota: la clase E se establece para las operaciones de emergencia lo cual no es de interés en esta investigación**

**Tabla 3. Clasificación de Child-Turcotte-Pugh**

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Albúmina (g/L)	>35	28-35	<28
Bilirrubina mg/dL	<34	34-50	>50
Tiempo de Protrombina (INR)	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Ascitis	No	Tratable	Refractaria
Encefalopatía	No	I/II	III/IV

**Grupos: 5-6 (A); 7-9 (B); 10-15 (C)**

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### **Diseño metodológico**

Estudio observacional analítico de cohorte prospectiva.

### **Lugar y tiempo**

Este estudio se realizó en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”.

La base de datos se encuentra en construcción, expansión y actualización prospectivas desde 1987.

El lapso de análisis para la cohorte comprende los THO realizados en esta institución desde enero de 2002 hasta marzo de 2010.

### **Criterios de selección aplicados para todos los receptores**

(Ver diagrama de la figura 1)

Para efectuar este estudio se aplicaron los siguientes criterios de selección: receptores mayores de 18 años de edad con indicación de THO por primera vez, pacientes con indicación de THO debido a estados avanzados de cirrosis causadas por las siguientes etiologías: cirrosis biliar, hepatitis virales (virus B o virus C), hepatitis autoinmune y alcoholismo.

### **Se excluyeron los siguientes receptores:**

1. Pacientes en los cuales se implantaron hígados de donantes con sospecha de enfermedad grasa no alcohólica. Esta decisión se establece basada en la presencia de tan sólo uno de los siguientes criterios:

a) Cualquier signo sugestivo de esta afección (color, consistencia o ambos) durante la inspección-palpación del órgano al momento de la laparotomía del donante.

b) Cuando el índice de masa corporal estimado para el donante (estimación basada en el examen físico y el interrogatorio a los familiares debido a la no disponibilidad de camas con báscula en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos de la red nacional de salud) es superior a 35 Kg/m<sup>2</sup>.

2. Por no estar incluida esta variante de THO en esta institución, no se incluyen receptores de hígados particionados, de donante vivo ni de donantes en asistolia.

### **Fases de la operación**

Para una mejor comprensión de los conceptos que en adelante se tratarán, es necesario señalar de forma abreviada las fases o etapas en que clásicamente <sup>(1,17,70)</sup> se divide la operación del THO:

#### *Fase pre-anhepática o fase de disección y hepatectomía*

Esta fase comienza con la inducción de la anestesia y se extiende hasta la colocación de las pinzas vasculares en la vena porta o en las venas hepáticas. Es un período de mucho interés durante el cual los esfuerzos están dirigidos hacia la corrección de diversas alteraciones tales como coagulopatías, hipotensión, hipovolemia y modificaciones

electrolíticas y ácido-básicas así como a conservar un adecuado ritmo diurético. La disección de la víscera y la conservación de la vena cava inferior resulta en ocasiones una tarea de suma complejidad anatómica con importantes pérdidas de sangre.

#### *Fase anhepática*

Comienza con la exclusión vascular del hígado nativo. Suele acompañarse de hipoglucemia e hipotensión arterial resultante de una caída del retorno venoso, (en especial si no se efectúa una DPCT) disminución de la resistencia vascular o ambas. En esta etapa es con frecuencia necesario, la administración de agentes vasoconstrictores además del reemplazo de volumen para tratar la inestabilidad hemodinámica que se presenta. Pero este tratamiento debe llevarse a efecto con extrema cautela debido a los peligros de una hidratación excesiva y una sobrecarga de volumen.

Los cirujanos complementan exhaustivamente la hemostasia y preparan las venas supra-hepáticas como vaso receptor de la anastomosis cava-cava donante-receptor.

#### *Fase neo-hepática*

Comienza con la revascularización o reperfusión del injerto. Los primeros minutos de esta fase representan el lapso más peligroso de la operación en términos de riesgo vital. Se caracteriza por grados diversos de hipotensión, bradicardia, ensanchamientos de los complejos QRS del electrocardiograma y alteraciones metabólicas ya explicadas más arriba y que pueden llegar al paro cardíaco. Si en las fases precedentes no se producen hemorragias masivas y la reperfusión no ofrece mayores complicaciones, esta fase se continúa en condiciones de mayor estabilidad. El plazo que continua después de la reperfusión tiene menos interés en relación con los propósitos de la investigación que

nos ocupa, sólo se indicará, que durante la misma, el anesthesiólogo debe continuar en la vigilancia y corrección del medio interno, la hemostasia y la fibrinólisis así como de todas las funciones vitales, la restauración de las estrategias de anestesia, analgesia y la protección de las funciones cerebral, renal y pulmonar. En esta fase puede esperarse un temprano inicio de la función del injerto con tendencia a la hipopotasemia, normalización de la glucemia y tendencia al despertar del enfermo así como el inicio de la producción y excreción visible de bilis.

### **Protocolo de anestesia**

#### *Valoración pre-operatoria*

Una vez que el Servicio de Trasplante de la Institución completó los estudios necesarios para confirmar la inclusión de los receptores en la lista de espera, se realizó una discusión de casos que incluyó al anesthesiólogo, para evaluar, de conjunto con las otras disciplinas, la pertinencia de otras pruebas para-clínicas más allá de las previstas en el Manual de Prácticas Médicas del Hospital Hermanos Ameijeiras,<sup>(71)</sup> cuando tal decisión se consideró necesaria. En este momento se obtuvo el consentimiento informado para su inclusión en la lista de espera y aplicación del tratamiento quirúrgico.

#### *Monitorización inicial, primer acceso vascular y medicación preanestésica*

Se colocaron electrodos precordiales para monitorización de una derivación electrocardiográfica (V5) con un monitor Nihon-Kohdem modelos BSM-4111 ó BSM-5105K que permitió además, la monitorización de oximetría de pulso desde la llegada al salón pre-operatorio y el resto de las variables de monitorización que se detallarán más adelante. En este sitio, se realizó, con anestesia local, la canalización de una vena en

el antebrazo derecho con una cánula plástica calibre 14G. Si por razones anatómicas o técnicas no fue posible el uso de este calibre, se inició una venoclisis con una cánula 20 ó 18G y en cualquier caso se efectuó la inyección intravenosa de una dosis de midazolam de 0,02mg/Kg. Se exceptuaron de esta medicación, aquellos receptores con manifestaciones recientes de encefalopatía. Una vez lograda la hipnosis, se procedió, también con anestesia local, a la canalización de una arteria radial con una cánula 20 ó 18G (preferentemente la izquierda, después de comprobar con el mismo sensor de la oximetría de pulso, la permeabilidad de las arterias radial y cubital hacia la mano correspondiente) con el propósito de monitorizar las presiones arteriales en forma invasiva desde la inducción anestésica y obtener muestras seriadas para exámenes de laboratorio durante la operación. Al llegar al quirófano se colocó al paciente sobre una mesa de operaciones cubierta por una manta de calentamiento con el termostato prefijado en 38° C. En este momento la cánula arterial se acopló a un transductor de presiones para iniciar la monitorización de las presiones arteriales. Los valores de presión arterial (sistólica, diastólica y media) de este momento se consideraron como las cifras basales para estos indicadores.

#### *Inducción de la anestesia*

No se presentaron enfermos en períodos postprandiales que impusieran el reto de un estómago lleno al comienzo de la anestesia. En todos los casos el proceso de la donación tomó suficiente tiempo para prever un plazo adecuado de ayuno.

La inducción con drogas intravenosas comenzó con una dosis de 0,01 mg/Kg de peso de besilato de cis-atracurio seguidos de 0,05 mg/Kg de peso de midazolam. Esta benzodiazepina se incrementó en 0,01 mg/Kg cada 30-60 segundos en relación con el

estado de hipnosis que mostraba cada enfermo al llegar este momento. En toda circunstancia el nivel de sueño se condujo hasta provocar la pérdida total de la conciencia. Mientras la anestesia se profundizaba se comenzó el suministro de oxígeno al 100% con una máscara facial y se pasó paulatinamente de la ventilación asistida a la ventilación controlada según se progresaba en la hipnosis y se reducía la actividad neuromuscular. Concluida la inyección de la dosis de cebado para el cis-atracurio, se inyectó una primera dosis de 0,003 mg/Kg de peso de atropina. En concordancia con el comportamiento de las tensiones arteriales y la frecuencia cardíaca, se administraron entre uno y tres pulsos de 5µg/Kg de peso de fentanilo. Concluida la inyección de esta droga se inyectó una dosis de besilato de cisatracurio de 0,15 mg/Kg de peso para completar la relajación muscular seguida de otro pulso de 0,003 mg/Kg de atropina. La ventilación controlada con el empleo de la máscara se prolongó por otros dos minutos al término de los cuales se administró la tercera y última dosis de 0,003 mg/Kg de atropina antes de proceder a la laringoscopia y la intubación de la tráquea. El fraccionamiento de la dosis total de atropina (0,01 mg/Kg de peso) se instituyó en una tentativa por evitar el conocido incremento de la frecuencia cardíaca inducido por este fármaco. <sup>(55)</sup>

#### *Culminación del proceso de monitorización y de los accesos vasculares*

Terminada la inducción de la anestesia y la intubación de la tráquea, se realizaron las siguientes maniobras:

1. Colocación de una sonda vesical para monitorizar el gasto urinario.
2. Colocación de dos introductores 7F u 8F, ambos en la vena yugular interna del lado derecho.

3. A través de uno de los introductores, se insertó un catéter con balón de flotación en la arteria pulmonar. En todos los enfermos estos catéteres contaban con una vía distal para medir presiones invasivas continuas en la arteria pulmonar así como la presión de enclavamiento o presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo, de forma intermitente, una vía proximal para medir la presión en la aurícula derecha y un puerto de acoplamiento electro-térmico, para medir gasto cardíaco por termodilución.
4. Al segundo introductor se acopló una de las dos ramas del sistema de infusión rápida de fluidos precalentados a 38° C.
5. Canalización de otra vena periférica con una cánula 14G o de mayor calibre en la flexura del codo, el antebrazo o en la vena yugular externa del lado opuesto al de los introductores, donde se acopló la segunda rama del sistema de infusión rápida.
6. Inserción de sendos transductores de temperatura, uno en el recto y otro en el esófago.
7. Inserción de una sonda naso-gástrica.

#### *Mantenimiento de la anestesia*

Después de intubar la tráquea todos los enfermos se acoplaron a una estación de trabajo de anestesia que ofreciera las siguientes prestaciones: ventilación controlada por volumen y por presión, presión positiva al final de la espiración, monitorización de presiones en vías respiratorias, monitorización de capnografía, modificaciones de flujos y de relación inspiración/espiración, modificaciones del flujo de gas fresco y de la fracción inspirada de oxígeno y administración de isoflurano.

En todos los receptores se empleó ventilación controlada por volumen a razón de 80 a 120 mL/Kg de peso de volumen/minuto con variaciones en ascenso o descenso efectuadas en virtud de la capnografía y de los resultados gasométricos que se obtenían de las muestras de sangre arterial enviadas al laboratorio. La frecuencia respiratoria se ajustó en valores entre 12 y 16 respiraciones por minuto en atención a edad, sexo y antropometría. Tales ajustes tenían como guía las presiones de CO<sub>2</sub> en la mezcla espirada para que la misma mostrara valores entre 38 y 42 mm de Hg. También se realizaron ajustes de la respiración artificial en función de los resultados observados en las gasometrías arteriales con el objeto de evitar la acidemia por hipercapnia. En todos los enfermos se estableció una presión al final de la espiración de tres cm de H<sub>2</sub>O con el propósito de inducir un reclutamiento alveolar profiláctico, particularmente en las bases pulmonares, presumiblemente afectadas por los separadores subcostales fijados a ambos lados de la mesa quirúrgica.

El oxígeno de la mezcla gaseosa se diluyó con aire para una fracción inspirada entre 0,4 y 0,5. El isoflurano se administró entre 0,5 y 1,5% y se complementó la profundidad de la anestesia con pulsos intravenosos de fentanilo con rango 2-5µg/Kg de peso. Tanto las modificaciones de la fracción inspirada de isoflurano como las dosis de fentanilo, se ajustaron en respuesta a las modificaciones hemodinámicas propias de la demanda de analgesia, es decir, alternancias de la frecuencia cardiaca o de la tensión arterial no explicables por las modificaciones circulatorias propias de esta intervención, en particular la colocación de pinzas en los grandes vasos y las pérdidas de sangre u otros fluidos.

El bloqueo neuromuscular a partir del comienzo de la operación, se instituyó mediante una infusión intravenosa continua de besilato de cisatracurio de 1 a 1,5 µg/Kg de peso/minuto.

#### *Reemplazo con fluidos y transfusiones*

La reposición de líquidos se realizó en atención a diversas variables integradas: la hidratación básica con la administración de una solución de cloruro de sodio al 0,45 % salvo que la cifras basales de sodio se encontraran en niveles por debajo de 135 milimoles/litro en cuyo caso se utilizó la solución de cloruro de sodio al 0,9%. Los frecuentes episodios de hipotensión arterial con bajas resistencias y descensos de las presiones de llenado (presión venosa central y presiones tele-diastólicas de ventrículo izquierdo) se trataron con la administración de gelatina al 6% y plasma fresco congelado cuando se constataba un INR superior a 1,5 para el tiempo de protrombina. Cualquier descenso del hematocrito por debajo de 30 volúmenes por ciento, se trató con la administración de concentrados de glóbulos rojos. La administración de plaquetas se llevó a efecto sólo en caso de trombopenia menor de 100 mil plaquetas por centímetro cúbico, con hemorragia de difícil control. También se administró crio-precipitado cuando se constató hipofibrinogenemia en valores inferiores a 100 mg/dL.

#### *Medidas profilácticas protocolizadas*

1. Profilaxis de la infección hospitalaria: amoxicillina 1g más sulbactam 500mg por vía intravenosa que se repitió a las seis horas.
2. Profilaxis del daño renal y de la oligoanuria: vigilancia de un gasto urinario mayor de 1ml/Kg de peso/hora. Si se identificaba un descenso por debajo de esa

cifra, se administró una inyección intravenosa de furosemida de 0,25 mg/Kg de peso, si la respuesta era inadecuada, se practicó un pulso intravenoso de manitol de 0,25g/Kg de peso. Si tampoco se producía respuesta adecuada, se inició una infusión continua de furosemida a razón de 0,5 mg/Kg/hora.

3. Protección de la mucosa gástrica y profilaxis de la hemorragia digestiva: ranitidina 50mg intravenosos cada seis horas desde la medicación preanestésica más omeprazol 20mg intravenosos al comienzo de la intervención.

4. Profilaxis de la hemorragia y de la fibrinólisis: además de la administración de plasma fresco congelado ya señalado, se comenzó la intervención con una infusión intravenosa de aprotinina a razón de dos millones de unidades en la primera hora y de medio millón cada hora que duró la operación. Cuando existía una trombopenia menor de 50 mil plaquetas por  $\text{mm}^3$ , este hemoderivado se administró a razón de 0,1 unidad por Kg de peso de concentrado de trombocitos antes de comenzar la intervención quirúrgica.

5. Profilaxis de la hipocalcemia y de la acidosis metabólica: Una vez colocada la pinza vascular en la vena porta o el inicio de las transfusiones de derivados de la sangre, se inició una infusión continua por una vena central de 10 mg/Kg/hora de cloruro de calcio. Además de los reemplazos oportunos, en evitación de períodos de hipoperfusión hística que conllevaran a lapsos de metabolismo anaeróbico en tejidos periféricos, si se detectaban déficits de base inferiores cinco milimoles por litro, éstos se trataron con pulsos de bicarbonato de sodio calculados según la siguiente fórmula:

$$\text{HCO}_{3\text{A}} = \frac{0,3 \times \text{Kg de peso} (24 - \text{HCO}_{3\text{S}})}{2}$$

Donde:

$\text{HCO}_{3\text{A}}$  es el bicarbonato a administrar en milimoles.

$\text{HCO}_{3\text{S}}$  es el bicarbonato medido en el suero en milimoles por litro.

6) Profilaxis del rechazo agudo: metilprednisolona, infusión intravenosa de una dosis de 0,3 mg/Kg de peso en un volumen de 250 mL de dextrosa al 5% que se administraron en dos horas a partir del comienzo del proceder.

### **Técnica quirúrgica**

A partir del año 2002, lapso comprendido para la investigación, a todos los pacientes se les operó con la misma técnica quirúrgica: hepatectomía en bloque con preservación de la vena cava retro-hepática (*piggyback*). En algunos enfermos (n=22) se añadió a esta técnica, una DPCT.

La decisión de realizar o no la DPCT es consecuencia de un protocolo paralelo a esta investigación y se produjo de forma aleatoria.

### **Acciones protocolizadas por el equipo de anestesiología según las etapas del THO**

#### *Fase de disección y hepatectomía (pre-anhepática)*

Durante esta etapa la actividad estuvo regida esencialmente por la vigilancia de las pérdidas y de las alteraciones que los estímulos nocivos provocaban sobre el paciente que a su vez podría exhibir diversos perfiles fisiopatológicos propios del su estado general, estadio de la enfermedad y entidades concomitantes. Los indicadores fisiológicos de monitorización permitieron tomar puntualmente las decisiones en cuanto a drogas anestésicas y reemplazos de volumen dentro del protocolo arriba descrito.

En esta etapa los exámenes de laboratorio se prescribieron según lo indicaba la situación clínica y el ritmo de la reposición de pérdidas. Se efectuaron, con intervalos de 30 a 60 minutos las siguientes determinaciones: gasometrías en sangre arterial y sangre venosa mezclada así como hematocrito, electrolitos y calcio sérico ionizado.

#### *Fase anhepática*

Durante esta etapa, a causa del cese total de la función hepática, se tomaron medidas especiales:

1. Reducir o suprimir el suministro de drogas anestésicas.
2. Monitorización estrecha de la temperatura.
3. Determinaciones, cada 20 minutos de: glucemia, gasometrías en sangre arterial y sangre venosa mezclada, ionograma y calcio sérico ionizado.

#### *Fase de reperfusión del injerto (comienzo de la fase neo-hepática)*

En el intervalo de 5-10 minutos antes de la reperfusión, en comunicación precisa con el laboratorio y con los cirujanos, se obtuvo una actualización del estado del medio interno a fin de no enfrentar la revascularización en condiciones de acidemia, anemia, hipocalcemia o hiperpotasemia. Para el inicio de esta etapa, el sistema de infusión rápida Haemonethics®, que es capaz de entregar hasta 1,5 litros en un minuto, se pasó del modo mililitros por hora al modo mililitros por minuto y se activó el modo de recirculación para homogenizar y estabilizar la temperatura de todo el contenido del sistema. Su reservorio se cebó al menos con 2500 mL de un sustituto sintético del plasma, con algún hemoderivado o ambos (según lo indicaran los perfiles

hemodinámico, metabólico y hematológico) para compensar cualquier evento de fugas graves en las líneas de suturas vasculares.

Un método profiláctico del SRP protocolizado por los cirujanos, fue efectuar, inmediatamente antes de la colocación del injerto en el campo operatorio, un primer washout (término muy usado en la literatura anglosajona <sup>(72)</sup> para referirse al lavado mediante perfusión endovascular con diferentes soluciones) con 1000 mL de solución salina. <sup>(72,73)</sup>

Un segundo washout, de importancia clave para esta investigación, consistió en lo siguiente: antes de retirar la pinza hemostática de Satinsky, colocada en la emergencia venosa del injerto (sobre un manguito o vaso receptor común realizado con los segmentos residuales de una, dos o las tres venas supra-hepáticas del receptor), se retiró la pinza hemostática de la anastomosis porta-porta (donante-receptor) y se permitió el paso de la sangre a través del hígado, la cual se dejó drenar pasivamente y en forma retrógrada <sup>(73)</sup> mediante una sonda 34 Fr hermetizada, con una sutura en bolsa de señora, en la vena cava infra-hepática del injerto. El volumen de sangre drenado se calculó en base a la siguiente fórmula:

$$4 \text{ mL } [(P_{ed} + P_{mr})/2]$$

Donde:

$P_{ed}$  es el peso del donante estimado en Kg

$P_{mr}$  es el peso medido del receptor en Kg.

Este volumen calculado se colectó en una probeta graduada de 1000 mL en la que ya estaba marcado con un lápiz cristalográfico el volumen que debía drenarse, en cada paciente, según dicha fórmula.

Un médico residente, con el empleo de un cronómetro, midió con precisión el tiempo transcurrido entre el comienzo de la caída de sangre en la probeta y el alcance del nivel calculado y marcado en dicho reservorio.

Llegado este instante, se retiró la sonda de drenaje 34 Fr y se cerró el extremo inferior de la vena cava retro-hepática del injerto con la sutura en bolsa de señora previamente establecida. Se retiró simultáneamente la pinza de Satinsky del manguito supra-hepático para comenzar la fase de reperfusión propiamente dicha.

*Medidas protocolizadas por el anestesiólogo para esta fase*

1. Reposición concurrente del volumen de sangre evacuado durante el segundo *washout* con el empleo del sistema de infusión rápida.
2. Incremento del volumen periódico respiratorio en tres mL/Kg de peso.
3. Pasar a oxígeno al 100% sin agentes anestésicos por inhalación y elevar el flujo de gas fresco hasta un valor equivalente al volumen/minuto respiratorio.
4. Administrar un pulso de 10 mg/Kg de peso de cloruro de calcio en 30 a 60 segundos en atención a las modificaciones hemodinámicas, particularmente una reducción de la frecuencia cardiaca, de la tensión arterial media o ambos que fueron indicadores para incrementar la velocidad de inyección.
5. Simultáneamente y por otra vía intravenosa, se administraron 100 milimoles de bicarbonato de sodio los cuales se repitieron si aparecían signos de deterioro circulatorio.
6. Tener listo un pulso intravenoso de 0,01 mg de adrenalina diluidos en 20 mL de cloruro de sodio al 0,9% para administrar lentamente si la hipotensión y la

bradicardia se hacían refractarias al bicarbonato y el cloruro de calcio y se detecta el SRP.

7. Tener expeditas las drogas y un desfibrilador bifásico para una eventual parada cardiaca.

### *Operacionalización de las variables*

En este acápite se procedió a operacionalizar sólo aquellas variables que por utilizarse únicamente en temas vinculados al trasplante de órganos o utilizadas especialmente en este estudio, necesitan ser delineadas para mejor comprensión. Las otras variables de uso común en clínica y sus detalles se exponen en la tabla 4.

Parte de los conceptos o formas en que se tratan estas variables quedaron detalladas en el capítulo de Marco Teórico.

### *Variable dependiente: ocurrencia del SRP*

Variable categórica de carácter dicotómico: definida por una reducción (sostenida por al menos un minuto, dentro de los primeros cinco minutos) de 30% o más de las cifras basales de presión arterial media después de retirar las pinzas de las venas porta y cava del receptor. Se consideró cifra basal aquella registrada electrónicamente e invasivamente antes de iniciar la inducción anestésica según se precisó más arriba. Para la operacionalización de esta variable, se adoptó esta definición enunciada por Aggarwal desde el año 1987<sup>(13)</sup> y que se ha pautado, con similares criterios, por la mayoría de los autores vinculados al tema, hasta fechas muy recientes.<sup>(12,16,23-27,29)</sup>

### *Variables (explicativas) independientes o factores de riesgo potencial*

#### **Apoyo del donante con drogas con efecto vasoconstrictor**

Se consideró como afirmativo y por tanto, dicotómicamente, si hubo o no administración al donante de cualquier agente que por su farmacodinamia o dosis se mantuviera en condiciones influidas por actividad adrenérgica  $\alpha$ -1.

### **Estadía del donante en Cuidados Intensivos**

Se consideró como una variable cuantitativa continua, el número de horas desde el ingreso del paciente en tales unidades sin tener en cuenta el momento del diagnóstico de la muerte encefálica ni cuándo se decretó como donante de órganos o se obtuvo el consentimiento para la donación.

### **Estado físico del receptor**

Esta variable se registró y evaluó según tres escalas:

- a. Escala de la Sociedad Americana de Anestesiólogos [(ASA) ver tabla 2]: variable ordinal en cinco posibles categorías desde el estado I (sujeto sin afecciones orgánicas, fisiológicas, bioquímicas ni psiquiátricas) hasta el V (paciente con muy escasas posibilidades de supervivencia pero a quien se le prescribe tratamiento quirúrgico como la última medida o como un acto de reanimación). Debido a que todos los enfermos clasificaron como II ó III esta variable se trató como una variable dicotómica.
- b. Escala de CTP (Ver tabla 3): variable ordinal con una puntuación mínima de cinco puntos y una máxima de 15, se divide a su vez en tres grupos, A (5-6 puntos), B (7-9 puntos) y C (10-15 puntos). Debido a que todos los enfermos tuvieron puntuación de siete o superior, esta variable se trató como dicotómica, es decir, B o C.

c. MELD: resultado de la aplicación de un modelo de regresión logística, sus valores se trataron como una variable cuantitativa continua obtenido a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{MELD} = 3,78 [\text{Ln B (mg/dL)}] + 11,2 [\text{Ln INR}] + 9,57 [\text{Ln C (mg/dL)}] + 6,43$$

Donde:

Ln: es el logaritmo neperiano del valor absoluto entre paréntesis.

B: es la bilirrubina sérica.

INR: del inglés, *international normalized ratio*, para el tiempo de protrombina.

C: es la creatinina sérica.

Todos los valores entre paréntesis se asumen siempre con un valor igual o mayor que uno. Si algún receptor fuera dializado dos o más veces en la última semana el valor de la creatinina se toma como cuatro.

### **Tiempos de isquemia**

Medidos en minutos (para evitar fracciones y conversiones confusas), se trataron como variables cuantitativas continuas.

a. Tiempo de isquemia fría: es el plazo comprendido desde el instante en que cesa la circulación nutricia del órgano en el donante mediante la colocación de pinzas vasculares (con el área esplácnica ya perfundida con la solución de preservación entre 0 y 4° C) y su extracción del medio a esa misma temperatura, para colocarlo en la cavidad abdominal del receptor. Si no hay fallas técnicas, los tiempos de isquemia total y fría comienzan a correr al mismo tiempo.

b. Tiempo de isquemia caliente: es aquel lapso de tiempo transcurrido desde la extracción del medio frío (0-4°C) de conservación y la colocación del injerto en el

lecho hepático en el abdomen del receptor y el inicio de la circulación a través de la vena porta.

c. Tiempo total de isquemia: es la suma de los tiempos de isquemia fría y caliente, es decir, el tiempo total de exclusión vascular.

### **Realización de la DPCT**

Variable dicotómica considerada en dos categorías: realización o no, en adición a la preservación de la vena cava retro-hepática o técnica de *piggyback*.

### **MFIR**

En párrafos precedentes, cuando se describieron las maniobras en la fase del *washout* de la perfusión, quedó explicado el procedimiento que da lugar a esta variable cuantitativa de escala numérica que representa una nueva variable con potencial carácter explicativo del SRP. Se obtuvo al dividir el volumen de sangre colectado en la probeta graduada y previamente calculado, entre el lapso cronometrado para alcanzar ese volumen. Se expresó en mL/segundo.

### **Otras variables electrocardiográficas registradas de forma dicotómica durante los cinco minutos siguientes a la perfusión del injerto.**

Estos registros se hicieron con un propósito meramente descriptivo ya que su aparición no tiene valor pronóstico para el SRP.

- a. Bradicardia: si ocurren descensos de la frecuencia cardíaca a valores menores del 70% de las cifras basales.
- b. Taquicardia: si tiene lugar incremento de la frecuencia cardíaca por encima del 30% de la cifra basal.

- c. Ensanchamiento de los complejos QRS. Detectado por observación continua de la derivación V5 del electrocardiograma y comprobado con trazado impreso cuando la duración del QRS superara 0,12 segundos.
- d. Complejos QRS prematuros.
- e. Asistolia.
- f. Fibrilación ventricular
- g. Taquicardia ventricular.

Para los trastornos expuestos en los incisos **c** al **g** se aplicaron definiciones clásicas explícitas en libro de texto. <sup>(74)</sup>

### **Procedimiento estadístico**

Los datos se recogieron en formularios diseñados para este fin (uno por paciente) y posteriormente pasaron a formar parte de la base de datos de este estudio. El análisis estadístico que condujo a los resultados de la investigación fue el siguiente:

Primero se evaluó la asociación univariada de cada factor de riesgo potencial con el evento final o resultado (SRP). Para esto se utilizó la prueba estadística correspondiente, Chi cuadrado para evaluación de factores cualitativos y prueba *t* de Student para muestras independientes para la comparación de medias en el caso de las variables cuantitativas.

Seguidamente se evaluó la asociación independiente de cada factor mediante el ajuste de un modelo de regresión logística para aquellos análisis univariados que ofrecieron resultados significativos ( $p < 0,05$ ) asociados al evento final.

Debido a que el tiempo total de isquemia y el tiempo de isquemia fría estaban muy correlacionados ( $r$  de Pearson=0,98) se tomó solo el tiempo de isquemia fría, para el análisis multivariado.

Se estimaron los intervalos de confianza de 95 % de los siguientes estadígrafos:

- a. Riesgo relativo (RR) en el análisis univariado de los factores cualitativos.
- b. Diferencia de medias para los factores cuantitativos.
- c. Odds ratio (OR) ajustado obtenido con el modelo de regresión logística.
- d. Área bajo la curva ROC.

Se probó el ajuste del modelo con los procedimientos habituales, es decir, la prueba de Hosmer Lemeshow y la estimación de los R cuadrados de Cox y Snell y Nagelkerke, estos últimos son aproximaciones equivalentes del coeficiente de determinación ( $R^2$ ) que se obtiene en la regresión lineal múltiple para estimar la parte de la variación de la variable dependiente que se debe a las independientes.

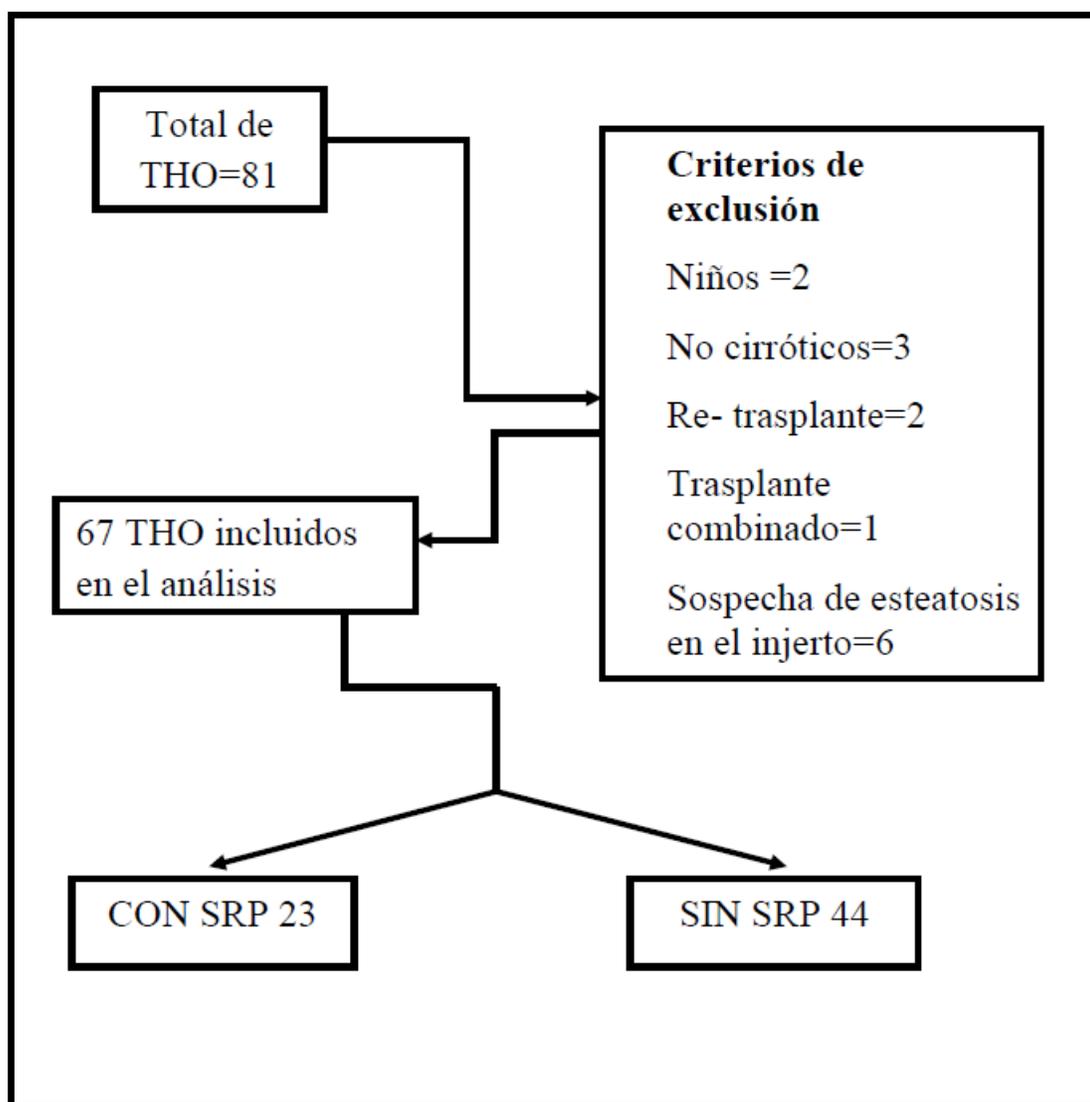
Para evaluar la capacidad de predicción de las variables incluidas en un modelo de Regresión Logística, no se pudo emplear el conocido método de dividir la muestra en dos partes de forma aleatoria debido a que el tamaño de la cohorte no lo consentía, pero pudo evaluarse esta capacidad en la propia muestra mediante una curva ROC (Del inglés *Receiver Operating Characteristic*).

Todos estos cálculos se realizaron con las herramientas incluidas en el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales versión 14.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL.).

## **Aspectos éticos**

Debido a la no intervención deliberada con propósitos experimentales para la ejecución del proyecto, no se consideró necesario la obtención del consentimiento informado de los pacientes para entrar en el estudio, pero sí se garantizó el anonimato de los datos colectados, es decir que, una vez extraídos de la historia clínica se eliminó en las bases cualquier información sobre la identidad de los pacientes. Sin embargo, dados los riesgos elevados que comporta todo el tratamiento implicado en este trasplante y siguiendo reglas elementales de la ética médica, el consentimiento informado para la ejecución de este tratamiento, se obtuvo sistemáticamente de todos los enfermos. El proyecto se presentó ante el Consejo Científico del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras entidad que aprobó su realización después de evaluar el rigor metodológico y los aspectos éticos.

Figura 1 . Diagrama de flujo de los pacientes y seguimiento de la cohorte



**Tabla 4. Otras variables explicativas o independientes no detalladas en el texto.  
Unidades de medida, tipo y escala de evaluación**

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Unidades de medida</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala</b>
Edad del donante	años	cuantitativa continua	numérica
Edad del receptor	años	cuantitativa continua	numérica
Sexo del receptor	masculino/femenino	dicotómica	nominal
Peso del receptor	kilogramos	cuantitativa continua	numérica
Creatinina preoperatoria del receptor	mg/dL	cuantitativa continua	numérica
Uso de $\beta$ bloqueadores en el receptor	si/no	dicotómica	nominal
Presión arterial basal	mmHg	cuantitativa continua	numérica
Determinadas 5-10 minutos antes de la reperfusión			
Índice cardiaco	L/minuto/m <sup>2</sup>	cuantitativa continua	numérica
Presión arterial media	mmHg	cuantitativa continua	numérica
Potasio sérico	milimoles/litro	cuantitativa continua	numérica
Calcio sérico ionizado	milimoles/litro	cuantitativa continua	numérica
Bicarbonato	milimoles/litro	cuantitativa continua	numérica
Gasto Urinario	mililitros/Kg/hora	cuantitativa continua	numérica
pH		cuantitativa continua	numérica

## **RESULTADOS**

### **Resultados generales**

Entre enero de 2002 y marzo de 2010, se efectuó un total de 81 THO. De tales enfermos, una cohorte compuesta por 67 (82,7%), cumplió los criterios de selección establecidos para lograr los objetivos de este estudio. De esos pacientes, 23 (34,3%) fueron mujeres y 44 (65,7%) hombres. La edad estuvo comprendida entre 23 y 62 años con una media de 43,4 años.

La edad promedio de los donantes fue de 32 años con un rango comprendido entre 18 y 51.

Su tiempo mínimo de estadía en cuidados intensivos fue de 24 horas y el máximo 120 con un tiempo promedio de 75 horas. De estos donantes hubo un total de 40 (58,7%) que recibía al momento de producirse la donación, al menos una droga con efecto agonista  $\alpha 1$ .

El estado físico de estos receptores, según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos fue: ASA III en 36 enfermos (53,7%) y ASA IV en 31 (46,3%).

En virtud de la clasificación de CTP hubo 23 (34,3%) que clasificaron como B (7-9 puntos) y 44 (65,7 %) como C (10-15 puntos). La media aritmética de la puntuación

alcanzada por toda la cohorte, según esta escala, fue de 10,75 puntos y la mediana de 11, es decir, con ambos parámetros dentro el grupo C.

Por su parte, la aplicación del modelo para evaluar el estado físico para enfermos con hepatopatías en fase terminal de la UNOS, ofreció resultados dentro del rango comprendido entre 12 y 22 puntos con una media de 16,73.

La creatinina sérica mostró un rango entre 0,41 y 2,97 mg/dL con una media de 1,28. Los resultados en  $\mu\text{moles/L}$  fueron: rango 43-315  $\mu\text{moles/L}$  y media=135  $\mu\text{moles/L}$ .

El peso de estos enfermos osciló entre 61 y 79 Kg con una media de 70,54 Kg.

De los 67 receptores, 24(36%) recibían al momento de la intervención quirúrgica tratamiento con  $\beta$ -bloqueadores.

La frecuencia cardiaca basal mostró una mínima de 53 y una máxima de 121 latidos por minuto con una cifra promedio de 89.

La presión arterial media basal se distribuyó entre 70 y 100 mmHg con una media aritmética de 85.

La presión capilar pulmonar, medida entre 5 y 10 minutos antes del comienzo de la laparotomía, mostró un valor promedio de 6,18 mmHg con un rango que se desplazó entre 4,1 y 8,8 mmHg.

El índice cardiaco medido entre 5 y 10 minutos antes del comienzo de la operación, osciló entre 3,02 y 6,03 L/minuto/m<sup>2</sup> con una media de 4,32 L/minuto/m<sup>2</sup>.

De los 67 THO analizados, 50 se efectuaron con órganos conservados con solución HTK lo que representa 75% del total; los otros 17 (25%) órganos se conservaron con solución Wisconsin.

El tiempo total de isquemia de esos hígados osciló entre 366 (6,1 horas) y 564 (9,6 horas) minutos con una cifra promedio de 461 (7,9 horas) minutos.

El tiempo de isquemia fría mostró una cifra mínima de 312 (5,2 horas) minutos, una máxima de 510 (8,5 horas) y una media aritmética de 400 (6,7 horas) minutos.

Por su parte el tiempo de isquemia caliente se comportó con un mínimo de 42 minutos y un máximo de 78 con una cifra promedio de 61 minutos.

El índice cardiaco medido entre 5 y 10 minutos antes de la reperfusión del injerto, mostró un rango con una cifra mínima de 3,75 y una máxima de 6,81 L/minuto/m<sup>2</sup> con una media aritmética de 5,14 L/minuto/m<sup>2</sup>.

La presión arterial media, obtenida entre 5 y 10 minutos antes de la reperfusión, mostró un rango entre 66 y 96 mmHg con una media de 80,69 mmHg.

El potasio sérico determinado entre 5 y 10 minutos antes de la reperfusión exhibió un rango ubicado entre 2,34 milimoles/L como cifra más baja y 5,05 milimoles/L como valor más elevado con una media de 3,85 milimoles/L.

El calcio sérico ionizado comprobado entre 5 y 10 minutos antes de la reperfusión presentó un rango situado entre 0,85 milimoles/L como cifra inferior y 1,18 milimoles/L como valor superior con una media de 1,01 milimoles/L.

El bicarbonato sérico medido entre 5 y 10 antes de la reperfusión mostró un nivel ubicado entre 17,36 milimoles/L como cifra más baja y 25,87 milimoles/L como valor más elevado con una media de 22,84 milimoles/L.

La muestra de sangre arterial en la que se hicieron las precedentes determinaciones presentó un pH mínimo de 7,29 y un máximo de 7,56 con una media aritmética de 7,42.

El gasto urinario, hasta el momento de la reperfusión, se mantuvo en un rango entre 0,8 y 2,4 mL/Kg/hora con una media de 1,2 mL/Kg/hora.

La MFIR mostró un rango entre 16 y 35 mL/segundo con una cifra promedio de 23,64 mL/segundo para toda la cohorte.

El SRP se presentó en 22 de los 67 receptores, lo que constituye 32,84 % de la cohorte en estudio.

### **Resultados del análisis univariado para las variables categóricas**

En la tabla 5 se exponen los resultados del análisis univariado para las variables categóricas evaluadas.

La prueba Chi cuadrado aplicada para identificar la posible asociación entre estas variables y el SRP demostró que, la administración o no de drogas con efecto  $\alpha$ -1 durante el mantenimiento y apoyo vital del donante, la solución de preservación empleada, sea ésta HTK o Wisconsin, el sexo del paciente, su estado físico según las clasificaciones ASA o CTP así como la terapia previa en el receptor con drogas  $\beta$ -bloqueadoras, no ejercieron una influencia significativa en la presentación del SRP.

Por otro lado, el SRP se presentó en tres (14 %) de los 22 enfermos en los que se realizó una DPCT en tanto dicha complicación tuvo lugar en 19 (42%) de aquellos 45 receptores en los que esta técnica no se instituyó. La prueba Chi cuadrado computada mediante una tabla de 2x2 simple, ofreció los siguientes resultados: riesgo relativo asociado a la no institución de esta técnica de 3,1 con un intervalo de confianza de 95% entre 1,02 y 9,35 y un valor de P, para rechazar la hipótesis de asociación nula entre ambas variables de 0,019.

En la tabla 6 se muestran los resultados de las observaciones realizadas durante la reperfusión del injerto en cuanto a las modificaciones electrocardiográficas acontecidas y los respectivos cálculos para contrastar las proporciones mediante tablas de contingencia de 2x2.

Un incremento de la frecuencia cardíaca por encima de 30% tuvo lugar en cinco de aquellos receptores que no experimentaron el SRP ( $P=0,163$ ). Este fenómeno no se presentó en ninguno de los 22 pacientes que exhibieron el SRP.

Bradycardia, en los términos establecidos dentro de esta investigación, se presentó en dos (18%) de aquellos enfermos que no mostraron el SRP y en nueve (82%) de los que sí lo mostraron.  $P<0,05$ .

Seis enfermos exhibieron ensanchamientos anormales del QRS en el grupo de 22 que manifestó el SRP. Esta alteración electrocardiográfica no se observó en los pacientes que no padecieron el SRP.  $P<0,05$ .

Los complejos ventriculares prematuros se observaron en nueve (79%) de aquellos pacientes que padecieron el SRP en tanto que se presentaron en tres (21%) de aquellos que no tuvieron las caídas de la presión arterial media propias del SRP.  $P<0,05$ .

Taquicardia ventricular en salvas de 6-10 complejos durante 85 segundos y un período de asistolia de 45 segundos se presentaron en sendos enfermos del grupo de 22 que exhibió el SRP.  $P=0,328$

### **Resultados del análisis univariado para las variables cuantitativas**

La tabla 7 muestra los resultados del análisis univariado para las variables cuantitativas.

La prueba *t* de Student empleada para comparar medias de muestras independientes y con ello identificar alguna asociación entre cada una de esas variables y el SRP, mostró

que no hubo diferencias significativas entre los valores promedio de aquella parte de la cohorte que mostró el SRP y la que no lo presentó en cuanto a: edad del donante ( $P=0,406$ ), estadía de éste en la unidad de cuidados intensivos ( $P=0,776$ ), peso del receptor ( $P=0,292$ ), edad del receptor ( $P=0,097$ ), evaluación su estado físico según el MELD ( $P=0,379$ ), presión arterial media basal ( $P=0,378$ ), creatinina preoperatoria ( $P=0,279$ ) y tiempo de isquemia caliente ( $P=0,592$ )

En cuanto a aquellas variables de monitorización que se seleccionaron para evaluar el estado hemodinámico y el del medio interno y que se midieron entre 5 y 10 minutos antes de la reperfusión, tampoco se detectaron diferencias significativas al comparar los correspondientes valores promedio de: índice cardiaco ( $P=0,368$ ), presión arterial media ( $P=0,452$ ), potasio sérico ( $P=0,250$ ), calcio sérico ionizado ( $P=0,196$ ), bicarbonato sérico ( $P=0,670$ ), pH arterial ( $P=0,311$ ) y gasto urinario ( $P=0,693$ ).

Sin embargo, los tiempos de isquemia total y fría mostraron diferencias significativas. El grupo de enfermos que presentó el SRP mostró un tiempo de isquemia total y un tiempo de isquemia fría cuya diferencia promedio fue de una hora y ocho minutos más para ambas variables con respecto a aquel grupo de pacientes que no presentó el SRP. En ambos casos la prueba *t* de Student de comparación de medias, ofreció valores de  $P<0,05$ . En el caso del tiempo total de isquemia, tal diferencia de 68 minutos exhibió un intervalo de confianza de 95% ubicado entre 49 y 90 minutos mientras que la diferencia de medias, también de 68 minutos, para el tiempo de isquemia fría, mostró un intervalo de confianza de 95% entre 47 y 89 minutos.

La MFIR también mostró una diferencia significativa entre las cifras promedio registradas en aquella parte de la cohorte que presentó el SRP y la otra que no exhibió

dicha complicación: 29,59 vs. 20,73 mL/segundo (P<0,05) con una diferencia de 8,85 mL/segundo y un intervalo de confianza de 95% calculado entre 6,7 y 10,7 mL/segundo.

### **Resultados del análisis multivariado**

Los resultados de la evaluación de la importancia independiente de cada variable mediante el Modelo de Regresión Logística ajustado con la prueba de Hosmer y Lemeshow, se muestran en la tabla 8.

La función estimada con aquellas variables que en el análisis univariado demostraron un grado significativo de asociación con el SRP indica que, en esta cohorte el único factor de riesgo independiente para la presentación de esta complicación es la magnitud del flujo inicial al comenzar la reperfusión del segundo *washout* con un OR ajustado de 3,507 (P<0,05) y un intervalo de confianza de 95% para este OR entre 1,044 y 11,783.

La ecuación que expresa esta función es la siguiente:

$$P_{\text{SRP}} = \frac{\exp[-61,91 + (-5,69\text{DPCT}) + (0,08\text{TIF}) + (1,25\text{MFIR})]}{\{1 + \exp[-61,91 + (-5,69\text{DPCT}) + (0,08\text{TIF}) + (1,25\text{MFIR})]\}}$$

Donde:

**-61,91** es la constante de la ecuación.

**DPCT** es 1 cuando la derivación se realiza y 0 cuando este paso se omite.

**TIF** es el tiempo de isquemia fría en minutos.

**MFIR** es la magnitud del flujo inicial de la reperfusión en el segundo *washout* calculado en mL/segundo

### **Capacidad de predicción de la función calculada**

La capacidad de predicción de esa función calculada con la propia muestra se ilustra mediante la figura 2. El área bajo la curva ROC alcanzó un valor de 0,987 con un intervalo de confianza de 95% para dicha área con valores entre 0,964 y 1,00.

**Tabla 5. Análisis univariado de las variables categóricas**

Variables categóricas		Sin SRP N (%)	Con SRP N (%)	RR (IC95%)	Valor de P*
Drogas con efecto α1 en el donante	Si	33 (66)	17 (34)	1,156 (0,503-2,655)	0,728
	No	12 (71)	5 (29)		
Solución de preservación	HTK	31 (62)	19 (38)	0,752 (0,553-1,025)	0,122
	UW	14 (82)	3 (18)		
Sexo del receptor	♂	32 (73)	12 (27)	0,627 (0,320-1,266)	0,180
	♀	13 (57)	10 (43)		
Estado físico del receptor ( ASA)	III	27 (75)	9 (25)	0,596 (0,296-1,202)	0,141
	IV	18 (58)	13 (42)		
Estado físico del receptor (CTP)	B	18 (78)	5 (22)	0,563 (0,238-1,330)	0,162
	C	27 (67)	17 (33)		
Terapia previa con β bloqueadores en el receptor	Si	16 (67)	8 (33)	1,023 (0,502-2,083)	0,948
	No	29 (67)	14 (33)		
Realización de derivación porto- cava transitoria	Si	19 (86)	3 (14)	3,096 (1,024- 9,355)	0,019
	No	26 (58)	19 (42)		

HTK: Histidina-Triptófano-Ketoglutarato.  
 UW: Universidad de Wisconsin  
 ASA: Clasificación de la Sociedad Americana  
 de Anestesiólogos  
 CTP: Clasificación de Child-Turcotte-Pugh

\* Prueba Chi cuadrado para comparar  
 proporciones  
 RR: Riesgo relativo  
 IC95%: Intervalo de confianza de 95% para el  
 riesgo relativo

**Tabla 6. Incidencia de otras alteraciones cardiovasculares que sucedieron a la reperfusión del injerto y su relación con el SRP**

Eventos	Ocurrencia	Sin SRP	Con SRP	valor de P*
		N (%)	N (%)	
Taquicardia	NO	40 (65)	22 (35)	0,163
	SI	5 (100)	0 (0)	
Bradicardia	NO	43 (78)	13 (22)	0,000
	SI	2 (18)	9 (82)	
QRS Anchos	NO	45 (74)	16 (26)	0,001
	SI	0 (0)	6 (100)	
QRS prematuros	NO	42 (76)	13 (24)	0,001
	SI	3 (21)	9 (79)	
Taquicardia Ventricular	NO	45 (68)	21 (32)	0,328
	SI	0 (0)	1 (100)	
Asistolia	NO	45 (68)	21 (32)	0,328
	SI	0 (0)	1 (100)	

\* Prueba Chi cuadrado

**Tabla 7. Análisis univariado de las variables cuantitativas**

VARIABLES		SRP	Ā	DE	P*	Diferencia de Ā IC 95%	
Edad del donante (años)	Si		33,05	8,71	0,406	1,78	
	No		31,27	7,90		-2,46 a 6,02	
Estadía del donante en UCI (horas)	Si		73,50	33,5	0,776	2,39	
	No		75,89	28,8		-19,3 a 14,5	
Peso del receptor (Kg)	Si		69,86	3,56	0,292	1,01	
	No		70,87	3,72		-2,9 a 0,9	
Edad del receptor (años)	Si		46,91	12,19	0,097	5,31	
	No		41,60	11,61		-1,0 a 11,6	
Cálculo del MELD	Si		17,23	3,08	0,379	0,74	
	No		16,49	3,26		-2,4 a 0,9	
Presión arterial media basal (mmHg)	Si		83,91	3,9	0,378	1,11	
	No		85,02	6,2		-3,6 a 1,4	
Creatinina preoperatoria (mg/dL)	Si		1,19	0,439	0,279	0,13	
	No		1,32	0,523		-0,4 a 0,1	
Tiempo total de isquemia (minutos)	Si		506	38	0,000	68	
	No		438	42		48,6 a 89,9	
Tiempo de isquemia fría (minutos)	Si		446	40	0,000	68	
	No		378	41		46,6 a 89,1	
Tiempo de isquemia caliente (minutos)	Si		61,64	11	0,592	1,37	
	No		60,27	8		-3,8 a 6,5	
Determinaciones efectuadas 5-10 antes de la reperfusión	Índice cardiaco (L/minuto/m <sup>2</sup> )	Si	5,03	0,693	0,368	0,16	
		No	5,19	0,696		-0,5 a 0,2	
	Presión arterial media (mmHg)	Si	80,05	3,9	0,452	0,95	
		No	81,00	6,3		-3,5 a 1,6	
	Potasio sérico (milimoles/L)	Si	3,95	0,52	0,250	0,16	
		No	3,79	0,58		-0,1 a 0,4	
	Calcio ionizado (milimoles/L)	Si	1,01	0,07	0,196	0,03	
		No	0,98	0,07		-0,01 a 0,06	
	Bicarbonato sérico (milimoles/L)	Si	22,94	1,39	0,670	0,16	
		No	22,78	1,70		-0,6 a 0,9	
	pH arterial	Si	7,42	0,06	0,311	0,02	
		No	7,40	0,05		-0,02 a 0,05	
	Gasto urinario (mL/Kg/hora)	Si	1,21	0,35	0,693	0,03	
		No	1,18	0,27		-0,13 a 0,19	
	MFIR (mL/segundo)	Si		29,59	3,86	0,000	8,85
		No		20,73	2,71		6,7 a 10,7

SRP: Síndrome de reperfusión. MFIR: Magnitud del flujo inicial de la reperfusión  
 IC 95%: Intervalo de confianza del 95% para la diferencia de medias. \* Prueba *t* de Student para medias independientes.

**Tabla 8. Resultados de la regresión logística**

Variables incluidas	Coeficiente B	Valor de P	OR ajustado	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Tiempo de isquemia fría	0,078	0,064	1,081	0,995	1,175
MFIR*	1,255	0,042	3,507	1,044	11,783
DPCT**	-5,689	0,204	0,003	0,000	22,095
Constante	-61,914	0,042	0,000		

\* MFIR: Magnitud del flujo inicial de reperfusión

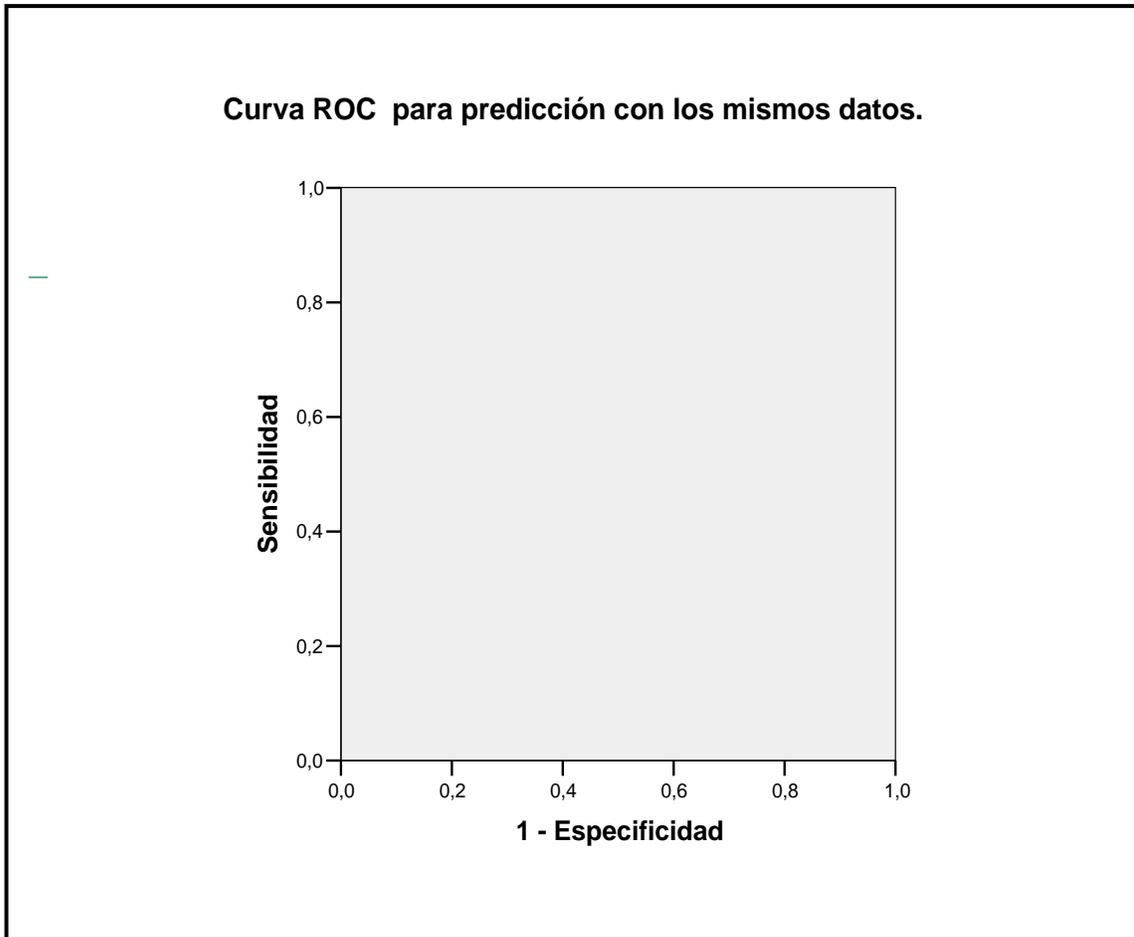
\*\* DPCT: Derivación portocava transitoria.

B: Coeficiente de regresión.

OR: Odds ratio ajustado de la regresión logística.

IC 95%: Intervalo de confianza de 95% para el OR.

**Figura 2. Receiving Operating Curve**



Área bajo la curva: 0,987  
Intervalo de confianza del 95% para el área (0,964-1,00)

## **DISCUSIÓN**

### **Análisis del diseño**

Los estudios de cohortes son los diseños más indicados para evaluar factores de riesgo, siempre que pueda obtenerse una cohorte libre del evento final en la cual pueda determinarse con claridad el valor de cada una de las variables que se evaluará como posible factor de riesgo o como variables de control. <sup>(75)</sup> Es el caso del presente informe cuya investigación se condujo, además, de forma prospectiva a partir de su inicio en 2002 lo que le confiere mayor validez ya que pudo decidirse y controlarse la manera en que fueron registrados los datos.

Mientras otras investigaciones se han dirigido a identificar y describir los acontecimientos metabólicos y cardiovasculares que se presentan en derredor del instante de la reperfusión y particularmente durante y después de este paso del THO, <sup>(15-17,22,23,29,35)</sup> esta investigación ha encauzado sus objetivos hacia aquellos factores que pudieran, de modo antecedido, indicar el pronóstico de ocurrencia del SRP.

Existen factores con potencial influencia sobre la aparición del SRP que no se sometieron a pruebas estadísticas por razones de homogeneidad de toda la cohorte

impuestas por el propio diseño. A continuación se exponen las claves que sustentan estas decisiones.

#### *La entidad nosológica que conduce al paciente a la necesidad del THO*

Debido a la similitud que exhiben los enfermos que sufren de una insuficiencia hepática como etapa final de la evolución de una cirrosis, tanto en sus repercusiones metabólicas como en sus alteraciones circulatorias, independientemente de la noxa que provoca la fibrosis progresiva del hígado,<sup>(60)</sup> se excluyeron las otras indicaciones de THO que no fueran cirrosis y con ello se exceptúan las etiologías como factor de riesgo potencial.

#### *La administración de aprotinina*

Debido a que hasta el momento de cerrar esta investigación la administración de esta droga se realizó en forma protocolizada para todos los enfermos operados desde el 2002 y sólo los antecedentes de hipersensibilidad o la exposición previa al fármaco serían motivo de proscribirla, todos los enfermos la recibieron en igual dosis y por tanto su influencia como factor supuestamente protector<sup>(38,61,62)</sup> no era evaluable en esta cohorte.

#### *La enfermedad grasa no alcohólica en el injerto*

La potencial influencia de esta afección en la presentación del SRP no queda completamente eliminada al aplicar como criterios de exclusión los elementos clínicos descritos en el capítulo de Pacientes y Métodos debido al bajo valor predictivo positivo que tienen estos métodos, en especial cuando la infiltración grasa del órgano es de ligera a moderada,<sup>(48)</sup> en cuyo caso solamente el trastorno es identificable mediante la biopsia del injerto,<sup>(50)</sup> prueba no establecida en los protocolos de esta institución para efectuarse en el proceso de donación-extracción-implante.

### *El protocolo de anestesia*

La influencia de todas y cada una de las acciones pautadas para la conducción anestesiológica de esta cohorte se realizó con los mismos criterios por lo que tanto el modo de monitorización, los reemplazos de fluidos sintéticos y hemoderivados se efectuaron con iguales juicios de tal manera que los mismos no establecen diferencias dentro de la cohorte y por tanto no constituyen factores potenciales que justifiquen su evaluación. Un razonamiento análogo es aplicable a las drogas anestésicas suministradas y sus posibles acciones en el sistema cardiovascular con su probable influencia en la presentación del SRP. Se descarta este efecto por dos razones, los agentes y dosis se ajustan en todos los casos con iguales criterios y posología pero además, para el momento de la reperfusión, debido a la cinética del isoflurano,<sup>(76)</sup> el fentanilo<sup>(77)</sup> y del cisatracurio,<sup>(78)</sup> el hecho de reducir sus dosis en la fase anhepática y suspenderlos en los 10-15 minutos que preceden a la reperfusión, excluye o permite desestimar los efectos de estos agentes como factores contribuyentes en la presentación del SRP.

### **Acerca de los resultados obtenidos**

La incidencia del SRP en esta cohorte mostró proporciones que se ubican dentro del rango de aquellas publicadas previamente.<sup>(12,24,25)</sup> Ese grado relativamente amplio de dispersión, divulgado para la frecuencia con la que este evento se presenta, obedece probablemente a varias causas.

Considérese, en primer término, que la definición clásica de esta entidad, establecida por Aggarwal<sup>(13,14)</sup> y basada específicamente en una variable hemodinámica (la tensión arterial media) que a su vez está influida por disímiles factores fisiológicos, crea las condiciones para que desde la misma decisión dicotómica (¿se está o no frente a un

SRP?), se produzcan diferencias en los resultados ofrecidos por diferentes investigadores. La hemorragia a través de las líneas de suturas practicadas entre las venas del donante y las del receptor, concretamente a nivel de la vena cava así como otras pérdidas no detectadas en distintos sitios del injerto y de sus estructuras de sostén durante su preparación *in vitro*, son una causa frecuente de caídas tangibles de la presión arterial al momento de la revascularización del injerto. Aunque estas pérdidas suelen ser evidentes, no dejan de producir dudas diagnósticas en caso de hipotensión. Cuando esta situación se presenta, el anestesiólogo suele medir la presión capilar pulmonar en cuña, la presión venosa central o ambas, toda vez que cuando se tiene a disposición métodos más avanzados y exactos como recomiendan De Wolf y Aggarwal <sup>(79)</sup> en relación con la medición del gasto cardíaco mediante termodilución o con el empleo de la ecocardiografía transesofágica, éstos no aportan su información con la premura exigida por las circunstancias inherentes al SRP. En cualquier caso las presiones de llenado se incrementan como fenómeno característico del SRP, pero aun en esta situación, dicha tendencia puede sesgarse por un retorno venoso reducido como consecuencia de las ya referidas fugas en las suturas vasculares.

En segundo término, se debe reconocer que existe una cierta polémica teórica acerca de la consistencia y criterios para instaurar el diagnóstico del SRP en el THO. Se pueden identificar dos extremos: el más práctico y en cierto modo simplista, es aquel en el que la mayoría de los autores utilizamos la tensión arterial media para establecerlo, en otro extremo está la sentencia de Hilmi y sus colaboradores <sup>(24)</sup> quienes consideraron que este síndrome se muestra en todos los receptores. En un total de 338 THO este autor afirma que estuvo presente en todos los casos con una variable intensidad o gravedad para lo

cual propuso una estratificación basada en criterios hemodinámicos, humorales y terapéuticos utilizados en esa investigación.

Dos años después de publicar, en 1987, la existencia y definición del SRP <sup>(13)</sup>, Aggarwal asume una posición dubitativa en relación con la existencia de esta entidad <sup>(80)</sup> para poco tiempo después, en 1993, publicar otro artículo en el que retomó la denominación del síndrome en alusión al colapso circulatorio que sucede a la reperfusión del injerto hepático <sup>(14)</sup>.

En tercer término, se deben considerar los diferentes criterios de definición adoptados para el SRP al tener en consideración que las ya comentadas caídas de la presión arterial media se asumen indistintamente en relación con aquellas registradas en la fase anhepática o como un valor absoluto por debajo de 60 mm de mercurio. <sup>(15,18)</sup> Es patente que establecer una sola cifra para una variable continua como es la tensión arterial media, resulta la manera metodológicamente más fácil de determinar la ocurrencia o no del SRP pero es evidente que el procedimiento es restrictivo por cuanto excluye otros mecanismos y manifestaciones involucrados que algunos autores <sup>(24)</sup> han tenido en cuenta, al incluir además, indicadores humorales como la fibrinólisis que acontece después de la reperfusión o aspectos terapéuticos como la respuesta a la administración de cloruro de calcio o de vasopresores. <sup>(24)</sup> Sin embargo, las escasas investigaciones diseñadas para identificar indicadores pronóstico de este evento, utilizan todas, este criterio dicotómico. <sup>(12-15,18,25,27,37)</sup>

En cuarto término, es manifiesto que otra fuente de diferencias en las tasas de incidencia de este síndrome, es la variedad de diseños empleados para abordar el problema. Con la excepción de un artículo recientemente publicado por Paugam-Burtz y colaboradores <sup>(25)</sup>

y del presente informe, las investigaciones clínicas encaminadas a identificar factores de riesgo para el SRP, tienen carácter retrospectivo y algunas no analizaron de forma separada a los enfermos cirróticos, aspecto que debe tenerse en cuenta debido a las modificaciones fisiopatológicas propias de la circulación de estos pacientes. <sup>(60,81)</sup>

La ausencia de diferencias significativas en relación con factores inherentes al receptor (estado físico preoperatorio, la edad o el sexo) detectados en esta investigación, contrasta con algunas de las investigaciones reseñadas en la tabla 1. Tsinari y colaboradores identificaron <sup>(30)</sup> que la edad y el estado físico del receptor ofrecieron valores significativamente superiores en el grupo que manifestó la complicación. Por su parte, el informe de Xia y colaboradores <sup>(28)</sup> que incluyó 1124 receptores y que estaba diseñado para identificar factores de riesgo de hiperkaliemia, (una alteración metabólica clásicamente descrita en los instantes que suceden a la reperfusión y asociada al SRP) <sup>(15,17,22,23,35)</sup> halló dos variables que implicaban al receptor: hiperkaliemia basal y el menor gasto urinario antes de la reperfusión, con una significativa asociación con hiperpotasemia post-reperfusión. <sup>(28)</sup> En la presente investigación no identificamos diferencias significativas en relación al potasio sérico determinado entre 5 y 10 minutos antes de la reperfusión ni en el gasto urinario medido hasta el momento de la reperfusión. Es probable que estos hallazgos guarden relación con el protocolo de anestesia pautado en relación con la administración de diuréticos y los cuidados del medio interno, en particular del equilibrio ácido-básico y de aquellas acciones dirigidas especialmente a combatir la acidosis y la caída del gasto urinario.

El análisis univariado de aquellos factores que podrían estar presentes como fuentes de influencias ejercidas sobre el injerto, tales como el apoyo al donante con drogas con

efecto adrenérgico  $\alpha$ -1, cuya acción vasoconstrictora puede también reducir el flujo sanguíneo en el área visceral, la edad del mismo o su estadía en las unidades de cuidados intensivos y por último, el empleo de diversas soluciones de preservación con sus distintas composiciones químicas, no ofrecieron resultados cuyas pruebas estadísticas indiquen alguna relación causal en la aparición del SRP. En contraste, para Xia y colaboradores<sup>(28)</sup> el mayor tiempo de estadía del donante en el hospital resultó un factor de riesgo para hiperpotasemia post-reperfusión mientras que para el resto de los autores reseñados en la tabla 1 este factor no se asoció a la presentación del SRP.

Los resultados de esta investigación coinciden parcialmente con los obtenidos por algunos de los autores identificados en la tabla 1, substancialmente en lo relativo al tiempo de isquemia.<sup>(18,25,28)</sup> El informe más reciente, y posiblemente mejor diseñado, dirigido a identificar índices pronósticos del SRP, es el publicado por Paugam-Burtz y colaboradores<sup>(25)</sup> con el cual la presente investigación muestra algunas coincidencias o similitudes. Aquellos investigadores identificaron que la no realización de la DPCT es un factor de riesgo independiente para la ocurrencia del SRP con un odds ratio ajustado para la regresión logística de 4,42 (IC de 95% entre 1,18 y 17,60),  $P=0.03$ . En cambio, el presente estudio observacional sólo identifica una relación causal entre la DPCT y el SRP, cuando se realiza el análisis univariado.

Ni el presente análisis multivariado ni otra investigación de intervención publicada por Cordoví y colaboradores en 2008<sup>(20)</sup> demostraron influencias significativas de la DPCT en la presentación del SRP, no obstante, la proporción de receptores que exhibió el SRP fue menor en el grupo en el cual se practicó dicha técnica derivativa tanto en el caso del

ensayo clínico <sup>(20)</sup> como en esta cohorte donde la no realización de la derivación representa un riesgo relativo tres veces superior de presentar el SRP.

### **Análisis de las alteraciones electrocardiográficas durante la reperfusión del injerto**

Las modificaciones del electrocardiograma que se observaron durante la reperfusión de algunos injertos en los pacientes de esta cohorte no son inusuales y así ha quedado publicado en diversas investigaciones citadas durante este informe. <sup>(10,12-14,16-18,21,23,25,27,29,35)</sup>. Sin embargo, es necesario plasmar algunas consideraciones.

La taquicardia, que fue significativamente mayor en el grupo de enfermos que no mostró el SRP, se explica por un mecanismo reflejo predominante frente una vasodilatación moderada (cuando el SRP no acontece) que suele desencadenarse durante la revascularización del injerto, quizá potencializada por el suministro de cloruro de calcio. En este caso, un mecanismo opuesto, o sea, por tensión de la aurícula derecha, puede explicar el incremento de la frecuencia cardiaca, a través del reflejo de Bainbridge, <sup>(82)</sup> si el fenómeno circulatorio predominante es un aumento suficiente del retorno venoso sucesivo a la liberación de las pinzas vasculares.

La bradicardia está mucho más relacionada con el SRP y así ocurrió en esta cohorte. La reducción en más de 30 % de la frecuencia cardiaca no fue exclusiva del grupo de pacientes que presentó el SRP ni todos los que mostraron caídas de la presión arterial media con criterio de SRP, mostraron descensos proporcionales de la frecuencia cardiaca. La bradicardia, los complejos QRS prematuros o su ensanchamiento más allá de 0,12 segundos, en el curso de la reperfusión, tiene varias explicaciones ya comunicadas por diversos autores <sup>(14,15,17,19,29)</sup> sin embargo, es meritorio señalar que el reflejo de Bezold-Jarisch es un mecanismo que integra coherentemente los fenómenos

fisiológicos y patológicos de este crucial momento del THO y otras situaciones asociadas a la isquemia y la reperfusión en las cuales participan mediadores desencadenados por la noxa representada por la hipoxia hística, la distensión de los ventrículos y una actividad parasimpática incrementada. <sup>(83,84)</sup>

En el grupo de pacientes que exhibió el SRP, hubo un hombre que mostró una salva transitoria de taquicardia ventricular que remitió de forma espontánea. Otra paciente presentó una bradicardia extrema (hasta 20 latidos por minuto) seguida de un breve espacio de 45 segundos en asistolia de la cual emergió con un pulso intravenoso de 0,25 miligramos de adrenalina administrados por la vía distal del catéter de Swan-Ganz en tanto los cirujanos aplicaban masaje cardiaco a través del diafragma. Ambos enfermos recuperaron el ritmo sinusal sin otras alteraciones postoperatorias relacionadas con este evento.

El SRP, en los 22 pacientes en que se detectó, pudo tratarse exitosamente y en ningún caso su evolución excedió los cinco minutos después de iniciada la reperfusión, un hecho que no resulta sorprendente según informes reiteradamente citados en esta investigación. <sup>(23,26)</sup>

### **Confirmación de la novedad de este informe y otras consideraciones teóricas**

En virtud de las revisiones efectuadas, esta investigación es la primera en identificar la relación causal entre la magnitud del flujo inicial de de la reperfusión medido durante el *washout* y la ocurrencia del SRP.

Algunos diseños se han concebido para investigar diversos fenómenos relacionados con la función y pronóstico del injerto después de su revascularización pero esos proyectos

no tuvieron como objetivo identificar la relación existente entre el flujo trans-visceral y la ocurrencia del SRP como evento intraoperatorio. <sup>(66-69,85)</sup>

El hecho de no haber empleado dispositivos electrónicos medidores de flujo para computar la MFIR, pudiera considerarse una limitación metodológica de la presente investigación, sin embargo, se reconoció novedoso usufructuar un paso ya estandarizado por los cirujanos (el *washout*) y obtener este valioso dato como un beneficio colateral. Además, no se descarta que, esta forma relativamente simple de evaluar la MFIR podría incluso superar las dificultades técnicas de introducir en el campo operatorio artificios o accesorios tales como transductores de algunos equipos de medición de flujo basados en diversos principios de funcionamiento no exentos de error. <sup>(69,86)</sup>

Las alteraciones anátomofuncionales observadas en la red vascular de los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática avanzada, ofrecen las condiciones para un fenómeno exclusivo descrito en recientes publicaciones: en estos enfermos el flujo portal después del THO puede permanecer comprometido debido a la existencia de numerosos vasos colaterales porto-sistémicos de baja resistencia hacia los cuales la sangre es derivada preferencialmente.<sup>(66)</sup> Aunque el SRP no estaba tampoco incluido en los propósitos de esa investigación, esta condición circulatoria explicaría por sí sola una gama amplia de intensidades de flujo portal al momento de la reperusión y con ello una variedad también dispersa de efectos bioquímicos y respuestas hemodinámicas.

Si el porcentaje de sangre que fluye hacia esas colaterales porto-sistémicas, descritas por Aucejo y colaboradores <sup>(66)</sup> y más recientemente argumentada por Massicotte y colaboradores, <sup>(87)</sup> se asumiera como una variable continua, con distribución normal, ello explicaría la noción expuesta por Hilmi y colaboradores <sup>(24)</sup> que el SRP siempre está

presente aunque con grados dispersos de gravedad. Ambas aseveraciones hacen emerger una nueva hipótesis: en la medida que no se comprometa el flujo portal (por un menor porcentaje de fuga desde la circulación que fluye hacia el hígado), mayor MFIR podría obtenerse y con ello una probabilidad superior del SRP.

La virtual ausencia de informes publicados para evaluar esta probable y nueva asociación identificada por el presente estudio, radica al menos en dos explicaciones: primera; el SRP es una complicación súbita y potencialmente letal cuya complejidad dificulta la utilización de equipos que pudieran resultar embarazosos para una situación como ésta, segunda; es difícil diseñar proyectos prospectivos con un adecuado tamaño de muestras y control de variables. En una investigación, publicada en 2003 con más de 180 THO, se incluyeron 34 variables con potencial asociación al SRP. <sup>(15)</sup> Ninguna de esas variables evaluó una relación causal entre la cuantía de la reperfusión, su celeridad o ambas, con la ocurrencia del SRP.

La hipótesis enunciada para la presente investigación establece una analogía entre la sangre emergente del injerto y cualquier droga u otra sustancia cuya inyección intravenosa rápida, pudiera alcanzar concentraciones en el plasma con efectos deletéreos para el sistema cardiovascular. Si el SRP es una entidad cuyo origen descansa en la naturaleza química (electrolitos, como el potasio y los hidrogeniones u otros componentes derivados de la noxa isquémica, o una combinación de todas ellas) y la baja temperatura de la sangre procedente del hígado y del intestino congestivo, entonces es plausible la noción de que un flujo elevado pudiera constituir un factor de riesgo en la ocurrencia de dicha manifestación. Una reperfusión cuya magnitud de flujo sobrepase el

umbral para desencadenar efectos depresores del sistema cardiovascular, como sugieren los resultados de este estudio, debe considerarse un factor de riesgo para el SRP.

Aunque ni los valores de P de la regresión logística ni los odds ratio ajustados permitieron aseverar que el tiempo de isquemia fría es un factor de riesgo independiente para la ocurrencia del SRP, es razonable considerar que tamaños de muestra mayores pudieran modificar estos resultados. Obsérvese que aunque el resultado para el tiempo de isquemia es no significativo, el valor de P fue de 0,06 y el intervalo de confianza de 95% para el OR=1,081 cae en un rango estrecho (0,995-1,175). En el caso de la no realización de la DPCT los resultados de la regresión logística, descartan su influencia como factor de riesgo independiente pero el análisis univariado no deja dudas sobre la asociación existente entre la ocurrencia del SRP y la no instauración de esta variante quirúrgica.

El cálculo de la curva ROC realizado para evaluar la sensibilidad y especificidad del modelo, revelan un área bajo la curva cuya cifra indica un buen grado de confiabilidad del mismo, sin embargo, esta confirmación es sólo deducible después de una validación en otra muestra ajena a la utilizada en esta investigación.

Los resultados del presente estudio conducen a dos sugerencias prácticas:

Primera; el anestesiólogo tendría que compartir su atención entre las pantallas de sus monitores y una observancia estricta de la MFIR y sobre esta base modificar la celeridad con la cual efectúa aquellas inyecciones clásicamente recomendadas para neutralizar los efectos del paso de la sangre proveniente del territorio portal, cuyo grado de integridad celular constituye una interrogante, máxime si por cualquier motivo, el tiempo de isquemia se prolonga o cuando por decisión de los cirujanos no se realice la DPCT.

Segunda, cabría preguntarse sobre la conveniencia de realizar primero la anastomosis arterial ya que de tal manera se establecería una reperfusión con un flujo menor y un contenido de oxígeno mayor. Esta alternativa tiene como oposición los resultados de una investigación de 2006 <sup>(40)</sup> donde se concluyó que esta variante sólo ofrece ventajas para los receptores con una capacidad funcional limitada desde el punto de vista de su contractilidad miocárdica sin pasar por alto que en ese estudio no se tuvo como objetivo la posible influencia que estas alternativas pudieran tener en la presentación del SRP sin pasar por alto que el estudio de Moreno y colaboradores <sup>(40)</sup> no se estableció entre sus objetivos identificar la influencia que una de estas dos alternativas quirúrgicas podría tener en la ocurrencia del SRP.

Por último podría establecerse la siguiente interrogante: ¿Contribuye esta investigación a reducir la brecha de seguridad terapéutica planteada durante la Introducción?

La corroboración de los hallazgos obtenidos por la investigación publicada en 2009 por Paugam-Burtz <sup>(25)</sup> y colaboradores más este nuevo factor de riesgo independiente, contribuyen, sin dudas, a dirigir mejor las acciones preventivas y terapéuticas del SRP en el THO.

## **CONCLUSIONES**

Se logran identificar tres variables que constituyen factores de riesgo del SRP y por tanto útiles para predecir la aparición de esta complicación, por consiguiente, el equipo de especialistas, primordialmente el anesthesiologo, podrá estar mejor preparado para enfrentar el peligroso lapso que sucede a la reperfusión y se podrán conducir con más precisión las medidas que tradicionalmente se protocolizan para desafiar esta potencial contingencia.

De todas las variables explicativas consideradas en la hipótesis como potenciales factores de riesgo para el SRP, sólo el tiempo de isquemia fría, la no realización de la DPCT y la MFIR se mostraron como factores de riesgo para la ocurrencia del SRP, sin embargo, sólo la MFIR tiene valor pronóstico independiente.

## **RECOMENDACIONES**

Optimizar los sistemas para reducir los tiempos de isquemia.

Analizar la conveniencia de realizar sistemáticamente la DPCT.

Prestar atención a la evaluación cuantitativa de la reperfusión en la fase del *washout*.

Introducir protocolos para ahondar en los resultados presentados en esta investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Ayoub T, Ahmed K. Liver transplant anesthesia: an update. *Curr Opin Organ Transplant* 2003; 8(3):252-7.
- 2) Starzl TE, Fung JJ. Themes of liver transplantation. *Hepatology* 2010; 51(6):1869-84.
- 3) Calne RY. Transplantation: current developments and future directions. *Rev Neurosci* 2009; 20(3-4):267-73.
- 4) Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg.* 2005; 241(6):905-16.
- 5) Koffron A, Stein JA. Liver transplantation: indications, pretransplant evaluation, surgery and posttransplant complications. *Med Clin N A* 2008; 92(4): 861-88.
- 6) de Cenarruzabeitia IL, Lázaro JL, Bilbao I, Balsells J. Portocaval shunt throughout anhepatic phase in orthotopic liver transplantation for cirrhotic patients. *Transplant Proc* 2007; 39(7):2280-4.
- 7) Griffith BP, Shaw BW, Hardesty RL, Iwatsuki S, Bahson HT, Starzl TE. Venovenous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160 (3): 270-72.
- 8) Hosein Shokouh-Amiri M, Osama Gaber A, Bagous WA, Grewal HP, Hathaway DK, Vera SR, Stratta RJ, Bagous TN, Kizilisik T. Choice of surgical technique influences perioperative outcomes in liver transplantation. *Ann Surg.* 2000; 231(6):814-23.
- 9) Feng XN, Xu X, Zheng SS. Current status and perspective of liver preservation solutions. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5(4): 490-4.
- 10) Ko JS, Kim GS, Gwak MS, Yang M, Kim HK, Shin BS et al. Greater hemodynamic instability with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution than University of

Wisconsin solution during the reperfusion period in living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2008;40(10):3308-10.

- 11) Millis JM, Melinek J, Csete M, Imagawa DK, Olthoff KM et al. Randomized controlled trial to evaluate flush and reperfusion techniques in liver transplantation. *Transplantation* 1997; 63(3):397-403.
- 12) Nanashima A, Pillay P, Crawford M, Nakasuji M, Verran DJ, Painter D. Analysis of postrevascularization syndrome after orthotopic liver transplantation: the experience of an australian liver transplantation center. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8(6):557-63.
- 13) Aggarwal S, Kang Y, Freeman J, Fortunato FL, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: Cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; (3):54-5, 19 (4 Suppl ).
- 14) Aggarwal S, Kang Y, Freeman J, Fortunato FL, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: Hypotension after reperfusion of the transplanted liver. *J Crit Care* 1993; 8:154-60.
- 15) Ayanoglu HO, Ulukaya S, Tokat Y. Causes of postreperfusion syndrome in living or cadaveric donor liver transplantations. *Transplant Proc* 2003; 35 (4):1442-4.
- 16) Cao Z, Gao Y, Tao G. Vasoplegic syndrome during liver transplantation. *Anesth Analg* 2009; 108 (6):1941-3.
- 17) Carmichael FJ, Lindop MJ, Farman JV. Anesthesia for hepatic transplantation: Cardiovascular and metabolic alterations and their management. *Anesth Analg* 1985; 64:108-16.
- 18) Chui AK, Shi L, Tanaka K, Rao AR, Wang LS, Bookallil M et al. Postreperfusion syndrome in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32(7):2116-7.
- 19) Cordoví de Armas L, Añuez Castillo Y. Is it possible to distinguish between vasoplegic syndrome and postreperfusion syndrome during liver graft reperfusion? *Anesth Analg* 2010; 110(3): 969-70.
- 20) Cordoví de Armas L, Gala López B, Copo Jorge JA, González Castillo FF, Gutiérrez Rojas A. Trasplante hepático. Un paso más hacia la derivación portocava transitoria. Ensayo clínico. *Rev Cub Anest Reanim [seriada en línea]* 2008; 17(1). Disponible en: URL: [http://bvs.sld.cu/revistas/scar/vol7\\_1\\_08/scar04108.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/scar/vol7_1_08/scar04108.htm). Consultado: octubre 22, 2008.
- 21) Cordoví de Armas L. Alteraciones fisiológicas transoperatorias que influyen el resultado postoperatorio del trasplante hepático ortotópico. *Rev Colomb Anest* 1996; (1):121-4.
- 22) Mojarrieta Bermudes LA, Pardo Núñez AB, Cordoví de Armas L, Vallongo Menéndez MB. Trasplante Hepático Ortotópico: Alteraciones del metabolismo

- ácido - básico y electrolítico durante la reperfusión del injerto. *Gaceta Médica* 1989; 1(0):106-20.
- 23) Shi XY, Xu ZD, Xu HT, Jiang JJ, Liu G. Cardiac arrest after graft reperfusion during liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006;5(2):185-9.
- 24) Hilmi I, Horton CN, Planinsic RM, Sakai T, Nicolau-Raducu R, Damian D et al. The impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14(4):504-8.
- 25) Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, Dahmani S, Sommacale D, Ramsay M. Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: outcome and predictors. *Liver Transpl* 2009; 15(5):522-9.
- 26) Ulukaya S, Alper I, Aydin U, Kilic M. Successful resuscitation of cardiac arrest due to postreperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation: a case report. *Transplant Proc* 2007; 39(10):3527-9.
- 27) Ramsay M. The Reperfusion Syndrome: have we made any progress? *Liver Transpl* 2008; 14(4):412-4.
- 28) Xia VW, Ghobrial RM, Du B, Chen T, Hu KQ, Hiatt JR et al. Predictors of hyperkalemia in the prereperfusion, early postreperfusion, and late postreperfusion periods during adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14(2):252-3.
- 29) Kodakat SK, R. Ginsburg, Gopal PB, Rela M. A case of post-reperfusion syndrome following surgery for liver trauma. *Br J Anaesth* 2006;96 (1): 31-5.
- 30) Tsinari KK, Misiakos EP, Lawand CT, Chatzipetrou MA, Lampadariou KV, Bakonyi Neto A, et al. Factors affecting metabolic and electrolyte changes after reperfusion in liver transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36(10):3051-6.
- 31) Montalvo-Jave EE, Escalante-Tattersfield T, Ortega-Salgado JA, Piña E, Geller DA. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 2008; 147(1):153-59.
- 32) Zhang W, Wang M, Xie HY, Zhou L, Meng XQ, Shi J et al. Role of reactive oxygen species in mediating hepatic ischemia-reperfusion injury and its therapeutic applications in liver transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39(5):1332-7.
- 33) Hoffmann K, Weigand MA, Hillebrand N, Büchler MW, Schmidt J, Schemmer P. Is veno-venous bypass still needed during liver transplantation? A review of the literature. *Clin Transplant* 2009; 23:(1) 1-8.
- 34) Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1989; 210: 649-52.

- 35) Pardo Núñez AB, Mojarrieta Bermudes LA, Cordoví de Armas L, Vallongo Menéndez MB. Trasplante Hepático Ortotópico: Alteraciones cardiovasculares durante la reperfusión del injerto. *Gaceta Médica* 1990; 1(1):103-21.
- 36) Gala López B, Cordoví de Armas L, Copo Jorge JA, González Castillo FF, Clausell Wong O, Sarría Duvergel R. Derivación portocava transitoria en el trasplante hepático con preservación de la cava. *Rev Cub Cir [seriada en línea]* 2008; 47(1). Disponible en: URL: [http://bvs.sld.cu/revistas/cir/vol47\\_1\\_08/cir07108.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/cir/vol47_1_08/cir07108.htm). Consultado: agosto 16, 2008.
- 37) Garutti Martinez I, Olmedilla L, Perez-Peña JM, Zaballos M, Sanz J, Vigil M et al. Response to clamping of the inferior vena cava as a factor for predicting postreperfusion syndrome during liver transplantation. *Anesth Analg* 1997; 84(2):254-9.
- 38) Lentschener C, Roche K, Ozier Y. A review of aprotinin in orthotopic liver transplantation: can its harmful effects offset its beneficial effects? *Anesth Analg* 2005; 100(5):1248-55.
- 39) American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 10.1: Life-threatening electrolyte abnormalities. *Circulation* 2005;112(24/Suppl):IV-121-5.
- 40) Moreno C, Sabaté A, Figueras J, Camprubí I, Dalmau A, Fabregat J. et al. Hemodynamic profile and tissular oxygenation in orthotopic liver transplantation: influence of hepatic artery or portal vein revascularization of the graft. *Liver Transpl* 2006; 12(11): 1607-14.
- 41) Agarwal S, Schwartz AK, Wilson WC, Jacoby I, Bramhall J, Acosta JA. Extremity Trauma. En: Wilson WC, Grande CM, Hoyt DB, (eds). *Trauma. Emergency resuscitation, perioperative anesthesia and surgical management*. New York. Informa Healthcare. 2007. p 557-73.
- 42) Dutton RP, Howard RS. Fluid Resuscitation Strategy. En: Wilson WC, Grande CM, Hoyt DB, (eds). *Trauma. Emergency resuscitation, perioperative anesthesia and surgical management*. New York. Informa Healthcare. 2007. p 215-34.
- 43) Dutton RP. Current Concepts in Hemorrhagic Shock. *Anesthesiology Clinics of North America* 2007; 25(1):23-34.
- 44) Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000; 190(3): 255-66.
- 45) Pomblum VJ, Korbmacher B, Cleveland S, Sunderdiek U, Klocke RC, Schipke JD. Cardiac stunning in the clinic: the full picture. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10(1):86-91.
- 46) Seller-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Lebrón-Gallardo M, Moreno-Quintana J, Banderas-Bravo E, Quesada-García G. Trasplante hepático: influencia de los factores dependientes del donante. *Med Intensiva* 2008;32(8):378-84.

- 47) Tevar AD, Clarke C, Wang J, Rudich SM, Woodle ES, Lentsch AB et al. Clinical review of nonalcoholic steatohepatitis in liver surgery and transplantation. *J Am Coll Surg* 2010;210(4):515-26.
- 48) Adam R, Reynes M, Johann M, Morino M, Astarcioglu I, Kafetzis I et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23(1 Pt 2):1538-40.
- 49) Farrell GC, Teoh NC, McCuskey RS. Hepatic microcirculation in fatty liver disease. *Anat Rec (Hoboken)* 2008;291(6):684-92.
- 50) Imber CJ, St Peter SD, Handa A, Friend PJ. Hepatic steatosis and its relationship to transplantation. *Liver Transpl* 2002;8(5):415-23.
- 51) Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J. et al Noninvasive estimation of hepatic steatosis in living liver donors: usefulness of visceral fat area measurement. *Transplantation* 2009;88(4):575-81.
- 52) MeSH database. A service of National Library of Medicine and The National Institutes of Health. [En línea]. 2008; 47(1). Disponible en: URL: [http://bvs.sld.cu/revistas/cir/vol47\\_1\\_08/cir07108.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/cir/vol47_1_08/cir07108.htm). Consultado: agosto 16, 2008
- 53) Boyd O, Jackson N. Clinical review: How is risk defined in high-risk surgical patient management? *Critical Care* 2005, 9(4):390-6.
- 54) Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth.* 1996;77(2):217-22.
- 55) Hata TM, Moyers JR. Preoperative patient assessment and management. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. (Eds) *Clinical Anesthesia*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p 567-97.
- 56) Brown RS Jr, Kumar KS, Russo MW, Kinkhabwala M, Rudow DL, Harren P et al. Model for End-Stage Liver Disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing Status 2A patients. *Liver Transplantation* 2002; 8(3): 278-84.
- 57) Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1:1-85.
- 58) Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31(4):864-71.
- 59) Cichoż-Lach H, Celinski K, Slomka M, Kasztelan-Szczerbinska B. Pathophysiology of portal hypertension. *J Physiol Pharmacol* 2008;59 Suppl 2:231-8.
- 60) Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371(9615):838-51.

- 61) Molenaar IQ, Begliomini B, Martinelli G, Putter H, Terpstra OT, Porte RJ. Reduced need for vasopressors in patients receiving aprotinin during orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 2001;94(3):433-8.
- 62) Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2007; 7(1):185-94.
- 63) Ding SH, Liu J, Wang JP. Efficacy of beta-adrenergic blocker plus 5-isosorbide mononitrate and endoscopic band ligation for prophylaxis of esophageal variceal rebleeding: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2009;15(17):2151-5.
- 64) Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362(9):823-32.
- 65) Prough DS, Funston JS, Svensen CH, Wolf SW: Acid-base, fluids and electrolytes. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. (Eds) *Clinical Anesthesia*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009, p 290-325.
- 66) Aucejo FN, Hashimoto K, Quintini C, Kelly D, Vogt D, Winans C, et al. Triple-phase computed tomography and intraoperative flow measurements improve the management of portosystemic shunts during liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14(1):96-9.
- 67) Puhl G, Schaser KD, Pust D, Köhler K, Vollmar B, Menger MD et al. Initial hepatic microcirculation correlates with early graft function in human orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11(5):555-63.
- 68) Puhl G, Schaser KD, Vollmar B, Menger MD, Settmacher U. Non-invasive in vivo analysis of the human hepatic microcirculation using orthogonal polarization spectral imaging. *Transplantation* 2003;75(6):756- 61.
- 69) Bueno J, Escartín A, Balsells J, Margarit C. Intraoperative flow measurement of native liver and allograft during orthotopic liver transplantation in children. *Transplant Proc* 2007;39(7):2278-9.
- 70) Ceste M, Glas K. Transplant anesthesia. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. (Eds) *Clinical Anesthesia*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p 1393-418.
- 71) González Castillo FF. Trasplante hepático ortotópico. En: Rodríguez Silva H, Negrín Villavicencio JA. *Manual de Prácticas Médicas*. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. 2da edición, 2008. [En línea]. Disponible en: URL:<http://www.hospitalameijeiras.sld.cu/hha/mpm/documentos/TRASPLANTE/GMD/TRASPLANTE%20HEPATICO%20ORTOTOPICO.pdf>. Consultado junio 25 de 2010.
- 72) Homvises B, Sirivatanauksorn Y, Limsrichamrern S, Pongraweevan O, Sujirattanawimol K, Raksakietisak M. The minimal flush volume for washout of preservation fluid in liver transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40(7):2123-6.

- 73) Gala López B. Trasplante hepático ortotópico: técnica quirúrgica. En: Rodríguez Silva H, Negrín Villavicencio JA. Manual de Prácticas Médicas. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. 2da edición, 2008. [En línea]. Disponible en: URL: [Http://www.hospitalameijeiras.sld.cu/hha/mpm/documentos/TRASPLANTE/GMD/TRASPLANTE%20HEPATICO%20ORTOTOPICO.%20TECNICA%20QUIRURGICA.pdf](http://www.hospitalameijeiras.sld.cu/hha/mpm/documentos/TRASPLANTE/GMD/TRASPLANTE%20HEPATICO%20ORTOTOPICO.%20TECNICA%20QUIRURGICA.pdf). Consultado junio 25 de 2009.
- 74) Zaidan JR, Barash PG. Appendix. Electrocardiography. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. (Eds) Clinical Anesthesia. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p 1539-63.
- 75) Pace NL. Experimental design and statistics. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. (Eds) Clinical Anesthesia. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p 192-206.
- 76) Ebert TJ, Schmid PG: Inhaled anesthetics. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. (Eds) Clinical Anesthesia. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p 411-43.
- 77) Coda BA: Opioids. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. (Eds) Clinical Anesthesia. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p 465-97.
- 78) Donati F, Bevan DR: Neuromuscular blocking agents. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. (Eds) Clinical Anesthesia. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p 498-530.
- 79) De Wolf AM, Aggarwal S. Monitoring preload during liver transplantation. Liver Transpl 2008; 14(3):268-9.
- 80) Aggarwal S, Kang Y, Freeman J, DeWolf AM, Begliomini B. Is there a post-reperfusion syndrome? Transplant Proc 1989; 21(3):3497-9.
- 81) Moller S, Henriksen JH. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. World J Gastroenterol 2006; 12(4):526-38.
- 82) Johnson JO, Grecu L, Lawson NW: Autonomic nervous system. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. (Eds) Clinical Anesthesia. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p 326-68.
- 83) Acosta F, Sansano T, Palenciano CG, Domenech P, Falcon L, Robles R et al. Portopulmonary hypertension and liver transplantation: hemodynamic consequences at reperfusion. Transplant Proc 2005; 37(9):3865-6.
- 84) Keeble W, Tymchak WJ. Triggering of the Bezold Jarisch Reflex by reperfusion during primary PCI with maintenance of consciousness by cough CPR: a case report and review of pathophysiology. J Invasive Cardiol 2008; 20(8):E239-42.

- 85) Lisik W, Gontarczyk G, Kosieradzki M, Lagiewska B, Pacholczyk M, Adadynski L et al. Intraoperative blood flow measurements in organ allografts can predict postoperative function. *Transplant Proc* 2007; 39(2):371-2.
- 86) Jakab F, Ráth Z, Schmal F, Nagy P, Faller J. A new method to measure portal venous and hepatic arterial blood flow in patients intraoperatively. *HPB Surg* 1996;9(4):239-43.
- 87) Massicotte L, Perrault MA, Denault AY, Klinck JR, Beaulieu D, Roy JD, Thibeault L, Roy A, McCormack M, Karakiewicz P. Effects of phlebotomy and phenylephrine infusion on portal venous pressure and systemic hemodynamics during liver transplantation. *Transplantation* 2010; 89(8):920-7.