

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS SOLUCIONES DE
PRESERVACIÓN EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO: LA
SOLUCIÓN DE CELSIOR Y LA SOLUCIÓN DE LA
UNIVERSIDAD DE WISCONSIN

SAULO DEUSA GEA

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2009

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 28
d'abril de 2009 davant un tribunal format per:

- Dr. Daniel Casanova Rituerto
- Dr. Pablo Ramírez Romero
- Dr. Víctor Sánchez Turrión
- Dr. Andrés Valdivieso López
- Dr. José Mir Pallardó

Va ser dirigida per:

Dr. Rafael López Andújar

Dr. Ángel Moya Herráiz

Dr. Antonio Vázquez Prado

©Copyright: Servei de Publicacions
Saulo Deusa Gea

Dipòsit legal: V-3761-2009

I.S.B.N.: 978-84-370-7517-4

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

DEPARTAMENT DE CIRURGIA



HOSPITAL UNIVERSITARI LA FE

SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL Y DEL AP. DIGESTIVO

**Estudio comparativo de dos soluciones de
preservación en el trasplante hepático:
la solución de Celsior[®] y la solución de la
Universidad de Wisconsin.**

TESIS DOCTORAL

Saulo Deusa Gea

Valencia, 2009.

D. RAFAEL LÓPEZ ANDÚJAR, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor asociado médico del Departamento de Cirugía de la Facultat de Medicina de la Universitat de València, Facultativo especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo, adjunto de la Unidad Hepatobiliopancreática y Trasplante del Hospital Universitario La Fe de Valencia,

CERTIFICA:

Que Don SAULO DEUSA GEA ha realizado, bajo mi dirección, el presente trabajo titulado “ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS SOLUCIONES DE PRESERVACIÓN EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO: LA SOLUCIÓN DE CELSIOR® Y LA SOLUCIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE WISCONSIN” presentado en el Departament de Cirurgia de la Facultat de Medicina de la Universitat de València para la obtención del grado de Doctor.

Valencia, enero 2009.

Fdo. Dr. Rafael López Andújar

D. ÁNGEL MOYA HERRÁIZ, Doctor en Medicina y Cirugía,
Facultativo especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo,
adjunto de la Unidad Hepatobiliopancreática y Trasplante del Hospital
Universitario La Fe de Valencia,

CERTIFICA:

Que Don SAULO DEUSA GEA ha realizado, bajo mi
dirección, el presente trabajo titulado “ESTUDIO
COMPARATIVO DE DOS SOLUCIONES DE
PRESERVACIÓN EN EL TRASPLANTE
HEPÁTICO: LA SOLUCIÓN DE CELSIOR® Y LA
SOLUCIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE
WISCONSIN” presentado en el Departament de
Cirurgia de la Facultat de Medicina de la Universitat de
València para la obtención del grado de Doctor.

Valencia, enero 2009.

Fdo. Dr. Ángel Moya Herráiz

D. ANTONIO VÁZQUEZ PRADO, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor asociado médico del Departamento de Cirugía de la Facultat de Medicina de la Universitat de València, Facultativo especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia,

CERTIFICA:

Que Don SAULO DEUSA GEA ha realizado, bajo mi dirección, el presente trabajo titulado “ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS SOLUCIONES DE PRESERVACIÓN EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO: LA SOLUCIÓN DE CELSIOR® Y LA SOLUCIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE WISCONSIN” presentado en el Departament de Cirurgia de la Facultat de Medicina de la Universitat de València para la obtención del grado de Doctor.

Valencia, enero 2009.

Fdo. Dr. Antonio Vázquez Prado

En primer lugar, quiero expresar mi admiración personal y profesional hacia el Dr. José Mir Pallardó a quien considero mi maestro y un ejemplo a seguir desde mi etapa de residente hasta hoy en día. Le agradezco las facilidades prestadas para la consecución de esta tesis doctoral.

A Rafael López Andújar al que aprecio enormemente como amigo y cirujano, sin cuyo empeño y perseverancia no se hubiera culminado este trabajo desde su idea inicial.

A mis otros dos directores de tesis, Antonio Vázquez y Ángel Moya quiero agradecer su esfuerzo desinteresado en las correcciones, su buena disposición y sus palabras amables y estímulo en los momentos más difíciles.

A Eva Montalvá, amiga y consejera en temas quirúrgicos desde nuestra época de residentes, mi admiración por su capacidad de trabajo y de firme guía de esta tesis.

Gracias a todo el equipo quirúrgico, médicos, enfermeras y coordinadores de la Unidad Hepática del Hospital La Fe, que han colaborado desinteresadamente y me han prestado su ayuda siempre con una sonrisa, y en especial al Dr. Fernando San Juan que realiza una labor imprescindible en la recopilación de datos de los trasplantes hepáticos, y me ha facilitado la realización de este trabajo de una manera impagable desde su inicio.

A Majo, mi mujer, mi admiración por su capacidad de sacrificio y su apoyo y cariño durante estos años, creyendo en este proyecto más que yo mismo y sin cuya ayuda no hubiera podido realizar esta tesis. A mi familia, por estar desde siempre conmigo.

A los familiares de los donantes de órganos mi más profunda admiración por su generosidad y altruismo, gracias a los cuales es posible ayudar y participar en esta apasionante labor del trasplante hepático.

A mi mujer y a mi hijo.

A mi familia.

ÍNDICE.

I. INTRODUCCIÓN.	Pág.
I.1. Principios de la preservación de órganos sólidos.	9
I.1.1. Isquemia hipotérmica anaeróbica.	9
I.1.2. Metabolismo órgano-específico.	13
I.2. Estado actual del tema.	17
I.3. La lesión de preservación en el trasplante hepático.	27
I.3.1. La lesión de pre-preservación.	27
I.3.2. La lesión de preservación por isquemia fría. Hipotermia.	29
I.3.3. La lesión de isquemia caliente.	31
I.3.4. La lesión de reperfusión o reoxigenación.	31
I.3.4.1. La lesión sinusoidal.	31
I.3.4.2. Adherencia leucocitaria.	32
I.3.4.3. Adherencia plaquetaria.	32
I.3.4.4. Actividad procoagulante.	32
I.3.5. Cambios de la microcirculación hepática en la lesión de isquemia reperfusión.	33
I.4. Lesiones hepáticas por preservación. Síndromes clínicos.	35
I.4.1. Disfunción primaria del injerto.	35
I.4.2. Colestasis inespecífica.	41
I.4.3. Estenosis biliares intrahepáticas tardías.	42
I.5. Complicaciones vasculares en el trasplante hepático.	45
I.5.1. Complicaciones arteriales.	45
I.5.1.1 Trombosis arterial.	46
I.5.1.2 Estenosis arterial.	47
I.5.2. Complicaciones venosas.	47
I.5.2.1. Trombosis de la vena cava.	47
I.5.2.2. Trombosis de la vena porta.	48
I.5.2.3. Estenosis de la vena porta.	49
I.6. Complicaciones biliares en el trasplante hepático.	51
I.6.1. Fístulas biliares.	54
I.6.2. Estenosis biliares.	55
I.6.3. Otras complicaciones biliares.	56
II. HIPÓTESIS.	57
III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.	61
IV. MATERIAL Y MÉTODO.	65
IV.1. Diseño del estudio.	67
IV.2. Criterios de inclusión del estudio.	69

IV.3. Criterios de exclusión del estudio.	71
IV.4. Pautas de inmunosupresión empleadas.	73
IV.5. Soluciones de preservación empleadas en el estudio.	77
IV.5.1. La solución de Viaspan [®] , o de la Universidad de Wisconsin.	77
IV.5.2. La solución de Celsior [®] .	79
IV.6. La técnica quirúrgica en el trasplante hepático ortotópico.	81
IV.6.1. La cirugía en el donante.	81
IV.6.2. La cirugía de banco.	83
IV.6.3. La cirugía en el receptor.	83
IV.6.4. La cirugía del implante hepático.	84
IV.7. Descripción biométrica del estudio.	87
IV.8. Definiciones empleadas en el estudio.	89
IV.9. Metodología de las determinaciones analíticas.	91
IV.10. Protocolo de recogida de los datos.	93
IV.11. Estudio estadístico.	99
IV.11.1. Codificación de las variables utilizadas.	99
IV.11.2. Análisis estadístico de los datos.	114
IV.11.2.1. Estadística descriptiva: variables cuantitativas.	114
IV.11.2.2. Estadística descriptiva: variables cualitativas.	114
IV.11.2.3. Estadística comparativa.	114
IV.11.2.4. Análisis de la supervivencia del paciente y del injerto.	115
V. RESULTADOS.	117
V.1. Descripción de la serie global.	119
V.2. Descripción y comparación de las variables relacionadas con los donantes cadáver en los dos grupos de estudio.	121
V.2.1. Edad y sexo.	121
V.2.2. Determinaciones analíticas en los donantes.	123
V.2.3. Causas de muerte en los donantes.	130
V.2.4. Episodios de hipotensión en los donantes.	131
V.2.5. Utilización de fármacos vasopresores.	133
V.2.6. Grado de esteatosis en los injertos hepáticos.	134
V.3. Descripción y comparación de las variables relacionadas con los receptores del trasplante hepático en los dos grupos de estudio.	137
V.3.1. Grupo sanguíneo ABO de los receptores.	137
V.3.2. Sexo y edad de los receptores.	139
V.3.3. Grupos diagnósticos de los receptores.	140
V.3.4. Estadio de Child-Pugh de los receptores.	144

V.4. Descripción y comparación de los resultados de las variables relacionadas con los hallazgos quirúrgicos en los dos grupos de estudio.	145
V.4.1. Congestión hepática intraoperatoria tras el desclampaje.	145
V.4.2. Consumo de unidades de concentrados de hematíes.	146
V.4.3. Consumo de unidades de plaquetas.	148
V.4.4. Consumo de unidades de plasma.	150
V.4.5. Volumen de sangre recuperado en el salvacélulas.	152
V.4.6. Litros de solución de preservación utilizados.	153
V.4.7. Tiempo de isquemia fría.	155
V.4.8. Tiempo de isquemia caliente.	156
V.4.9. Tiempo de isquemia total.	158
V.4.10. Tiempo de demora arterial.	159
V.4.11. Duración de la intervención quirúrgica.	160
V.4.12. Tipo de hepatectomía.	162
V.4.13. Días de estancia en Reanimación.	163
V.5. Descripción y comparación en los dos grupos de la funcionalidad del injerto hepático analizada en base a los parámetros analíticos.	165
V.5.1. Evolución de las cifras de aspartato-aminotransferasa.	165
V.5.2. Evolución de las cifras de alanina-aminotransferasa.	169
V.5.3. Evolución de las cifras de bilirrubina total.	173
V.5.4. Evolución de las cifras de Índice de Quick.	177
V.6. Descripción y comparación en los dos grupos de la disfunción inicial y del fallo primario del injerto.	181
V.6.1. Disfunción inicial y fallo primario del injerto.	181
V.6.2. Evolución de la disfunción y del fallo primario.	183
V.7. Descripción y comparación en los dos grupos de las complicaciones postoperatorias tras el trasplante hepático.	185
V.7.1. Hemorragia postoperatoria en cavidad abdominal.	185
V.7.2. Complicaciones arteriales.	186
V.7.3. Complicaciones venosas.	187
V.7.4. Complicaciones biliares.	188
V.8. Descripción y comparación en los dos grupos de la supervivencia de los pacientes y de los injertos hepáticos.	191

VI. DISCUSIÓN.	195
VI.1. Características de las dos soluciones de preservación empleadas en el estudio.	201
VI.2. Valoración de los parámetros analíticos estudiados.	207
VI.3. Valoración de las disfunciones y fallos primarios de los injertos.	211
VI.4. Valoración de las complicaciones vasculares y biliares.	213
VI.5. Características de la supervivencia de los pacientes y de los injertos en ambos grupos de estudio.	217
VII. CONCLUSIONES.	223
VIII. BIBLIOGRAFÍA.	227
IX. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.	249

I. INTRODUCCIÓN

I.1. PRINCIPIOS DE LA PRESERVACIÓN DE ÓRGANOS SÓLIDOS.

El desarrollo de una solución de preservación útil para la mayoría de órganos donantes, tanto para el enfriamiento in situ en el donante como para el almacenamiento en frío tras la extracción, ha sido posible tras integrar los principios básicos de la isquemia en hipotermia anaeróbica con los principios del metabolismo órgano-específico ⁽¹⁾.

I.1.1. ISQUEMIA HIPOTÉRMICA ANAERÓBICA.

El simple almacenamiento en frío en la preservación de órganos presenta un límite de tiempo específico a partir del cual el órgano no es viable. La hipotermia, una de las claves del éxito en la preservación, disminuye la velocidad a la cual los enzimas intracelulares degradan los componentes celulares esenciales para la viabilidad del órgano. La hipotermia no detiene el metabolismo, más bien enlentece el ritmo de las reacciones químicas y la muerte celular hasta que, finalmente el órgano cesa de funcionar y pierde su viabilidad.

La eficacia de la hipotermia puede ser deducida según cómo afecte ésta al metabolismo. La mayoría de los enzimas de los animales normotérmicos muestran un decrecimiento en su actividad de 1,5 a 2 veces por cada 10 °C de descenso de la temperatura. Este efecto es análogo al efecto observado en la regla de van't Hoff ($Q_{10} = (K_2/K_1)^{10/(t_2-t_1)}$), donde Q_{10} corresponde al coeficiente para un cambio de 10 °C de descenso en la temperatura; K_1 y K_2 representan la velocidad de las reacciones enzimáticas a las temperaturas t_1 y t_2 , respectivamente.

La mayoría de los órganos toleran la isquemia caliente de 30 a 60 minutos sin una pérdida completa de su función. Así pues, el enfriamiento de un órgano desde 37 °C a 0 °C alargaría el tiempo de preservación a unas 12-13 horas

aproximadamente. Calne y Pegg ⁽²⁾ demostraron que el simple enfriamiento de riñones isquémicos con sangre fría preservaba su función unas 12 horas.

Junto a la técnica de enfriamiento era necesario desarrollar unas soluciones de preservación diferentes a la sangre y sus derivados (que ya se habían demostrado ineficaces), que mantuvieran las funciones del órgano viables durante el mayor tiempo posible.

Collins ⁽³⁾ comprobó que utilizando una solución de conservación se incrementaba el tiempo de almacenamiento para riñones hasta casi triplicarlo. El fracaso de esta solución de Collins para los demás órganos como el páncreas, hígado o corazón, fue debido a las diferencias metabólicas órgano-específicas de estos órganos con respecto al riñón.

Las soluciones de conservación deben tener una composición que consiga teóricamente:

1. Minimizar el edema celular (balonización) inducido por hipotermia.
2. Prevenir la acidosis intracelular.
3. Prevenir la expansión del espacio intersticial durante el período de perfusión.
4. Prevenir las lesiones por radicales libres del oxígeno (especialmente durante la reperfusión).
5. Suministrar los sustratos para la regeneración de fosfatos de alta energía en la reperfusión.

1. *Minimización del edema celular inducido por hipotermia.* Las células se encuentran rodeadas por un medio líquido extracelular con una concentración alta en sodio y baja en potasio. Esta situación se mantiene estable a través de la bomba de sodio-potasio ($\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa), la cual requiere la mayoría de la energía en forma de Adenosina Trifosfato (ATP) derivada de la fosforilación oxidativa.

La bomba de sodio-potasio permite concentraciones más altas de sodio en el exterior de la célula, y así contrarrestar la presión osmótica coloidal derivada de las proteínas intracelulares y otros aniones impermeables.

La fuerza osmótica ⁽⁴⁾ calculada para las proteínas intracelulares y aniones impermeables es alrededor de 110-140 mOsm/kg.

La preservación en condiciones de hipotermia anaeróbica suprime la actividad de la bomba de sodio, y disminuye el potencial de la membrana plasmática, en consecuencia, las moléculas de Na⁺ y Cl⁻ entran en la célula bajo un gradiente de concentración, y la célula se edematiza al acumularse agua en su interior arrastrada con el sodio. Esta tendencia al edema intracelular puede contrarrestarse añadiendo una concentración de 110-140 mmol/L (110-140 mOsm/kg de fuerza osmótica) de sustancias impermeables a la membrana celular o sustancias impermeabilizantes, es decir, moléculas de alto peso molecular que retienen el agua en el compartimento extracelular. Así pues, un componente clave en las soluciones de almacenamiento en frío es una concentración adecuada de una sustancia impermeabilizante ⁽⁵⁾.

2. Prevención de la acidosis celular. Una segunda consideración para la preservación en frío es la prevención de la acidosis intracelular. La isquemia, incluso en medio frío, estimula la glicólisis y la glucogenolisis, y también incrementa la producción de ácido láctico y la concentración de iones de hidrógeno. La acidosis tisular puede dañar las células e induce una inestabilidad lisosomal al activar los enzimas lisosomiales.

La prevención de la acidosis intracelular es un requisito importante para la correcta preservación de órganos. Un efecto tampón efectivo en las soluciones durante el almacenamiento o un pH alcalino durante la perfusión, mejoran la viabilidad del órgano ⁽⁶⁾.

3. Prevención de la expansión del espacio intersticial. La expansión del espacio intersticial sucede durante la perfusión in situ y tras la extracción del

injerto. El aumento del espacio intersticial comprime el sistema capilar y provoca una deficiente distribución de la solución perfundida en el parénquima.

Una solución ideal es aquella que contiene sustancias que incrementen la presión osmótica coloidal, y permita un libre intercambio de los constituyentes del líquido sin expandir el espacio intersticial.

4. *Prevención de las lesiones por radicales libres de oxígeno.* Un radical libre es una forma molecular que posee uno o más electrones no apareados y es altamente reactiva con otras moléculas. Destacan en importancia las formas derivadas del oxígeno, especialmente los radicales superóxido (O_2) e hidroxilo (OH). Otras moléculas son el óxido nítrico, el peróxido de hidrógeno y los radicales cuyo núcleo es un metal, como el perferil ⁽⁷⁾.

La alta reactividad natural de estas moléculas condiciona que su lugar de acción esté próximo al lugar de su formación, provocando entonces la peroxidación de los fosfolípidos de la membrana plasmática, la desnaturalización de proteínas estructurales y de enzimas, y la fragmentación del ácido desoxirribonucleico (ADN) ⁽⁷⁾.

Los sistemas fisiológicos de protección frente a los radicales libres son múltiples. Las enzimas catalasa y superóxido-dismutasa actúan como mecanismo de defensa produciendo el catabolismo del peróxido de hidrógeno y del radical superóxido, respectivamente. El glutatión es reducido por la enzima glutatión-peroxidasa en el proceso de detoxificación del peróxido de hidrógeno. Otras moléculas de menor importancia con poder antioxidante son el piruvato, algunos aminoácidos, proteínas e hidratos de carbono celulares ⁽⁸⁾.

Estos radicales tienen una importancia relativa en la conservación del hígado y riñones humanos, ya que la xantina oxidasa endógena tiene una actividad baja comparada con la alta actividad endógena de la superóxido dismutasa, que se encarga de destruir los aniones superóxidos ⁽⁹⁾.

En cambio, la lesión inducida por radicales libres es muy importante en los pulmones y el intestino, que son muy sensibles a dichas lesiones ⁽¹⁰⁾.

5. *Suministro de sustratos energéticos.* Finalmente, referente al metabolismo energético, la adenosina trifosfato (ATP) se degrada rápidamente durante la hipotermia y los productos finales de su degradación (adenosina, inosina e hipoxantina) son permeables a la membrana plasmática. La reperfusión del órgano necesita una regeneración rápida de la actividad de la bomba de sodio y de otros procesos que requieren energía en forma de ATP, por esto, la disponibilidad de precursores de ATP es primordial para que la preservación del órgano sea correcta.

I.1.2. METABOLISMO ÓRGANO-ESPECÍFICO.

Se han observado importantes diferencias en el metabolismo del riñón, hígado y páncreas que influyen en su preservación en frío.

Como hemos visto, se necesitan sustancias impermeables (impermeabilizantes) para evitar el edema celular. La glucosa, el principal impermeabilizante en la solución de Collins, no es efectiva para la preservación del hígado ni del páncreas, y rápidamente difunde hacia el interior celular de estos órganos. El manitol, otro compuesto usado como impermeabilizante, es tan permeable como la glucosa en el hígado. Por ello, estas sustancias no son empleadas sólo como impermeabilizantes en la preservación de hígado y páncreas ⁽¹¹⁾.

La acidosis celular resultado de la glicólisis anaeróbica, así como el control de la glicólisis y la producción de ácidos, son diferentes en el riñón y en el hígado. El hígado produce mayor cantidad de iones hidrógeno que el riñón por su mayor contenido en glucógeno y por la mayor permeabilidad de su membrana plasmática a la glucosa ⁽¹⁾.

La fosforilación de la glucosa a nivel hepático a glucosa-6-fosfato (G-6-P) se realiza a través de la enzima glucoquinasa. Esta enzima se activa con altas concentraciones de glucosa y no se inhibe por la G-6-P, por lo que no hay inhibición de la glicólisis por feed-back. La falta de este feed-back negativo de la glucoquinasa por la G-6-P asegura una concentración de glucosa intracelular baja, y facilita un flujo continuo de glucosa desde el medio externo.

La enzima encargada de la fosforilación de la glucosa a nivel renal es la hexoquinasa, y se activa a concentraciones menores de glucosa que la glucoquinasa hepática, y sí se inhibe con concentraciones fisiológicas de glucosa-6-fosfato. La acumulación de G-6-P en el riñón conduce a la supresión de la captación celular de glucosa y del metabolismo de la misma, reduciéndose así la producción de lactato y de iones hidrógeno; y además, la máxima actividad catalítica de la glucoquinasa hepática es alrededor de quince veces superior a la de la hexoquinasa renal.

La G-6-P se metaboliza en piruvato, y éste, en condiciones de anaerobiosis, se transforma en ácido láctico por la enzima lacticodeshidrogenasa (LDH). El hígado contiene en su mayoría la isoenzima M4 de la LDH, presente en el músculo esquelético. Esta isoenzima M4 se activa en condiciones de pH acidóticos bajos, y a concentraciones altas de ácido láctico; se encarga de producir compuestos reducidos para estimular la glicólisis y la producción anaeróbica de ATP a través de la vía glucolítica con el resultado final de mayor concentración de iones de hidrógeno y ácidos.

La isoenzima renal de la LDH se encuentra en forma de L4, que predomina en tejidos que funcionan habitualmente en condiciones de anaerobiosis. Esta isoenzima L4 renal se inhibe con un pH bajo y altas concentraciones de ácido láctico (al contrario de lo que ocurre en el hígado). Por lo tanto, la isoenzima hepática de la LDH es capaz de producir mayor cantidad de ácido láctico y de iones hidrógeno en anaerobiosis que la isoenzima L4 renal.

El hígado presenta una mayor capacidad de metabolizar la glucosa que el riñón, por lo que las soluciones de preservación en frío que contengan

concentraciones altas de glucosa tienen un doble inconveniente, ya que la glucosa no actúa como buen impermeabilizante para la prevención del edema celular, y además estimula la acidosis.

I.2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA.

En los últimos cuarenta años, entre los principales autores que han marcado el camino evolutivo de la composición química y farmacológica de las soluciones de preservación en el trasplante de órganos, han destacado Folkert O. Belzer y Geoff Collins ⁽³⁾. Sus trabajos fueron precedidos por el intento de muchos investigadores de hallar una solución óptima de perfusión.

A principios de los años sesenta, el simple enfriamiento del órgano era el único método de preservación conocido. En 1963, Calne y Pegg ⁽²⁾ se plantearon la posibilidad de perfundir con sangre completa. Demostraron que la perfusión de un riñón con sangre fría permitía prolongar su preservación alrededor de 12 horas en un modelo de trasplante canino. Un sistema de conservación que mantuviera al órgano en hipotermia para reducir sus necesidades metabólicas al mínimo, resultó ser incompatible con este medio de preservación con sangre completa, ya que los hematíes no eran útiles para el transporte del oxígeno en frío, y sí producían cuantiosos problemas como la tendencia a la rotura, con aparición de cilindros de hemoglobina capaces de obstruir la microcirculación, y la incapacidad de la hemoglobina de disociarse del oxígeno y transportar dióxido de carbono en hipotermia, con lo que se dificultaba el procedimiento.

A la sangre le siguió la perfusión de plasma, que teóricamente transportaría mejor el oxígeno hiperbárico en frío al no provocar los inconvenientes anteriormente citados. Humphries ⁽¹²⁾ confirmó en 1967 la posibilidad de perfundir experimentalmente riñones con buena función posterior. En ese mismo año, F.O. Belzer ⁽¹³⁾ demostró que se podía conseguir una preservación adecuada mediante la perfusión de riñones en máquina de perfusión continua con una solución derivada del plasma humano.

Sin embargo, el principal problema de este líquido era que su composición no era controlable. Las beta-lipoproteínas de baja densidad, si no eran extraídas,

podían formar agregados desnaturalizados y obstruir los vasos de pequeño calibre y el fibrinógeno plasmático resultaba nocivo en la conservación.

El paso siguiente fue la congelación, descongelación y microfiltración de este derivado plasmático para eliminar esas moléculas potencialmente tóxicas. Este procedimiento ⁽¹⁴⁾ permitió a Belzer demostrar la posibilidad de perfundir riñones de caninos experimentalmente hasta las 72 horas después de su extracción, con un 100% de recuperación funcional al trasplantarlos nuevamente al animal.

Este método se demostró también válido en la clínica para la perfusión de riñones con isquemia caliente inicial (donantes a corazón parado, que eran los más frecuentes a finales de los años 60 y 70, antes de la progresiva aprobación de las leyes sobre la muerte cerebral). Esta solución *-plasma humano crioprecipitado-* ofrecía el riesgo de la transmisión de enfermedades.

El siguiente avance consistió en el diseño de un líquido que fuera sintético, controlable en su composición y que ofreciera las mismas ventajas. Algunos grupos se aproximaron a ello, como el de la Universidad de Minnesota ⁽¹⁵⁾ que creó una solución de perfusión basada en plasma filtrado sin moléculas lipídicas ni fibrinógeno, que resultó similar al plasma crioprecipitado. Otros grupos utilizaron solución Ringer lactato a la que se añadía albúmina humana para conseguir presión osmótica mediante el coloide.

Collins y su equipo ⁽¹⁶⁾ trabajaron paralelamente en un concepto de preservación importante la hipotermia simple por inmersión ⁽²⁾. El principio era sencillo, consistía en el lavado por perfusión simple de la sangre contenida en el riñón e inmersión posterior del órgano en la solución a una temperatura de 0 a 5 °C. Collins ⁽³⁾ presentó su solución en 1969 y la utilizó satisfactoriamente para preservar riñones experimentalmente hasta 30 horas. Esta solución tenía una composición iónica que se asemejaba al medio intracelular, con elevada concentración de potasio y magnesio así como de glucosa, heparina, fenoxibenzamina y procaína. La solución estaba tamponada con fosfato para conseguir un pH de 7.0 a una temperatura de 25° C. Posteriormente se eliminaron

de la composición la heparina, la fenoxibenzamina y la procaína, que podían resultar tóxicas ⁽¹⁶⁾.

La composición final de la solución de Collins quedó determinada de la siguiente manera:

- Elevado contenido en potasio.
- Bajo contenido en sodio.
- Presencia de glucosa y aniones impermeables (sulfatos) para la membrana celular.
- Presencia de magnesio y de fosfato.

En lo referente al alto contenido de potasio y bajo de sodio, una composición electrolítica similar al medio intracelular es beneficiosa sólo en hipotermia máxima, resultando nociva en normotermia. Una elevada concentración de potasio puede, en presencia de un anión permeable como el cloro, penetrar en el interior del citoplasma celular potenciando el edema. La ATPasa sodio-potasio es específica para la extrusión celular del sodio. La acumulación de sodio intracelular durante la fase de hipotermia exige una gran actividad de la ATPasa en la fase inicial de la reperfusión del órgano, una fase en la que el balance metabólico celular es precario.

En cuanto a la presencia de glucosa y sulfatos, el túbulo renal es impermeable a la glucosa bajo condiciones de hipotermia (al suprimirse el cotransporte sodio-glucosa), y el anión sulfato es poco reabsorbible.

La presencia de magnesio y fosfato creó un problema técnico, puesto que la alta concentración de ambos excedía el producto de solubilidad del fosfato magnésico, lo que causaba un precipitado en forma de cristales que flotaban junto al riñón preservado. Por ello, el Eurotransplant Preservation Workshop ⁽¹⁷⁾ determinó omitir los sulfatos y el magnesio de la composición original de la solución Collins, que pasó a denominarse Eurocollins[®].

Esta solución era tan efectiva como la solución original de Collins para la preservación de riñones caninos y humanos. Su composición aparece detallada en la tabla I.

Tabla I. Composición de la solución Eurocollins.

COMPOSICIÓN SOLUCIÓN EUROCOLLINS (mmol/L)	
GLUCOSA	194
BICARBONATO SÓDICO	10
KCL	15
KH ₂ PO ₄	15
K ₂ HPO ₄	42
pH	7,0
OSMOLARIDAD (mOsm/L)	355

También cabe citar otras dos soluciones, como la solución de citrato hipertónico ^(18,19), que usaba ácido cítrico como anión impermeable, y la solución PBS (phosphate-buffered sucrose), fabricada en 1983 y aprobada para su uso clínico en el año 1989 ⁽²⁰⁾. La eficacia de ambas confirmó la hipótesis de que la hipotermia simple es efectiva como método de preservación debido a la elevada concentración de hidrosacáridos impermeables que evitan el edema celular, pero sólo permitían una conservación en frío efectiva durante un periodo inferior a 20 horas, como en el caso de la solución Eurocollins[®].

Belzer ^(21, 22) se planteó sustituir el uso de soluciones basadas en sangre humana, e introdujo sustancias impermeabilizantes a la membrana celular para reducir el edema intersticial y celular producido por la hipotermia; añadió fuentes

energéticas precursoras de ATP y moléculas con propiedades bloqueadoras de los radicales libres producidos durante la isquemia y la reperfusión. El resultado de estos trabajos fue la solución de Belzer para máquina de perfusión.

La primera fórmula era una solución basada en albúmina, pero la desnaturalización de esta molécula durante la perfusión, con acúmulos proteicos y descenso del pH obligó a sustituirla por un almidón sintético, el hidroxietilstarch (HES). En ambos casos, la formulación de la solución era de tipo intracelular.

El desarrollo de los programas de trasplante de hígado y páncreas a principios de los años ochenta, así como la introducción de la ciclosporina para la inmunosupresión reavivó el interés en la conservación de órganos para trasplante. En esos años, el tiempo máximo de conservación para hígado y páncreas era de 6-8 horas, habitualmente en solución Eurocollins[®].

En función de los conocimientos acumulados acerca de los efectos de la isquemia fría y caliente a nivel celular, Belzer y Southard⁽²¹⁾ diseñaron una solución de preservación que intentaba aumentar el tiempo límite de conservación del órgano, así como mejorar la calidad de la preservación celular: la solución de la Universidad de Wisconsin (UW). Este medio permitió, en el caso del riñón, prolongar el tiempo de hipotermia simple hasta 72 horas de manera experimental⁽²³⁾. Por otro lado, los resultados en la conservación del páncreas y el hígado mejoraron espectacularmente⁽²⁴⁾. La solución UW parecía ser superior al resto de soluciones por su nueva composición que se basaba en tres aspectos fundamentales:

a) la concentración osmótica no se mantenía con sustancias metabólicamente activas sino a través de otras inertes (como el lactobionato o la rafinosa);

b) la introducción de coloides de alto peso molecular como el hidroxietilalmidón (hidroxiethylstarch);

c) la utilización de sustancias quelantes de radicales libres como el glutatión, el alopurinol y la adenosina.

Con esto se consiguieron dos grandes objetivos: primero, un amplio rango de aplicabilidad ⁽²¹⁾ (riñón, hígado, páncreas, corazón, intestino, así como islotes pancreáticos y hepatocitos); y segundo, la posibilidad de prolongar de forma efectiva el tiempo de preservación de los órganos. Por lo que se consideró la solución UW más efectiva y superior cualitativamente al resto de soluciones utilizadas hasta el momento. Su composición farmacológica aparece en la tabla II.

La solución HTK (histidina-triptófano-ketoglutarato), fue introducida en la práctica clínica por Bretschneider ⁽²⁵⁾ en la década de los años 70 como solución cardiopléjica, y empezó a usarse en preservación de órganos para trasplante a mediados de los años 80 (corazón, 1985; riñón, 1987; hígado y páncreas, 1988). La filosofía básica de esta solución fue la introducción de un sistema tampón potente, representado por la histidina, acompañada de dos sustratos (triptófano y ketoglutarato) ⁽²⁶⁾. Este líquido de preservación presenta una viscosidad muy baja, y según la descripción de Bretschneider, una perfusión de la misma con unos volúmenes altos a bajos flujos debería aplicarse para garantizar el equilibrio. Las ventajas que se le han atribuido ⁽²⁷⁾ (efecto tampón óptimo y un mejor mantenimiento del pH intracelular) han sido verificadas en la clínica por varios grupos, observando porcentajes de funcionalismo inmediato del injerto y de pérdida de los mismos significativamente mejores al comparar grupos de riñones preservados en solución UW o HTK frente a aquellos conservados en Eurocollins[®]. La composición farmacológica de la solución HTK puede consultarse en la tabla II.

La solución de Celsior[®] (Genzyme Corporation, Naarden, Holanda) fue creada por Pasteur-Merieux, y es una solución de tipo extracelular. Combina dos ideas, la desarrollada por Belzer de un impermeante osmótico inerte y la empleada en la solución HTK de un tampón potente. Además, la solución de Celsior[®] incluye sustancias eliminadoras de radicales libres de oxígeno (scavengers). Desde el punto de vista electrolítico, Celsior[®] es una solución con un contenido alto de sodio y bajo

en potasio, imitando el medio extracelular ⁽²⁸⁾, lo cual evitaría la hiperpotasemia durante la reperfusión del injerto. Su composición puede verse en la tabla II.

Inicialmente, la solución de Celsior se desarrolló para la preservación de injertos cardíacos ^(28, 29, 30) debido a su bajo contenido en potasio, aunque pronto empezó a utilizarse en otros órganos como los pulmones ^(31,32), el riñón ⁽³³⁾, el hígado ^(34,35), y posteriormente en la perfusión de injertos de intestino delgado ⁽³⁶⁾, y en el páncreas ⁽³⁷⁾.

Como se ha mencionado anteriormente, la formulación de esta solución trata de combinar dos principios básicos de la conservación de órganos en frío (la prevención del edema y la prevención del daño producido por los radicales libres) y un principio básico para la conservación del miocardio (prevención de la sobrecarga de calcio).

Su composición química respeta los principios básicos de la preservación de órganos, ya que:

- Previene las lesiones de los radicales libres derivados del oxígeno.
- Minimiza el edema celular inducido por la hipotermia.
- Previene la pérdida de energía por la célula.
- Previene la acidosis intracelular.
- Previene la expansión del espacio intersticial durante el período de perfusión (edema).

Este líquido de preservación en frío del injerto aborda los principales problemas fisiológicos de la manera siguiente:

1. Reducción de las lesiones oxidativas causadas por radicales libres con la utilización de:

- Glutation reducido que actúa como antioxidante principal.

- Manitol, que también actúa como antioxidante de forma secundaria, además de su efecto osmótico.

- Histidina, inicialmente seleccionada por su potencial efecto tampón a bajas temperaturas, pero efectiva como scavenger de radicales de oxígeno.

2. Reducción del edema intracelular a través del uso de sustancias impermeabilizantes a concentraciones adecuadas, como el manitol (60 mmol/L) y el ácido lactobiónico (80mmol/L).

Estas sustancias, conocidas también como *impermeants*, son moléculas de alto peso molecular que retienen el agua en el compartimento extracelular.

La concentración de estos impermeabilizantes debe estar alrededor de 140 mmol/L, con el objetivo de equilibrar las moléculas osmóticamente activas a nivel intracelular y, por consiguiente, neutralizar cualquier flujo acuoso transmembrana.

3. Limitación de la sobrecarga de calcio contrarrestando los dos mecanismos fundamentales que la causan: la pérdida de fosfatos de alta energía (ATP) inducida por la isquemia, y la entrada de calcio desde el espacio extracelular:

- Uso de una solución equilibrada con baja concentración de calcio, una concentración moderadamente alta de potasio (ligeramente hiperkaliémica) y unas concentraciones altas de sodio y magnesio.

- Mantenimiento de un medio moderadamente acidótico.

- Suministro de un sustrato energético, el glutamato, que permite la producción de energía en condiciones de anaerobiosis.

Tabla II. Composición de las soluciones de preservación HTK, UW y Celsior.

	HTK	UW	CELSIOR
AGENTE OSMÓTICO			
Manitol (mmol/L)	30	-	60
Lactobionato (mmol/L)	-	100	80
Hidroxietil starch (g/L)	-	50	-
Rafinosa (mmol/L)	-	30	-
TAMPÓN-BUFFER			
Histidina (mmol/L)	180	-	30
H ₂ PO ₄ -HPO ₄ (mmol/L)	-	25	-
OH (mmol/L)	-	-	100
ELECTROLITOS (mmol/L)			
Sodio	15	25-30	100
Potasio	10	125-130	15
Magnesio	4	5	13
Calcio	0,015	-	0,25
Cloruro	50	-	28
SO ₄	-	5	-
ANTIOXIDANTE (mmol/L)			
Glutation	-	3	-
Alopurinol	-	1	-
SUSTRATO ENERGÉTICO (mmol/L)			
Adenosina	-	5	-
Alfa-cetoglutarato	1	-	-
Triptófano	2	-	-
Glutamato	-	-	20
pH	7,20	7,40	7,30
OSMOLARIDAD	310	320	320

I.3. LA LESIÓN DE PRESERVACIÓN EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

La lesión de preservación se define como la lesión celular y tisular resultante del restablecimiento del flujo sanguíneo y del oxígeno en un órgano que, previamente, se encontraba en situación de isquemia o anoxia.

Desde el punto de vista fisiopatológico, deben considerarse cuatro tipos de lesiones que contribuyen de diferente forma a la lesión de preservación durante el proceso de obtención y conservación de órganos, y son las siguientes:

1. La lesión de pre-preservación.
2. La lesión de isquemia fría.
3. La lesión de isquemia caliente.
4. La lesión de reperfusión o reoxigenación.

I.3.1. LA LESIÓN DE PRE-PRESERVACIÓN.

Se trata de la lesión producida antes de la obtención del órgano en el donante, y puede derivarse de la condición previa del mismo, por efecto de noxas tales como el alcohol, la ingesta de tóxicos, la diabetes o la obesidad.

La esteatosis hepática se asocia a una elevada incidencia de mala función primaria, por lo que no se recomienda usar injertos con esteatosis macrovesicular severa ⁽³⁸⁾. Los injertos con una esteatosis mayor del 60% no deben utilizarse para trasplante, a menos que exista una situación urgente y sólo como puente en espera de otro injerto ⁽³⁹⁾. Otras circunstancias del donante pueden modificar la viabilidad y funcionalidad del órgano obtenido, como la inestabilidad hemodinámica, los episodios de hipotensión, la hipoxia o la anemia grave ⁽⁴⁰⁾.

El estado nutricional del donante debe considerarse como particularmente relevante en la génesis de la lesión de preservación.

Puede afirmarse que el resultado del trasplante va a depender significativamente del estado energético del hígado en términos de contenido de ATP⁽⁴¹⁾.

La integridad de la cadena respiratoria mitocondrial, así como el aporte de sustratos que mantienen las funciones energéticas celulares, son de extrema importancia en la posterior viabilidad del órgano. Por esto la desnutrición del donante es un factor que contribuye al establecimiento de la mala función primaria, especialmente en donantes que sufren largas estancias en unidades de cuidados intensivos.

La producción de endotoxinas es otra fuente potencial de daño hepático. El origen de la endotoxina debe atribuirse, en donantes no sépticos, a un aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal. Esta permeabilidad intestinal puede modificarse en situaciones de estrés metabólico, así como en situaciones en que se eliminan los estímulos tróficos tanto neurohormonales como nutricionales sobre la mucosa intestinal, como ocurre en la nutrición parenteral y en el ayuno prolongado.

La patogenia de la lesión de pre-preservación puede resumirse, básicamente, en aquellos procesos que inducen hipoxia y déficit de sustratos energéticos en el hígado, y que son responsables del daño tisular y celular a través de una serie de mediadores. La lesión producida en esta fase se verá potenciada en el momento de la revascularización.

I.3.2. LA LESIÓN DE PRESERVACIÓN POR ISQUEMIA FRÍA. HIPOTERMIA.

La preservación de órganos se fundamenta en el principio de la reducción del metabolismo a medida que baja la temperatura. La hipotermia es actualmente el pilar básico de las técnicas de preservación. Sin embargo, la hipotermia inactiva mecanismos de la homeostasis, afectando sobre todo al equilibrio electroquímico de las membranas celulares.

Los posibles mecanismos que inducen la alteración de los gradientes electroquímicos son, en términos generales: trastornos de la microcirculación por daño endotelial, disfunciones del metabolismo energético a nivel mitocondrial y disfunciones de la activación en cascada de procesos inflamatorios, que se manifiestan durante la revascularización y tienden a un fenómeno de amplificación del daño celular.

La hipotermia disminuye el metabolismo celular y, por consiguiente, la actividad enzimática responsable de los procesos autolíticos. La mayoría de los sistemas enzimáticos, en los animales normotérmicos, muestran una disminución de su actividad de 1,5 a 2 veces por cada 10 grados de descenso de temperatura. La disminución de la temperatura desde 37° C a 0° C reduce la tasa de actividad metabólica de 12 a 13 veces. Dado que el hígado tolera hasta una hora de isquemia caliente, puede deducirse que con la disminución de la temperatura a 0° C podría preservarse de 12 a 13 horas ⁽¹⁾.

El enfriamiento y la anoxia disminuyen rápidamente el contenido de ATP y Adenosina difosfato (ADP), debido al bloqueo del ciclo de Krebs y de la fosforilación oxidativa. La disminución de ATP será especialmente significativa en los períodos de isquemia caliente que se producen durante el proceso de obtención e implantación del órgano, quedando limitada su síntesis a los procesos de glucólisis anaeróbica ⁽⁴²⁾.

La hipotermia está relacionada asimismo con la disminución de la actividad de la enzima sodio-potasio ATPasa (Na^+/K^+ -ATPasa). El resultado de la inactivación del complejo enzimático es la entrada de sodio al compartimento intracelular, acompañado de cloro y con salida de potasio. Con ello se produce un arrastre de agua al interior de la célula ⁽¹⁾, y el edema producido jugará un papel importante en la lesión de preservación, que inducirá, por sí mismo, trastornos mecánicos en la microcirculación, con fenómenos de *non-reflow* (ausencia de revascularización).

En el hígado se produce una lesión específica de las células del sinusoides hepático (células del endotelio sinusoidal y células de Küpfer). Ambos grupos celulares tienen capacidad de respuesta inflamatoria de tipo inespecífico, con liberación de potentes mediadores responsables de fenómenos de amplificación del daño celular y expresión de factores de adhesión de los polimorfonucleares y plaquetas.

La lesión de reperfusión vendrá ocasionada por el daño que se produzca durante las fases previas (lesión de pre-perfusión e hipotermia). El daño producido es directamente proporcional a la duración de la preservación ⁽⁴³⁾. La reperfusión permite la expresión de la lesión generada durante la isquemia fría. La producción de radicales libres, la adhesión de neutrófilos y la activación de las células de Küpfer, no se producen hasta el momento de la reperfusión.

I.3.3. LA LESIÓN POR ISQUEMIA CALIENTE.

Otro factor que determinará la intensidad de la lesión de reperfusión es el período de preservación poiquilotérmica (isquemia caliente), que transcurre entre el momento en que el órgano se retira del baño frío y la revascularización del injerto tras la anastomosis arterial y venosa. Con el incremento de la temperatura, se produce una activación enzimática en condiciones anaeróbicas, y el déficit energético resultante se manifestará en el momento de la revascularización, comprometiendo la viabilidad del injerto.

I.3.4. LA LESIÓN DE REPERFUSIÓN O REOXIGENACIÓN.

Se caracteriza por cuatro fenómenos principales: lesión del sinusoides, adhesión de neutrófilos, adhesión de plaquetas y estado de procoagulabilidad.

I.3.4.1. Lesión sinusoidal. Las células del endotelio sinusoidal hepático se caracterizan, estructuralmente, por su carencia de membrana basal y la presencia de micro-ventanas citoplasmáticas, que actúan como barrera física entre la corriente sanguínea del sinusoides y los hepatocitos⁽⁴⁴⁾. Impiden además el contacto directo de las formas celulares hemáticas con las células del parénquima. Tienen capacidad endocítica y liberadora de mediadores inflamatorios al igual que las células de Küpfer.

Estas células son de estirpe monocito-macrófago, con capacidad fagocítica y de respuesta inflamatoria. Se hallan dispuestas a lo largo del sinusoides, predominando en las áreas periportales. Al inicio de la isquemia fría, las fenestraciones de la línea endotelial aumentan de tamaño, con progresivo adelgazamiento de las prolongaciones que conforman la red sinusoidal en contacto con las microvellosidades de los hepatocitos. Con el tiempo, dicha red de prolongaciones se rompe y las células endoteliales caen a la luz del sinusoides, produciéndose tardíamente la muerte celular. Así, las microvellosidades del hepatocito quedan expuestas a la luz sinusoidal. Las causas de estos cambios celulares parecen

responder a modificaciones del citoesqueleto, constituido por microfibrillas del tipo actina-miosina que le confieren la capacidad de regular el diámetro de las fenestraciones. El daño de isquemia-reperfusión es de predominio parenquimatoso, ya que los hepatocitos disponen de una capacidad antioxidante superior y son más resistentes a situaciones de estrés oxidativo ⁽⁴⁵⁾.

I.3.4.2. Adherencia de leucocitos. El fenómeno de la adherencia leucocitaria al endotelio ha sido demostrado experimentalmente ⁽⁴⁶⁾ sugiriendo que dicha adhesión se correlaciona con los niveles de aminotransferasa de aspartato (AST/GOT) y de aminotransferasa de alanina (ALT/GPT) tras el trasplante. La adhesión leucocitaria se relaciona con cambios en la superficie del endotelio. La reoxigenación, en modelos de isquemia caliente, induce la liberación de radicales libres, que a su vez estimulan la producción de mediadores que activan y promueven la adherencia de los leucocitos al endotelio microvascular. La adhesión de neutrófilos obstruye los sinusoides, causando el fenómeno ausencia de revascularización (*non-reflow*). La consecuencia principal es la liberación de numerosos mediadores: radicales libres, citocinas y proteasas.

Los radicales libres de oxígeno son responsables del daño endotelial precoz, mientras que las proteasas actúan posteriormente y durante un largo período.

Así pues, el daño endotelial se ve amplificado por la liberación de mediadores secundaria al fenómeno de adhesión leucocitaria.

I.3.4.3. Adherencia plaquetaria. Las plaquetas también se adhieren al endotelio inmediatamente después de la reperfusión, y el grado de adherencia se correlaciona con la intensidad de la lesión de preservación ⁽⁴⁷⁾. La adhesión se produce aún en presencia de heparina y al igual que la adhesión leucocitaria, la lesión plaquetaria sugiere daño en la superficie del endotelio.

I.3.4.4. Actividad procoagulante. La hipoxia parece promover la síntesis del factor X de la coagulación asociado a membrana, que activa la coagulación, activación que se potencia, además, en condiciones de acidosis ⁽⁴⁸⁾.

Otros factores implicados en esta situación procoagulante son la supresión de síntesis de trombomodulina y de heparansulfato proteoglicano, ambos con efectos anticoagulantes. La actividad procoagulante se ha relacionado con la producción de citocinas que inducen cambios en la superficie del endotelio y favorecen la producción de fibrinógeno.

I.3.5. CAMBIOS DE LA MICROCIRCULACIÓN HEPÁTICA EN LA LESIÓN DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN.

El daño producido tanto durante la isquemia fría como durante la revascularización es un fenómeno predominantemente no parenquimatoso. La lesión de las células del endotelio sinusoidal induce alteraciones en la microcirculación. Son clásicos los fenómenos de ausencia de revascularización⁽⁴⁹⁾ y el fracaso postisquémico secundario de la revascularización (*reflow paradox*).

En el primer caso, después de una lesión de isquemia fría suficientemente prolongada, no se verifica la revascularización, probablemente por un proceso de índole mecánica, secundario al edema y la descamación celular del sinusoides.

En el segundo caso, se produce un cese de la revascularización a consecuencia de la respuesta inflamatoria del endotelio y de las células polimorfonucleares activadas por mediadores. En ambos casos, se produce hipoxia parenquimatosa y necrosis, responsable de la disfunción o mala función primaria del injerto.

I.4. LESIONES HEPÁTICAS POR PRESERVACIÓN. SÍNDROMES CLÍNICOS.

Todos los injertos hepáticos implantados reflejan algún grado de disfunción tras la revascularización. Esta disfunción suele ser leve, y es consecuencia del daño sufrido durante el proceso de preservación y revascularización.

La etiopatogenia de la lesión hepática por preservación es multifactorial y se debe a factores relacionados con el donante, con la cirugía de todo el proceso del trasplante, y con la situación clínica del receptor del órgano en el momento del implante del injerto.

La presentación clínica de las lesiones de preservación se manifiesta en tres síndromes principalmente:

1. Disfunción primaria del injerto (DPI).
2. Colestasis inespecífica.
3. Estenosis y obstrucciones biliares intrahepáticas tardías.

I.4.1. DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

La DPI consiste en una mala función hepática, durante las primeras 12-36 horas postrasplante, sin causa conocida y que puede, en los casos más graves, conllevar a la muerte del paciente si no es sometido a un nuevo trasplante hepático (retrasplante).

Se han descrito formas clínicas menos severas, en las que el injerto no funciona de forma adecuada en el postoperatorio inmediato, pero acaba normalizándose la función hepática sin necesidad de retrasplante. Aunque no existe uniformidad para considerar una 'disfunción' y una 'no función' del injerto en la

alteración de la coagulación y las cifras de transaminasemia, se considera generalmente DPI severa (o disfunción inicial severa) cuando las cifras de transaminasemia son superiores a 2.500 U/L y el tiempo de protrombina superior a 20 segundos, o el índice de Quick < 40% ⁽⁵⁰⁾. Se denomina fallo primario del injerto cuando la DPI severa provoca daños en el parénquima hepático irreversibles, con necesidad de soporte vital del paciente y es necesario realizar un trasplante.

La incidencia de la DPI oscila entre un 2-23% de los casos, y constituye una causa principal de trasplante (entre un 10-30% de todas las causas de trasplante), con una mortalidad elevada (entre un 5-30% de mortalidad tras trasplante) ⁽⁵¹⁾.

La etiopatogenia de los mecanismos que ocasionan la DPI es desconocida, aunque se sabe que la isquemia producida, tanto en la preservación como en la reperfusión, juega un papel primordial. La isquemia fría, en la preservación, produce un agotamiento de las reservas nutritivas y de energía (glucógeno y ATP), que conducen al fracaso de los mecanismos celulares (bomba de sodio, calcio, liberación de proteasas y otros), los cuales condicionan edema celular y agravamiento de las lesiones isquémicas. Tras la reperfusión, existen lesiones en la célula endotelial que agravan la microcirculación con agregación plaquetaria y trombosis.

Los factores etiopatogénicos ⁽⁵²⁾ implicados se dividen en tres grupos principalmente:

- a) Factores relacionados con el donante.
- b) Factores relacionados con la preservación.
- c) Factores relacionados con el receptor y con la técnica quirúrgica del trasplante.

a. Factores relacionados con el donante. Son numerosos, pero los más implicados en la aparición de DPI son:

1. Edad del donante: No constituye una contraindicación formal para la donación de órganos, aunque existe un consenso amplio en que el empleo de donantes de edad avanzada supone un mayor riesgo de disfunción primaria del injerto⁽⁵³⁾. En un estudio multicéntrico de los grupos de trasplante españoles⁽⁵⁴⁾, se demostró que la edad superior a los 60 años fue un factor de riesgo para la DPI en el estudio univariante y bivariante, asociado a mayor número de retrasplantes, pero no fue significativo en el estudio multivariante. La mala funcionalidad de estos órganos de donantes mayores se relaciona con la arterioesclerosis de la arteria hepática, con el mayor porcentaje de hígados grasos, y con una situación peor del estado de los receptores, ya que estos hígados se reservan para pacientes de más edad⁽⁵³⁾. A pesar de esto, y debido a la escasez de donantes y al incremento de pacientes subsidiarios de trasplante, se continúan utilizando hígados seleccionados de donantes mayores de 70 años, incluso de mayores de ochenta, con un porcentaje alto de buena funcionalidad.

2. Esteatosis hepática: se ha comprobado, mediante biopsias sistemáticas de los hígados donantes, que entre el 15-30% de los hígados empleados presentan infiltración grasa, relacionada generalmente con el alcoholismo, diabetes mellitus, obesidad, nutrición parenteral, edad avanzada del donante, etc., y que estos hígados grasos presentan una mayor incidencia de DPI⁽⁵⁵⁾.

La infiltración grasa se clasifica, según la cantidad de grasa respecto a la proporción de hepatocitos, en leve (< 30%), moderada (30-60%) y severa (> 60%). Según esta clasificación⁽⁵⁰⁾, la infiltración grasa moderada y la severa se asocian con un mayor porcentaje de disfunciones, retrasplantes y mortalidad que los hígados con infiltración grasa leve y sin infiltración grasa. El empleo de hígados con infiltraciones grasas superiores al 30% depende del criterio de cada grupo de trabajo.

En cuanto al tipo de infiltración grasa se diferencian en macroesteatosis y microesteatosis ⁽⁵⁶⁾, según sea la infiltración grasa con vacuola grande o pequeña, respectivamente. La macroesteatosis severa se asocia con un alto porcentaje de DPI y se relaciona con factores del donante (alcohol, diabetes, nutrición parenteral, etc.). En cambio, la microesteatosis no suele asociarse a un mayor porcentaje de DPI, y se relaciona con cambios de preservación del injerto. En algunos grupos de trasplante se acepta una microesteatosis de hasta el 60%. La identificación de la infiltración grasa severa se realiza fácilmente durante la cirugía del donante, al ser hígados más duros, de coloración amarillenta y de borde romo. Mayor dificultad entraña identificar la infiltración moderada y leve, que se suelen diagnosticar mediante biopsia hepática.

3. Niveles plasmáticos de sodio en el donante: la hipernatremia se asocia a un mayor porcentaje de DPI ^(54,57). Un sodio plasmático mayor de 155 mEq/L es uno de los factores de riesgo más significativo para la DPI, retrasplante o muerte del receptor antes de los 30 días. El aumento del sodio plasmático se ha relacionado con estancias prolongadas en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), con la diabetes insípida, y con la reposición excesiva con suero fisiológico.

4. Otros factores como la utilización de drogas vasoactivas a dosis elevadas, la estancia prolongada en UCI, peso del donante superior a 100 kg han sido relacionados como factores de riesgo de DPI, sin ser concluyentes ^(55,58).

b. Factores relacionados con la preservación. Las lesiones de preservación se producen durante el periodo de extracción e implantación del hígado donante debido a la falta de flujo sanguíneo (lesiones de isquemia fría), y se pueden agravar con el restablecimiento de la circulación. Los principales factores son:

1. Tipo de solución: la aparición de la solución de Wisconsin mejoró la preservación de los órganos y condicionó un aumento del tiempo de isquemia fría sin repercusión en el órgano ⁽⁵²⁾, como se ha visto en el apartado I.2. La finalidad de

las distintas soluciones de preservación es el enfriamiento de los órganos entre 1° C y 4° C, y la prevención de las lesiones producidas por los fenómenos de isquemia reperusión (vistos en el apartado I.3), añadiendo distintas sustancias que contrarresten los fenómenos deletéreos de la isquemia: el edema celular, la pérdida de integridad de las membranas, la disminución energética, la acidosis intracelular, el estrés oxidativo y la actividad de las proteasas. Para todo ello, se utilizan, en diferentes composiciones y concentraciones, sustancias osmóticas (manitol, lactobionato, almidón, rafinosa), amortiguadores o tampón-buffer (histidina, fosfato), electrolitos, agentes antioxidantes o neutralizadores (glutación, alopurinol) y sustancias proenergéticas (adenosina, cetoglutarato, triptófano, glutamato) ⁽⁵⁹⁾.

2. Tiempo de isquemia: un tiempo de isquemia fría inferior a 12 horas conlleva un menor porcentaje de DPI ⁽⁶⁰⁾. Se ha descrito ⁽⁵⁰⁾ un 7% de fallos primarios cuando el tiempo de isquemia es inferior a 12 horas, frente a un 19% cuando el tiempo es superior a las 12 horas. La isquemia prolongada predispone a una mayor tasa de complicaciones biliares relacionadas con la preservación. Estas lesiones suelen ser estenosis biliares de presentación tardía y no anastomóticas, similares a las que se observan en la trombosis arterial, en el rechazo crónico y en la incompatibilidad ABO.

3. Temperatura de la solución de preservación: se ha atribuido alguna importancia a la temperatura a la que se mantiene el órgano en la solución de preservación, de forma que la DPI se manifestó con mayor frecuencia cuando la temperatura se mantuvo por debajo de los 0° C, que cuando se mantuvo entre 2 ° C y 4 ° C ⁽⁶¹⁾.

c. Factores relacionados con el receptor y con la técnica quirúrgica del trasplante. La existencia de una insuficiencia renal en el receptor, la realización de un trasplante previo, y las politransfusiones de sangre, se han considerado como factores de riesgo en algunas publicaciones ^(50,55).

Las alteraciones metabólicas que se dan durante el trasplante hepático, iniciadas al final de la fase de disección e incrementadas tras la reperfusión (con aumento del lactato, citrato, hiperpotasemia, radicales libres, etc.), pueden ser causa de DPI, ya que dichas alteraciones son mayores cuanto peor es el estado general del receptor. También las lesiones de reperfusión y los problemas técnicos intraoperatorios que ocasionen una isquemia caliente prolongada pueden dar lugar a un mayor porcentaje de disfunción inicial ⁽⁴³⁾.

Por lo que se refiere al estudio histopatológico de la DPI, las características morfológicas del mismo son variables. La lesión más frecuentemente observada es la necrosis isquémica hepatocitaria monocelular, localizada a menudo en zonas subcapsulares con preservación de la estructura hepática restante. La aparición de necrosis coagulativa focal y la presencia de leucocitos polimorfonucleares son datos de mal pronóstico. En bastantes ocasiones se pueden visibilizar infartos hemorrágicos y microesteatosis.

Las lesiones de preservación se manifiestan anatomopatológicamente de manera diversa, destacando la presencia de necrosis zonal, colestasis canalicular, microesteatosis, degeneración acidófila hepatocitaria e infiltración por polimorfonucleares. Como lesiones tardías aparecen proliferación de conductos biliares, y colestasis con colangitis ⁽⁶²⁾.

Clínicamente, la DPI se presenta en las primeras horas del postoperatorio inmediato de un trasplante que ha transcurrido sin incidencias. Cursa con una ausencia de flujo biliar y/o con una bilis de mala calidad perceptible si el paciente es portador de un tubo en T de Kehr. La coagulación suele estar muy alterada a pesar de la transfusión de plasma fresco, con un tiempo de protrombina superior a 20 segundos, o con un índice de Quick <60-40%. Destaca la alteración precoz de la coagulación y el aumento de las transaminasas, generalmente superiores a 1.500-3.000 U/L, aumento de la bilirrubina, tendencia a la hipoglucemia, hiperpotasemia y acidosis metabólica ⁽⁵⁰⁾.

El diagnóstico se realiza tras descartar otras causas de disfunción secundaria del injerto, como la trombosis arterial o portal, una malrotación de las venas suprahepáticas, etc. La colangiografía transKehr muestra una vía biliar principal permeable, y la ecografía-Doppler y la arteriografía demuestran la ausencia de complicaciones vasculares. La biopsia hepática, realizada percutáneamente o vía transyugular, es útil para descartar cuadros como isquemia del injerto, sepsis, rechazo hiperagudo y otros.

La administración de prostaglandina E₁ y análogos se ha utilizado como profilaxis de la DPI durante la intervención y en la primera semana del postoperatorio con resultados discrepantes, por lo que no se ha generalizado su uso en los diferentes equipos de trasplante. El uso de prostaglandinas se realiza en casos de pobre función inicial. En los casos más graves la única opción de curación es el retrasplante precoz, e incluso si el paciente presenta una severa inestabilidad cardiocirculatoria y pulmonar se recomienda la hepatectomía del injerto dejando al paciente anhepático en espera de un nuevo injerto.

I.4.2. COLESTASIS INESPECÍFICA.

Es un cuadro clínico de ictericia progresiva que aparece a partir del tercer día postrasplante. Se presenta como una gran elevación de las cifras de bilirrubina y de enzimas de colestasis, en ausencia de otras causas identificables de ictericia.

Analíticamente, existe una elevación de enzimas de citolisis que cede en 3-4 días, mientras que la bilirrubina va aumentando hasta alcanzar su pico máximo alrededor del decimocuarto día postrasplante con cifras de bilirrubina total de 25-30 mg/dl, y a partir de entonces inicia su descenso.

Otros hallazgos encontrados en esta colestasis inespecífica son el aumento gradual de las cifras de fosfatasas alcalinas, y un drenado inicial de bilis escaso que aumenta en volumen y calidad conforme mejora el cuadro colestásico, con estudios radiológicos de vía biliar siempre normales.

La causa de esta colestasis es debida a la lesión por isquemia caliente durante la extracción, mientras que el tiempo de isquemia parece estar menos implicado.

El diagnóstico se da por biopsia hepática tras descartar otros cuadros de colestasis. En la biopsia aparece una colestasis de predominio centrolobulillar con vacuolización de hepatocitos, proliferación ductal y colangitis⁽⁴³⁾. La ictericia no se acompaña de otra sintomatología y puede durar meses, no existiendo un tratamiento específico para la misma. La incidencia de colestasis inespecífica es de un 6,2%.

I.4.3. ESTENOSIS Y OBSTRUCCIONES BILIARES INTRAHEPÁTICAS TARDÍAS.

Las complicaciones biliares tardías se desarrollan habitualmente de varios meses a años después de realizado el trasplante hepático. En ocasiones, estas estenosis están causadas por complicaciones precoces que bien han recidivado o bien no se resolvieron completamente. Fugas biliares, bilomas intrahepáticos, y estenosis ductales pueden recidivar o persistir durante meses, necesitando intervencionismos radiológicos repetidos mientras los pacientes esperan el tratamiento quirúrgico definitivo que suele ser el retrasplante hepático.

Los problemas biliares crónicos son particularmente difíciles de tratar cuando la trombosis de la arteria hepática forma parte del cuadro clínico. A pesar de las colangitis y colestasis recurrentes secundarias a lesiones isquémicas del árbol biliar, la función del injerto hepático se mantiene en aceptables condiciones.

El tratamiento intervencionista de las estenosis y obstrucciones mediante colocación de stents y dilataciones puede ser válido durante un tiempo, aunque el tratamiento definitivo será el retrasplante⁽⁶³⁾.

Cuando las complicaciones biliares se manifiestan en primer lugar tardíamente tras el trasplante, las estenosis y las obstrucciones dominan el cuadro clínico habitualmente. Se suelen clasificar las estenosis tardías como anastomóticas,

hiliares o intrahepáticas debido a sus diferentes etiologías y respuestas al tratamiento. Las estenosis anastomóticas son secundarias a una cicatrización imperfecta que produce una cicatriz hipertrófica o a un defecto de vascularización de los bordes de la anastomosis. Tienden a localizarse en cortos segmentos del conducto hepático común ⁽⁶³⁾.

Cuando se desarrollan estenosis biliares hiliares o intrahepáticas más complejas, han de considerarse múltiples factores etiológicos. El término estenosis biliar de tipo isquémico describe estenosis complejas que implican sitios y segmentos variables del árbol biliar extrahepático e intrahepático del donante, secundarios a trombosis arteriales o como consecuencia de un tiempo de isquemia prolongado en la preservación del hígado. Tiempos de isquemia mayores de doce horas incrementan significativamente el riesgo de estenosis intrahepáticas. La incidencia de este tipo de estenosis suele ser de un 0,4%. La lesión puede deberse a un efecto directo del frío sobre el epitelio biliar o secundariamente a un daño de la microvascularización del árbol biliar ^(64, 65).

I.5. COMPLICACIONES VASCULARES EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

Las complicaciones vasculares pueden poner en peligro la viabilidad del órgano y la vida del paciente. Ocurren en diferentes localizaciones, principalmente en la arteria hepática, en la vena porta, en la vena cava inferior o en las venas suprahepáticas. Estas complicaciones son frecuentes en el postoperatorio inmediato (primer mes), y tienen una elevada morbimortalidad. La única forma de reducir su gravedad se apoya en un diagnóstico precoz, incluso en pacientes asintomáticos y con mínimas alteraciones analíticas.

I.5.1. COMPLICACIONES ARTERIALES.

La incidencia de complicaciones arteriales oscila entre el 7-10% (rango del 3-25% en adultos, y del 10-40% en niños). La complicación más frecuente es la trombosis arterial, sobre todo en receptores pediátricos.

La clínica que se produce cursa con una disfunción severa del injerto con una elevada morbimortalidad ^(66, 67).

En cuanto a su etiología, en las formas precoces (primer mes postoperatorio), la causa más frecuente son problemas técnicos derivados de las diferencias de tamaño y calidad del vaso arterial del donante y del receptor, o de la presencia de anomalías arteriales que obligan a reconstrucciones arteriales complejas en cirugía de banco durante el acto operatorio. Otros factores predisponentes son estados de hipercoagulabilidad relativa por la administración de crioprecipitados, plasma fresco, agentes antifibrinolíticos e incluso, una lesión endotelial por daño durante la preservación. En las formas tardías, a partir del primer mes, la etiología es más controvertida, estando implicados factores tales como los inmunológicos (anticuerpos anticardiolipina), incompatibilidad ABO,

infecciones por citomegalovirus, deficiencias en la proteína C, un cross-match a las células T, hemoconcentraciones severas, el tabaco, la presencia de múltiples episodios de rechazo y/o una expresión de rechazo crónico del injerto ⁽⁶⁸⁾.

La sintomatología está relacionada con la aparición precoz o tardía de la complicación, y con el hecho de que la vía biliar sólo es irrigada por la arteria hepática. En las formas precoces, existe un deterioro brusco y progresivo de la función hepática, sobre todo, de los parámetros de coagulación tras unos días de funcionamiento normal del injerto. En las formas tardías, predominan las manifestaciones biliares, en forma de fístula biliar o bilioma secundarios a necrosis coledociana, o una ictericia obstructiva progresiva debida a estenosis y/o cloacas del árbol biliar intrahepático. Incluso, en ocasiones, no hay manifestaciones biliares existiendo sólo episodios sépticos recidivantes, que producen cuadros febriles de origen desconocido. Por último, se han descrito formas asintomáticas, sin disfunción del injerto, que se detectan en angiografías rutinarias ^(66, 69).

Ante cualquiera de estos signos clínicos, debe sospecharse una complicación vascular, por lo que se recomienda realizar una ecografía-Doppler de la arteria hepática, y en caso de duda, una resonancia magnética vascular o una angiografía del tronco celíaco. No es infrecuente que la ecografía-Doppler se informe como normal y la arteriografía demuestre una complicación arterial tipo estenosis, aneurismas o incluso una obstrucción completa ⁽⁷⁰⁾.

I.5.1.1. Trombosis arterial. La prevención mediante una técnica quirúrgica meticulosa, realizando un parche en los dos cabos arteriales y midiendo el flujo arterial sistemáticamente tras la reconstrucción, es la mejor manera de evitar las trombosis.

Es fundamental una valoración diaria con eco-Doppler de la arteria hepática en los primeros días del postoperatorio, con el fin de obtener un diagnóstico precoz que permita una trombectomía con éxito, antes de producirse un daño hepático irreversible ⁽⁷⁰⁾. El tratamiento de elección es el trasplante ⁽⁷¹⁾, aunque se han obtenido buenos resultados con una trombectomía precoz ⁽⁷²⁾, evitando el

retrasplante. Como alternativa al tratamiento quirúrgico se pueden utilizar fármacos trombolíticos, siempre que el trasplante se haya realizado en las dos semanas anteriores y posteriormente a la angioplastia transluminal percutánea ⁽⁷³⁾.

I.5.1.2. Estenosis arterial. En la mayor parte de casos se realiza un retrasplante hepático, aunque en ocasiones puede ser efectiva un angioplastia transluminal percutánea.

Con las maniobras transluminales se pretende desgarrar la fibrosis responsable de la estenosis, por lo que no se recomienda la angioplastia en las dos primeras semanas del postoperatorio inmediato. En algunos casos, se ha procedido a la colocación de endoprótesis metálicas en la zona estenosada ^(72, 73).

I.5.2. COMPLICACIONES VENOSAS.

Son poco frecuentes. Se suelen localizar en la vena porta y en la vena cava inferior, fundamentalmente a nivel suprahepático. En la mayor parte de los casos, se relacionan con errores técnicos cometidos durante la intervención quirúrgica, actuando como factores predisponentes la presencia de enfermedades médicas que favorecen la trombosis venosa, o con anomalías anatómicas en las estructuras venosas del donante y/o receptor ^(74, 75).

I.5.2.1. Trombosis de la vena cava. Se da en menos del 2% de los casos, tanto en la anastomosis de la vena cava suprahepática ⁽⁷⁵⁾ o en la anastomosis de la cava infrahepática en caso de la técnica clásica, y se asocian a una estenosis de la anastomosis. Al generalizarse la técnica del piggy-back, la localización se da únicamente en la anastomosis de la vena cava suprahepática del injerto hepático y las venas suprahepáticas del receptor.

Los errores técnicos son la causa fundamental de trombosis de la vena cava, siendo factores predisponentes una desproporción en el tamaño entre el injerto y la fosa hepática del receptor. Es decir, un injerto hepático de mayor tamaño que la

fosa hepática puede provocar una estrechez de la anastomosis suprahepática por la dificultad técnica en sí, con el consiguiente enlentecimiento del flujo sanguíneo venoso y una trombosis secundaria. Clínicamente, se manifiesta como un síndrome de Budd-Chiari, o como un síndrome oclusivo de vena cava inferior (en el caso de técnica clásica).

El síndrome de Budd-Chiari suele producir un fracaso hepático, y sólo en raras ocasiones cursa con ascitis, dolor abdominal, y hepatomegalia. El síndrome de la vena cava inferior cursa con sintomatología renal, como dolor lumbar, hematuria macroscópica, oliguria, y también con edemas generalizados en hemiabdomen inferior, genitales y en miembros inferiores ⁽⁷¹⁾.

La exploración fundamental es la ecografía-Doppler, que valora el grado de permeabilidad de las venas suprahepáticas y de la vena cava inferior. La tomografía muestra el grado de desestructuración del parénquima hepático. Otra de las exploraciones útiles es la angiorresonancia magnética nuclear ⁽⁷⁰⁾. La pauta terapéutica depende de la localización de la trombosis. En las venas suprahepáticas, si la trombosis se detecta precozmente y no existe un fallo hepático severo, se realiza una angioplastia percutánea asociada a tratamiento anticoagulante. Si hay repercusión funcional hepática severa el tratamiento es el trasplante urgente. Si la trombosis se sitúa en la cava infrahepática, unos autores ⁽⁷¹⁾ practican una reconstrucción quirúrgica inmediata, mientras que otros grupos de trasplante ⁽⁷⁶⁾ defienden la angioplastia percutánea transluminal y la terapéutica trombolítica local con uroquinasa o estreptoquinasa.

I.5.2.2. Trombosis de la vena porta. Raramente ocurre, aunque es más frecuente que la trombosis de la vena cava ⁽⁷⁴⁾, y suele tener una incidencia de alrededor del 2.2%. La causa más habitual son los errores técnicos relacionados con la redundancia venosa y la torsión y/o estenosis de la anastomosis. Como factores de riesgo destacan la presencia de cirugía previa sobre el eje venoso portal o esplácnico (shunt porto-cava, mesentérico-cava, esplenectomía, etc.), o una trombosis portal pretrasplante que obliga a una trombectomía durante el acto operatorio.

La clínica depende de la instauración precoz o tardía de la trombosis. En la forma precoz, durante la primera semana del postoperatorio, predominan los síntomas y signos típicos de una insuficiencia hepática aguda grave, con un deterioro clínico progresivo que conlleva la muerte del paciente. En la forma tardía, después de la primera semana postintervención, la clínica depende del grado de flujo porto-cava colateral existente, y normalmente no suele tener la gravedad de la forma precoz. Predomina, en esta forma tardía, la hemorragia digestiva alta por varices esofagogástricas y la ascitis, y raramente cursa con deterioro severo de la función hepática ⁽⁷⁴⁾.

El diagnóstico se realiza con los parámetros analíticos y por la ecografía-Doppler abdominal, y angiorresonancia del territorio portal ⁽⁷⁰⁾. En las formas precoces, el tratamiento es la trombectomía del eje esplenoportal y la reconstrucción de la anastomosis portal. Si no es efectiva y se acompaña de insuficiencia hepática grave el tratamiento será el trasplante. En las formas tardías se han descrito resoluciones espontáneas con recanalización portal, y en algunos casos se realiza un shunt esplenorenal distal si existen episodios de hemorragia por varices esofágicas.

I.5.2.3. Estenosis de la vena porta. Su incidencia es menor del 1%. La clínica es, habitualmente, un cuadro de ascitis, hemorragia digestiva alta y varices esófago-gástricas secundarias a la hipertensión portal, que se produce con la estenosis a nivel de la anastomosis ⁽⁷⁴⁾.

El diagnóstico se realiza con angioresonancia o con tomografía computerizada (TC) vascular. El diagnóstico de confirmación se da mediante una portografía directa o indirecta, tras inyectar contraste en esta última técnica en las arterias mesentérica superior o en la arteria esplénica, aunque no se suele utilizar en la práctica ⁽⁷⁰⁾.

I.6. COMPLICACIONES BILIARES EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

Las complicaciones biliares tras el trasplante hepático pueden conducir a lesiones del injerto agudas y crónicas que desemboquen en la pérdida del mismo.

Aunque en la actualidad las complicaciones de la vía biliar son una causa infrecuente de muerte, sí que conllevan un porcentaje elevado de morbilidad, por lo que un diagnóstico y tratamiento precoces mejoran la supervivencia a largo plazo del injerto y del paciente.

La mayoría de las complicaciones se dan en los tres primeros meses postrasplante. La frecuencia disminuye considerablemente tras el primer año, aunque pueden aparecer en ocasiones problemas en la vía biliar varios años después del trasplante.

Las complicaciones de la vía biliar pueden aparecer precoz o tardíamente. Las que aparecen en el primer mes postrasplante se deben principalmente a la técnica quirúrgica y se originan en la misma anastomosis. Las que aparecen a partir del tercer mes tienen múltiples etiologías: persistencia o fallo en el tratamiento de una complicación precoz dada anteriormente, trombosis de la arteria hepática, mala cicatrización biliar, causas isquémicas, infecciosas, y otras causas diferentes a las anteriores, como aparece reflejado en la tabla III.

La incidencia de complicaciones biliares ha disminuido a lo largo de los años y se estima de un 8% a un 20%⁽⁷⁷⁾. En la tabla III se muestran las principales complicaciones observadas tras el trasplante hepático. Factores como el tipo de reconstrucción biliar y la integridad de la anastomosis de la arteria hepática determinan la frecuencia, el tiempo de aparición y el tipo de complicación así como el tratamiento de ésta.

El conocimiento de los diferentes tipos de reconstrucción biliar realizada durante el trasplante hepático es necesario para comprender las posibles complicaciones de la vía biliar. La anastomosis biliar realizada con más frecuencia en los grupos de trasplante es la anastomosis colédoco-coledociana término-terminal con tubo en T de Kehr o sin él, y menos habitualmente la hepático-yeyunostomía con asa desfuncionalizada en Y de Roux. Esta última se indica cuando existe patología en la vía biliar o en el esfínter de Oddi, por diferencias importantes en los calibres de ambas vías biliares o en los retrasplantes.

Tabla III. Complicaciones biliares tras el trasplante hepático.

<p>PRECOCES</p> <p>FUGAS ANASTOMÓTICAS TORSIÓN-SANGRADO DE LA HEPATICOYEYUNOSTOMÍA DEHISCENCIA-NECROSIS ANASTOMÓTICAS MOVILIZACIÓN DEL TUBO EN T</p> <p>TARDÍAS</p> <p>FÍSTULAS-FUGAS BILIARES ESTENOSIS ANASTOMÓTICAS-NO ANASTOMÓTICAS DISFUNCIÓN PAPILAR MUCOCELE COLEDOCOLITIASIS ENFERMEDAD BILIAR RECURRENTE: colangitis esclerosante, colangiocarcinoma, ...</p> <p>OTRAS</p> <p>SÍNDROME BILIAR COLANGITIS HEMOBILIA OBSTRUCCIÓN DE STENT</p>
--

Aunque los mecanismos fisiopatológicos de la lesión del tracto biliar son desconocidos, se cree que el daño puede ser debido a una de las cuatro causas siguientes: isquémicas, inmunológicas, lesión por preservación y por causas infecciosas ⁽⁷⁸⁾.

En la tabla IV se enumeran los factores que predisponen a lesiones de la vía biliar en los injertos hepáticos.

La primera sospecha para el diagnóstico de una complicación biliar postrasplante suele ser una elevación anormal de los niveles de las enzimas hepáticas. El dolor abdominal en el cuadrante superior derecho típicamente asociado a los problemas de la vía biliar puede no darse en los pacientes trasplantados debido a la denervación hepática.

Tabla IV. Factores predisponentes de lesión biliar.

<p><u>ISQUÉMICOS</u></p> <p>DEBIDOS A TROMBOSIS ARTERIA HEPÁTICA: lesión macrovascular</p> <p>FACTORES TÉCNICOS RELACIONADOS CON LA ANASTOMOSIS VASOS DE DIÁMETRO PEQUEÑO ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD POSTOPERATORIOS TIEMPOS DE ISQUEMIA FRÍA LARGOS INCOMPATIBILIDAD GRUPO ABO</p> <p>NO RELACIONADOS CON TROMBOSIS ARTERIA HEPÁTICA: lesión microvascular</p> <p>TIEMPOS DE PRESERVACIÓN DEL INJERTO ALARGADOS INCOMPATIBILIDAD GRUPO ABO RECHAZO AGUDO/CRÓNICO POR EDEMA INJERTO ESTADOS DE HIPOPERFUSIÓN SANGUÍNEA: hipotensión, resistencia vascular,..</p> <p><u>INMUNOLÓGICOS</u></p> <p>DESEQUILIBRIO DE MECANISMOS INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL</p> <p><u>PRESERVACIÓN INJERTO</u></p> <p>PRESERVACIÓN DEL INJERTO >12 HORAS (ISQUEMIA FRÍA)</p> <p><u>INFECCIOSOS</u></p> <p>COLANGITIS BACTERIANA COLANGITIS FÚNGICA: Cryptotoccus, Candida COLANGITIS VÍRICA: Citomegalovirus</p>
--

Cuando un paciente desarrolla fiebre, anorexia, o distensión abdominal con ascitis biliosa tras un trasplante, está indicado un examen exhaustivo, con analítica de función hepática, ecografía hepática y eco-Doppler de vasos hepáticos.

El diagnóstico de elección de las complicaciones biliares es la colangiografía, a través del tubo en T de Kehr si el paciente es portador del mismo, o con colangiorresonancia magnética, si la reconstrucción biliar es sin tubo en T o mediante una hepaticoyeyunostomía. También puede ayudar en su diagnóstico la colangiografía transparietohepática (CTPH), aunque menos frecuentemente o la CPRE ⁽⁷⁸⁾.

I.6.1. FÍSTULAS BILIARES.

Las fístulas biliares consisten en escapes de bilis habitualmente de escasa cantidad. Cuando son recogidos debidamente por el drenaje quirúrgico, se manifiesta como una fístula biliar externa, y si se acumulan, condicionan una colección subhepática o bilioma extrahepático.

El origen de la fístula suele ser la propia anastomosis colédoco-coledociana, aunque también puede darse en el orificio de salida del tubo en T de Kehr a nivel del colédoco del receptor, y raramente en algún canalículo biliar del lecho hepático, en el conducto cístico del donante o del receptor. En los casos de fugas de mayor cuantía, la causa suele deberse a una dehiscencia anastomótica.

Un caso especial de fístula biliar es el producido tras la retirada del tubo en T de Kehr, a partir del tercer mes postrasplante, que se realiza siempre tras haber comprobado la estanqueidad de la anastomosis y la ausencia de patología biliar mediante una colangiografía a través del tubo en T de Kehr. Habitualmente esta fístula biliar no conlleva ninguna lesión en la vía, y se suele solucionar con tratamiento sintomático del dolor abdominal producido por la irritación peritoneal que da el propio coleperitoneo, y en contadas ocasiones requiere drenaje percutáneo

del mismo o bien una laparotomía para lavado de cavidad y colocación de drenajes o la colocación de una endoprótesis biliar temporal mediante CPRE ⁽⁷⁸⁾.

I.6.2. ESTENOSIS BILIARES.

Las estenosis biliares son complicaciones de aparición más tardía que las fístulas, y se dan entre el segundo y el sexto mes postrasplante.

Pueden ser estenosis únicas y localizarse en la misma anastomosis, con mayor frecuencia en las hepático-yeyunostomías que en las anastomosis colédoco-coledocianas. Suelen deberse generalmente a una mala técnica quirúrgica y se dan más tempranamente. Otras veces las estenosis son múltiples y se localizan en todo el árbol biliar, siendo sus causas diversas, como los tiempos de isquemia largos, la incompatibilidad ABO, las colangitis de repetición por candidas o citomegalovirus. También se dan secundariamente a complicaciones vasculares, como estenosis o trombosis arteriales y, en estos casos, afectan a toda la vía biliar. La vascularización de la vía biliar es interrumpida con la sección transversal en el explante hepático en el donante, quedando exclusivamente a expensas de la arteria hepática. La oclusión de la misma originará una grave lesión del árbol biliar intrahepático, y la neovascularización espontánea será eficaz para prevenir la necrosis hepatocitaria, pero no suficiente para prevenir el daño isquémico de la vía biliar, que se manifestará a partir del primer mes como lesiones estenóticas segmentarias intrahepáticas, formación de biliomas intrahepáticos y fístulas biliares ⁽⁸⁰⁾.

I.6.3. OTRAS COMPLICACIONES BILIARES.

MUCOCELE: la ligadura inadvertida de los dos cabos del conducto cístico causa un mucocele, que se forma por el acúmulo de las secreciones de las células endoteliales del conducto cístico, lo que provoca una obstrucción extrínseca del colédoco a medida que va creciendo ⁽⁸¹⁾.

DISFUNCIÓN PAPILAR: también llamada disquinesia papilar, ocurre en un 2-5% de los pacientes con anastomosis colédoco-coledociana. La fisiopatología de la disfunción del esfínter de Oddi tras el trasplante no está completamente aclarada, pero se relaciona probablemente con la denervación de la región ampular que produce una relajación ampular ⁽⁸²⁾.

La infección por citomegalovirus y otras infecciones oportunistas postrasplante también se han relacionado con la disfunción papilar.

BARRO BILIAR/LITIASIS: la obstrucción de la vía biliar por barro o litiasis biliar en zonas proximales a las estenosis pueden producir cuadros de colangitis. Se suelen producir en pacientes que han recibido injertos con lesión isquémica bien por problemas en la arteria hepática o bien por tiempos de isquemia fría prolongados.

MALPOSICIÓN TUBO EN T DE KEHR: o de un tutor abandonado que produce obstrucción del flujo biliar y colangitis.

II. HIPÓTESIS.

II. HIPÓTESIS.

Tomando como punto de partida las consideraciones anteriores, nos hemos planteado la siguiente hipótesis de trabajo:

LA SOLUCIÓN DE CELSIOR[®] PERMITE UNA PRESERVACIÓN EFICAZ DE LOS INJERTOS HEPÁTICOS COMPLETOS DE DONANTE CADÁVER UTILIZADOS PARA TRASPLANTE ORTOTÓPICO EN PACIENTES ADULTOS.

III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

Para confirmar nuestra hipótesis, establecemos los siguientes objetivos:

Objetivo principal: EVALUAR LA EFICACIA DE LA SOLUCIÓN DE CELSIOR[®] EMPLEADA EN LA PRESERVACIÓN DE INJERTOS HEPÁTICOS COMPLETOS DE DONANTES CADÁVER PARA TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO EN PACIENTES ADULTOS.

Los objetivos secundarios de este estudio, que nos permitirán cumplir el objetivo principal, se fundamentan en comparar los resultados obtenidos en dos series, una serie en la que se ha utilizado la solución de Celsior[®], y otra serie en la que se ha utilizado el referente actual, que es la solución de preservación de la Universidad de Wisconsin (Viaspan[®]). Los objetivos secundarios son los siguientes:

1.- Describir y comparar en las dos series la función de los injertos hepáticos trasplantados mediante el análisis de parámetros analíticos y el estudio de disfunción inicial y fallo primario del injerto.

2.- Describir y comparar en las dos series la incidencia de complicaciones quirúrgicas, vasculares y biliares tras el trasplante hepático.

3.- Describir y comparar en las dos series las supervivencias del paciente y del injerto hasta el tercer año postrasplante.

IV. MATERIAL Y MÉTODO.

IV.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Hemos diseñado un estudio abierto, comparativo, prospectivo y aleatorio randomizado, para evaluar los resultados obtenidos con la preservación de injertos hepáticos con solución Viaspan[®] y solución Celsior[®] en trasplantes ortotópicos hepáticos.

La inclusión de pacientes para este estudio se realizó entre Marzo del 2003 a Mayo del 2005. Durante este intervalo de tiempo se realizaron un total de 215 trasplantes de hígado en el Hospital Universitario de La Fe de Valencia. Todas las extracciones de los injertos hepáticos de donantes cadáver se realizaron por el equipo quirúrgico de la Unidad Hepatobiliopancreática y de Trasplante del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

En todos los casos se utilizó como solución de preservación una de las dos soluciones implicadas en este estudio (Celsior[®] o Viaspan[®]), tanto en la perfusión en el cadáver como en la cirugía de banco y durante el almacenamiento en nevera durante el transporte y hasta el implante del injerto.

El volumen de perfusión y la duración de la misma se decidieron siempre por el equipo de cirujanos de la unidad de trasplante del Hospital Universitario La Fe de Valencia, basándose en las indicaciones de la compañía productora y en la experiencia clínica previa.

Todos los líquidos de preservación se perfunden a una temperatura de 4°C, y a una presión hidrostática de 1-1,5 metros de altura. Se perfunden aproximadamente 2 litros de solución por la aorta y otros 2 litros por la porta, pero se continúa la perfusión de líquido por las cánula si se observa a través de la cava inferior suprahepática que el líquido contiene restos sanguíneos. El protocolo de perfusión en el donante aparece más detallado en el apartado IV.6.1 de la cirugía del donante.

La randomización de los casos incluidos en el estudio se realizó adjudicando un líquido de preservación diferente a cada uno de los dos únicos equipos de enfermería encargados de la extracción del órgano. Al equipo número 1 se le asignó la solución de Viaspan y al equipo número 2 la solución de Celsior. Cada equipo de enfermería se encarga de la extracción de tres donantes de forma continuada, y posteriormente los siguientes tres donantes que aparecen los realiza el otro equipo de enfermería. De esta forma, se alternó un líquido de perfusión a cada tres donantes realizados, y así se continuó durante todo el periodo de tiempo que incluyó el estudio.

IV.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO.

Los criterios de inclusión de receptores fueron los siguientes:

1. Aloiñertos totales hepáticos procedentes de donante cadáver.
2. Aloiñertos destinados al trasplante hepático primario.
3. Receptores adultos (edad mayor de 18 años).
4. Receptores de un solo injerto.
5. Aloiñertos hepáticos explantados por el equipo de trasplantes del Hospital Universitario de La Fe de Valencia.

IV.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN EN EL ESTUDIO.

Los criterios de exclusión de este estudio comparativo fueron:

1. Trasplantes hepáticos de injertos reducidos o split.
2. Trasplantes hepáticos de donante vivo.
3. Retrasplantes hepáticos.
4. Trasplantes hepáticos dominó.
5. Donantes a corazón parado.
6. Receptores con fallo hepático fulminante.
7. Receptores multiviscerales.
8. Receptores pediátricos.
9. Donantes procedentes de otros equipos de trasplante.

IV.4. PAUTAS DE INMUNOSUPRESIÓN.

La inmunosupresión de los receptores se ha mantenido según el protocolo de terapia establecido en el Hospital Universitario La Fe de Valencia, y que consta de pautas de inmunosupresión de inducción y pauta de mantenimiento.

IV.4.1. PAUTA DE INMUNOSUPRESIÓN DE INDUCCIÓN.

-Periodo intraoperatorio:

METILPREDNISOLONA 10mg/kg durante la fase anhepática.

-Periodo postoperatorio: En general (pacientes sin problemas renales).

- **Doble terapia**

CICLOSPORINA ó TACROLIMUS + ESTEROIDES

Se elegirá el tipo de anticalcineurínico de forma aleatoria según el número de historia clínica, empleando ciclosporina neoral en las historias clínicas pares y tacrolimus en las historias impares por imposición de protocolo secundario a estudios sobre inmunosupresión que realiza la unidad.

Metilprednisolona:

Día 1	_____ 200mg	_____ 50 mg cada 6 horas.
Día 2	_____ 160mg	_____ 40 mg cada 6 horas.
Día 3	_____ 120mg	_____ 40 mg cada 8 horas.
Día 4	_____ 80mg	_____ 20 mg cada 6 horas.
Día 5	_____ 40mg	_____ 20 mg cada 12 horas.
Día 6	_____ 20mg	_____ prednisona 20 mg al día.

Si el paciente tolera la vía oral en pocos días, se puede pasar directamente a prednisona 20 mg sin necesidad de la pauta de reciclaje.

Ciclosporina: 10-15 mg /kg/día dividido en 2 dosis cada 12 horas.

- Si el paciente lleva tubo en T de Kehr: 15 mg/ kg.
- Si no lleva Kehr: 10mg/kg.

Niveles VALLE OBJETIVO al primer mes: 200 a 250ng/mL.

Tacrolimus: 0,1 a 0,15mg/kg/día dividido en 2 dosis cada 12 horas.

- Si el paciente lleva tubo en T de Kehr: 0,15 mg/ kg.
- Si no lleva Kehr: 0,10mg/kg.

Niveles VALLE en el primer mes: 10-15 ng/mL.

Se inicia la administración de los anticalcineurínicos a las 6 a 18 horas post-trasplante y siempre previo control de la función renal.

La vía de administración es la oral desde el primer día si se puede, y a las 9 y 21 horas antes de los alimentos.

-Situaciones Especiales

1. Insuficiencia renal

- Insuficiencia renal pre-trasplante hepático.
- Creatinina mayor de 1,8 mg/dL.
- Diuresis post-trasplante menor de 1ml/kg/hora (primeras 12 horas).
- Síndrome hepatorenal pre-trasplante/ Ascitis refractaria.

Paso 1

- Basiliximab 20 mg al día 0 y al día 4 (día 0 en las primeras 6 horas post-trasplante).
- Alternativa: Daclizumab 2mg/kg (máximo 100 mg) en el día 0 a pasar en 2 horas de infusión en las primeras 6 horas post-trasplante, y una dosis de 1 mg/kg el día 7.

Paso 2

- Esteroides a la misma pauta de inducción descrita.

Paso 3

- Mofetil micofenolato 1 g cada 12 hrs (si hay intolerancia gástrica 500mg cada 6 horas).

Paso 4

- Al 3º a 7º día se introducen calcineurínicos a mitad de dosis.

2. Diabéticos

- En diabéticos insulina-dependientes con necesidad de insulina mayor de 30 unidades/día o de difícil control.
- Pauta doble sin esteroides.

Paso 1

- Los esteroides de la fase anhepática si se administran.

Paso 2

- Micofenolato mofetil 1 g cada 12 hrs.

Paso 3

- Sandimmun o Prograf a las dosis recomendadas.

3. VIH + VHC

- Pauta doble : Ciclosporina + Esteroides

- INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE Y C. AUTOINMUNES.

Incluyen: Cirrosis biliar primaria, cirrosis autoinmune, colangitis esclerosante primaria o autoinmune, criptogénica y fulminante.

- **Triple terapia**

- Sandimmun o prograf (dosis descritas).
- Esteroides.
- Azatioprina.

IV.4.2. PAUTA DE INMUNOSUPRESIÓN DE MANTENIMIENTO.

- Tacrolimus: se ajusta la dosis según niveles:

- Primer mes: _____ 10-15 ng/mL.
- 2do y tercer mes: _____ 8-10 ng/mL.
- 4° a 12° mes: _____ 7-10 ng/mL.
- Después del año: _____ 5-10 ng/mL (con tendencia hacia 5).
- Posteriormente: _____ según pruebas de función hepática.

- Ciclosporina:

- 1ª a 2ª semana _____ 250- 300 ng/mL.
- 3ª a 4ª semana _____ 200-300 ng/mL.
- 2º a 5º mes _____ 150-250 ng/mL.
- 6º a 12º mes _____ 100-200 ng/mL.
- más de 12 meses _____ 100 ng/mL.
- posteriormente _____ según pruebas de función hepática.

- Corticoesteroides:

- Primer mes: 20 mg/día.
- Al finalizar primer mes: 15mg/ día.
- 2º y 3º mes: 10 mg/día.
- 4º, 5º mes: 5 mg/ día.
- 5º al 6º mes: 2'5 mg / día.
- Al llegar al 6 mes: suspender.

En pacientes trasplantados por VHC+:

- Primer mes: 20 mg/día.
- 2º y 3º mes: 15mg/día.
- 4º,5º y 6º mes: 10 mg/día.
- 7º, 8º y 9º mes: 5 mg/día.
- 9-12 mes: 2'5 mg/ día.
- Más de 12 meses: suspender.

Pacientes con hepatitis autoinmune:

- Al inicio será triple terapia con Azatioprina.
- No retirada de esteroides (riesgo de recidiva de enfermedad de base post-trasplante).
- Mantener dosis de 5 a 10 mg al día (valorar de acuerdo a la analítica)
- Si se considera la retirada de los esteroides por buena evolución de las pruebas de función hepática en el seguimiento deberá mantenerse con Azatioprina.

En doble terapia acompañado de una anticalcineurínico.

IV.5. SOLUCIONES DE PRESERVACIÓN EMPLEADAS EN EL ESTUDIO.

IV.5.1. LA SOLUCIÓN DE PRESERVACIÓN VIASPAN[®], UNIVERSIDAD DE WISCONSIN (UW).

La solución de la Universidad de Wisconsin (Du Pont Merck Pharmaceutical, Wilmington, DE, USA) fue desarrollada por Belzer y su grupo⁽¹⁾ para la preservación en frío, integrando en su composición los principios básicos de la isquemia hipotérmica anaeróbica con los principios del metabolismo órgano-específico.

1. La formulación de la solución Viaspan[®] es la siguiente:

Hidróxido sódico	30 mmol/L.
Cloruro potásico	120 mmol/L.
Cloruro magnésico	5 mmol/L.
Sulfato	5 mmol/L.
Ácido lactobiónico	100 mmol/L.
Fosfato	25 mmol/L.
Rafinosa	30 mmol/L.
Adenosina	5 mmol/L.
Glutación	3 mmol/L.
Alopurinol	1 mmol/L.
Hidroxietilstarch (HES)	50 g/L.
Ph	7,4
Osmolalidad	320 mOsm/kg.

2. Composición del producto:

1. Antioxidantes (scavengers de radicales libres de oxígeno):
Glutation, Alopurinol y Adenosina.
2. Sustratos inertes metabólicamente (impermeabilizantes):
Lactobionato y Rafinosa.
3. Electrolitos: Sodio, Potasio y Magnesio.
4. Nutriente: Adenosina.
5. Tampón o Buffer: Fosfato y sulfato.

La solución de la UW emplea un anión impermeabilizante, el lactobionato o ácido lactobiónico, con una masa molecular relativamente alta (358 daltons), para la prevención del edema intracelular.

La rafinosa es un sacárido que se usa como soporte osmótico adicional, y también presenta una masa molecular alta (594 daltons), empleado para prevenir el edema intracelular inducido por la hipotermia.

Un coloide no tóxico, estable, el hidroxietilstarch (HES) o hidroxietilalmidón se utiliza para evitar la expansión y edema del espacio intersticial.

La adenosina se incorpora a la solución por su papel de nutriente, al actuar como precursora de energía en forma de ATP y estimular la producción de éste tras la perfusión del órgano.

El glutacion se reduce durante la isquemia y es un compuesto esencial para actuar como reductor de agentes citotóxicos, incluyendo el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), peróxidos lipídicos, bisulfitos, ácido ascórbico, y radicales libres de oxígeno.

El alopurinol inhibe la enzima xantino-oxidasa y la producción de radicales libres de oxígeno, realizando una labor neutralizante o “scavenger” de radicales libres junto al glutathione. Según las indicaciones recomendadas por el fabricante el volumen total de perfusión debe ser de 60 mL/kg.

IV.5.2. LA SOLUCIÓN DE PRESERVACIÓN CELSIOR®.

La solución Celsior® (Genzyme Corporation, Naarden, Holanda) es una sustancia de preservación de órganos relativamente nueva inicialmente diseñada para la preservación en trasplantes de corazón y pulmón. Es de tipo extracelular, con bajos niveles de potasio y baja viscosidad. Fue introducida experimentalmente por Menasche en 1994⁽⁸³⁾. Una de sus características es la posibilidad de una perfusión más rápida al ser su viscosidad menor. Además, presenta un coste más económico.

Celsior® es una solución estéril, transparente, incolora o con un color amarillo claro. La solución presenta una osmolalidad aproximada de 320 mOsmol/kg. Su pH se ajusta con hidróxido sódico normal a 7.30 a una temperatura de 20°C.

Descripción del producto: La fórmula de un litro de solución de Celsior es la siguiente:

• Glutathione:	0,921 g	3 mmol/L.
• Manitol:	10,930 g	60 mmol/L.
• Ácido lactobiónico:	28,664 g	80 mmol/L.
• Ácido glutámico:	2,942 g	20 mmol/L.
• Hidróxido sódico:	4,000 g	100 mmol/L.
• Cloruro cálcico:	0,037 g	0.25 mmol/L.
• Cloruro potásico:	1,118 g	15 mmol/L.

- Cloruro magnésico: 2,642 g 13 mmol/L.
- Histidina: 4,650 g 30 mmol/L.
- Agua para inyección hasta un litro.

Composición del producto:

- Sustancia activa como antioxidante: Glutathion reducido.
- Impermeabilizantes: Manitol. Ácido lactobiónico.
- Electrolitos: Hidróxido sódico. Cloruro cálcico. Cloruro potásico. Cloruro magnésico.
- Nutriente: Ácido glutámico.
- Tampón: Histidina.
- Diluyente: Agua para inyección.

La solución de Celsior[®] se diseñó para contener los componentes básicos para el mantenimiento de la viabilidad de los órganos y sustancias salinas a concentraciones fisiológicas. El volumen de perfusión recomendado por el fabricante es de 90 mL/kg.

IV.6. LA TÉCNICA QUIRÚRGICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO.

El procedimiento quirúrgico consta de cuatro fases bien definidas:

- 1) la cirugía en el donante.
- 2) la cirugía de banco.
- 3) la hepatectomía en el receptor.
- 4) el implante del injerto hepático.

IV.6.1. LA CIRUGÍA EN EL DONANTE.

La técnica quirúrgica en el donante cadáver que realizamos en la Unidad Hepatobiliopancreática y de Trasplante del Hospital Universitario La Fe sigue los pasos descritos por Starlz ^(84, 85).

La vía de abordaje es una esterno-laparotomía media completada con la apertura parcial de ambos hemidiafragmas. Se inspecciona la cavidad abdominal para valorar posibles lesiones tumorales en órganos intraabdominales y valoración macroscópica del hígado, y en ocasiones una valoración histológica, si lo requiere el cirujano.

Se inicia la intervención con la maniobra de Catell (movilización del ileon terminal, ciego, colon ascendente y colon transversal, y bloque duodeno-pancreático siguiendo un plano de disección avascular), y la disección de la raíz del mesenterio hasta identificar la arteria mesentérica superior (AMS) que se referencia. Disección de la vena cava inferior y arteria aorta que se referencia con dos ligaduras, ligando la arteria mesentérica inferior (AMI).

A continuación, se identifica la arteria aorta yuxtadiafragmática y se referencia la misma con una ligadura.

Para canular posteriormente la vena porta, se identifica y referencia la vena mesentérica superior en el plano existente entre el proceso uncinado pancreático y el mesocolon. Si hay extracción pancreática se canula bien por la vena mesentérica superior o bien directamente en la vena porta suprapancreática. Se continúa con la disección del hilio hepático identificando variantes anatómicas de la vascularización arterial hepática, que se presentan en un 30% de los casos. Identificación de la arteria hepática común, arteria gastroduodenal, gástrica izquierda y esplénica; seguida de la sección del colédoco distalmente y apertura de la vesícula biliar para realizar lavados de la misma y de la vía biliar con suero fisiológico.

Se procede a la heparinización del donante a una dosis de 3 mg/kg. Una vez purgados los sistemas de perfusión con suero salino fisiológico, primero se referencia la aorta abdominal distalmente con sutura de seda, y tras practicar una incisión transversal en la cara anterior de la pared aórtica se continúa con la canulación de la arteria aorta con una cánula de 24F.

Posteriormente, se sutura el cabo distal de la vena mesentérica superior, se realiza una tenotomía en su cara anterior y se introduce una cánula de 14F hasta alcanzar la vena porta en el hilio hepático.

Inmediatamente, se procede a la infusión del líquido de preservación previa ligadura de la aorta infradiafragmática para crear un círculo cerrado, con sección de la vena cava inferior a nivel de su entrada en la aurícula derecha y exanguinación del cadáver. En este momento, se realiza el enfriamiento rápido del órgano con suero fisiológico congelado y triturado, mientras se prosigue con la perfusión de la solución de conservación.

Se continúa con la extracción del órgano, una vez han sido seccionadas las zonas de fijación hepática a nivel diafragmático y retrohepático, así como la vena

cava superior y el diafragma que lo rodea en la entrada de la vena cava inferior. Se completa la disección de la arteria hepática y ramas del tronco celíaco hasta su salida en la arteria aorta y de las posibles anomalías arteriales como la salida de una arteria hepática izquierda rama de la arteria coronaria estomáquica, o de una arteria hepática derecha rama de la AMS. Sección aórtica por encima de la salida de las arterias renales. Finalmente, obtención de injertos vasculares ilíacos y de tejido esplénico ⁽⁸⁶⁾.

IV.6.2. LA CIRUGÍA DE BANCO.

Consiste en la preparación del órgano extraído para su implante posterior en el receptor del injerto hepático, eliminando el tejido superfluo. Se realiza siempre a una temperatura entre 2° y 4° C de la solución de preservación donde se encuentra conservado el injerto.

Se realiza la disección de la vena cava supradiafragmática, previa resección del diafragma adherido y la ligadura de venas frénicas. A continuación, liberación de la cava infradiafragmática, comprobando la correcta ligadura de la vena suprarrenal derecha realizada durante la cirugía del explante. Se disecciona la vena porta y el tronco celíaco, con preparación y confección de cabos arteriales para la anastomosis con el receptor. Se continúa con la colecistectomía, con ligadura de conducto cístico y disección de la vía biliar. Finalmente, se comprueba la existencia de fugas instilando en las diversas vías líquido de perfusión para suturarlas ⁽⁸⁶⁾.

IV.6.3. LA CIRUGÍA EN EL RECEPTOR.

Se inicia este tiempo con una incisión subcostal derecha ampliada al lado izquierdo. Se secciona con electrobisturí el tejido celular subcutáneo y pared abdominal. Una vez dentro de la cavidad abdominal, se realiza la ligadura y sección de ligamento redondo. Sección de ligamento falciforme hasta vena cava suprahepática. Seguidamente, se secciona el ligamento triangular izquierdo y

desplazamiento del segmento lateral izquierdo del hígado hacia la derecha, exponiendo el omento menor, que se secciona entre ligaduras. A continuación, sección del ligamento triangular derecho y del ligamento coronario, separando el diafragma del hígado y tras la apertura del retroperitoneo, se muestra el borde lateral derecho de la vena cava retrohepática en su longitud.

A nivel del hilio hepático, identificación de la arteria hepática y sus ramas, que se ligan. Sección de la vía biliar y disección de la vena porta (que se deja con flujo sanguíneo), comprobando que no existe una arteria hepática accesoria derecha.

La técnica de elección y estándar es una hepatectomía con técnica de “piggy-back” o de preservación de la vena cava ^(87, 88). En este momento se realiza la ligadura y sección proximal de la vena porta. Para preservar la vena cava se procede a la ligadura y sección de todas las venas retrohepáticas de drenaje directo en la vena cava, y la sección del ligamento hepatocava derecho e izquierdo, hasta alcanzar las tres venas suprahepáticas, que son disecadas totalmente. Se procede, finalmente, al clampaje vascular de las venas suprahepáticas, y sección de las mismas confeccionando un orificio común, y se comprueba que exista un flujo venoso suficiente por vena cava. Extracción del hígado patológico del receptor.

IV.6.4. LA CIRUGÍA DEL IMPLANTE HEPÁTICO.

Colocación del injerto hepático en la fosa hepática. Anastomosis de la boca común de las venas suprahepáticas con la vena cava del donante, realizada con sutura de monofilamento irreabsorbible de 4/0. Posteriormente, se procede a la anastomosis de la vena porta con monofilamento irreabsorbible de 5/0, dejando un pequeño defecto para su canulación, y proceder al lavado del injerto con suero fisiológico a temperatura ambiente, para así vaciar el aire contenido y los restos de solución de preservación. Una vez lavado el injerto, se retira la cánula de la vena porta, y se sutura el defecto de la misma. A continuación, sutura y cierre de la vena

cava infrahepática con sutura continua de monofilamento irreabsorbible de 2/0, para proceder al desclampaje de la vena cava suprahepática primero, e inmediatamente después de la vena porta. Seguidamente, se realiza la reconstrucción de la arteria hepática del donante consiguiendo el máximo calibre posible y anastomosis arterial con una sutura continua de monofilamento irreabsorbible de 6/0. Tras esto se procede a la anastomosis de la vía biliar con sutura monofilamento reabsorbible de 5/0, y colocación opcional de tubo en T de Kehr. Si no es posible la anastomosis se realiza una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux. En este momento se realiza una biopsia del injerto con tru-cut para estudio anatomopatológico. Finalmente, colocación de drenajes, y cierre de la pared abdominal y de la piel ⁽⁸⁹⁾.

IV.7. DESCRIPCIÓN BIOMÉTRICA DEL ESTUDIO.

Se han recogido de forma prospectiva las siguientes variables:

En los donantes: edad, sexo, causa de la muerte, técnica de extracción, volumen de solución perfundido, número de hipotensiones durante el mantenimiento del cadáver, empleo de fármacos vasopresores, cifras de sodio plasmático previas a la extracción, niveles de sodio sérico.

En los receptores: edad, sexo, diagnóstico primario, estadio Child-Pugh, días de estancia en reanimación, complicaciones intraoperatorias, complicaciones vasculares y biliares en el período postoperatorio, y la evolución de cifras analíticas en suero en los días 1º, 3º, 7º, 15º y 30º postrasplante, al tercer mes y al año del trasplante, supervivencia de los pacientes y de los injertos en los tres primeros años postrasplante.

Durante la cirugía del trasplante: tipo de hepatectomía, tiempos de isquemia fría (minutos), tiempos de isquemia caliente (minutos), tiempo de isquemia total, congestión hepática intraoperatoria, duración total de la intervención, volumen del sangrado recogido en el salvacélulas, transfusiones autólogas y homólogas de hematíes, transfusiones de plasma y de plaquetas.

IV.8. DEFINICIONES EMPLEADAS EN EL ESTUDIO.

Aloinjerto: órgano que se trasplanta a otro individuo de la misma especie.

Disfunción primaria del injerto: consiste en un cuadro de insuficiencia hepática aguda que aparece durante el postoperatorio inmediato del trasplante hepático, donde se reconocen dos formas ⁽⁹⁰⁾:

Disfunción inicial: aquella situación de disfunción primaria del injerto, reversible, con recuperación espontánea y en ausencia de otras complicaciones precoces como las vasculares, biliares o el rechazo del órgano. El patrón analítico característico es un valor de AST >2000 UI/L y un valor del índice de Quick (actividad de protrombina) < 60% entre los días 2º y 7º del período postoperatorio.

Fallo primario: aquella disfunción inicial del injerto caracterizada por unos niveles de AST >2000 UI/L y un índice de Quick < 60%, la necesidad de soporte vital y continuado en Reanimación, y la evolución hacia el fallo multiorgánico y la muerte a menos que el paciente sea retrasplantado. Será precoz si el fallo primario se da durante la primera semana del postoperatorio, y tardío si se da en la segunda semana.

Tiempo de isquemia fría: intervalo de tiempo transcurrido, en minutos, entre la perfusión del órgano con la solución de preservación en frío a 4º C durante la extracción en el donante y la retirada del injerto del baño en el líquido de conservación.

Tiempo de isquemia caliente: intervalo de tiempo, en minutos, que transcurre entre el momento en que el órgano se retira del baño frío y la revascularización del injerto con sangre del receptor tras la anastomosis arterial y venosa.

Trasplante dominó o secuencial: consiste en utilizar como injerto el hígado de un receptor cuya indicación para trasplante es una polineuropatía amiloidótica

familiar. Ésta es una enfermedad metabólica crónica, en la que el hígado posee una estructura y función correctas, salvo la síntesis anómala de la proteína transferrina, que provoca el depósito de sustancia amiloide en varios órganos, pero sobre todo en el sistema nervioso autónomo. Un paciente que sufre esta enfermedad es trasplantado y su hígado puede ser aprovechado por un receptor de edad avanzada o por receptores con tumores hepáticos de mal pronóstico, en los que la supervivencia esperada tras el trasplante sea menor que el tiempo de desarrollo de los síntomas de la polineuropatía amiloidótica familiar.

Trasplante split o bipartición hepática: es la obtención de dos injertos hepáticos a partir de un único injerto de donante cadavérico.

Trasplante de tamaño reducido: consiste en la reducción de un hígado proveniente de un donante cadáver de gran tamaño para acoplarlo a un receptor de menores proporciones o a receptores pediátricos.

IV.9. METODOLOGÍA DE LAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS.

La determinación de todos los valores analíticos en los receptores se realizó en el laboratorio de bioquímica del Hospital Universitario La Fe de Valencia, siguiendo los métodos convencionales tanto de extracción como de conservación y obtención de resultados.

Las determinaciones analíticas en los donantes se realizaron en los hospitales donde se realizó la extracción del injerto del donante, y los valores normales de referencia de todos ellos y las unidades en que se miden son iguales a los de Hospital La Fe.

Los valores analíticos normales de referencia de nuestro laboratorio son los siguientes:

- AST = 0-40 UI/L.
- ALT = 0-40 UI/L.
- Bilirrubina total = 0,2-1,2 mg/dL.
- Índice de Quick del tiempo de protrombina = 70-100 %.
- Creatinina = 0,4-1,6 mg/dL.

IV.10. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS.

Para la recogida de todos los datos utilizados en el estudio, tanto en el diagnóstico, protocolo quirúrgico y controles evolutivos y analíticos de los donantes cadáver y de los receptores del injerto hepático, se diseñó una base de datos en un programa de SPSS[®], versión 12.0 para Windows XP[®], donde se registraron prospectivamente los resultados.

Las variables estudiadas en cada caso son las enumeradas a continuación:

1. DATOS DEL RECEPTOR.

- Fecha de nacimiento del receptor.
- Fecha del trasplante hepático.
- Número de historia clínica.
- Iniciales del nombre y los dos apellidos.

2. CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE.

- Edad. Se trata de una variable cuantitativa discreta.
- Sexo. Considerada como una variable categórica binaria (hombre/mujer).
- Diagnóstico/causa de la muerte. Considerada como variable cualitativa nominal.
- Número de hipotensiones tras la muerte encefálica. Se consideró variable cuantitativa discreta.
- Utilización de fármacos vasopresores en el mantenimiento del donante. Dosis de dopamina mayores de 15mcg/kg/min o de

noradrenalina mayores de 0,1mcg/kg/min durante al menos una hora desde el ingreso del donante en la UCI. Considerada variable categórica binaria (sí/no).

- AST antes de la extracción hepática. Considerada como variable cuantitativa discreta.
- ALT antes de la extracción hepática. Considerada como variable cuantitativa discreta.
- Bilirrubina total antes de la extracción. Considerada como variable cuantitativa continua.
- Índice de Quick antes de la extracción. Considerada como variable cuantitativa discreta.
- Cifras de natremia antes de la extracción. Considerada como variable cuantitativa continua.

3. CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR.

- Edad. Se trata de una variable cuantitativa discreta.
- Sexo. Considerada como una variable categórica binaria (hombre/mujer).
- Grupo Rh y ABO. Considerada como variable cualitativa nominal.
- Compatibilidad sanguínea con el receptor. Se consideró como una variable categórica binaria (isogrupo/compatible).
- Grupo diagnóstico al que pertenece el receptor. Considerada como variable cualitativa nominal.
- Diagnóstico etiológico causa del trasplante. Considerada como variable cualitativa nominal.

- Etiología vírica. Considerada como variable categórica binaria (sí/no).
- Etiología por virus de la hepatitis B. Considerada como variable categórica binaria (sí/no).
- Etiología por virus de la hepatitis C. Considerada como variable categórica binaria (sí/no).
- Etiología etílica. Considerada como variable categórica binaria (sí/no).
- Etiología tumoral. Considerada como variable categórica binaria (sí/no).
- Presencia de carcinoma hepatocelular. Considerada como variable categórica binaria (sí/no).
- Estadio de Child-Pugh del receptor. Considerada como variable cuantitativa discreta.

4. CARACTERÍSTICAS DEL PROCESO QUIRÚRGICO.

- Tipo de solución de preservación empleado. Considerada como variable categórica binaria (Wisconsin/Celsior).
- Litros de solución de preservación empleados. Considerada como variable cuantitativa continua.
- Tipo de hepatectomía realizada. Considerada variable categórica binaria (clásica/piggy-back).
- Tiempo de isquemia fría en minutos. Considerada como variable cuantitativa discreta.
- Tiempo de isquemia caliente en minutos. Como variable cuantitativa discreta.

- Tiempo de isquemia total en minutos. Como variable cuantitativa discreta.
- Tiempo de demora arterial en minutos. Como variable cuantitativa discreta.
- Presencia de congestión hepática en la reperfusión. Considerada variable cualitativa binaria (sí/no).
- Duración de la intervención en minutos. Considerada como variable cuantitativa discreta.
- Consumo de unidades de concentrados hemáticos durante la cirugía. Considerada variable cuantitativa discreta.
- Volumen de sangre recogido por el salvacélulas en mililitros. Considerada variable cuantitativa discreta.
- Consumo de unidades de plasma durante la cirugía. Se consideró como variable cuantitativa discreta.
- Consumo de unidades de plaquetas durante la cirugía. Se consideró como variable cuantitativa discreta.

5. DETERMINACIONES ANALÍTICAS EN SANGRE EN EL RECEPTOR.

- AST (U/L). Un total de siete determinaciones se llevaron a cabo en cada paciente del estudio: los días 1º, 3º, 7º, 15º, 30º y al tercer mes y al año postrasplante.
- ALT (U/L). Siete determinaciones postrasplante: los días 1º, 3º, 7º, 15º, 30º y al tercer mes y al año.
- Bilirrubina total (mg/dL). Siete determinaciones en los días 1º, 3º, 7º, 15º, 30º y al tercer mes y al año postrasplante.

- Índice de Quick (%). Un total de siete determinaciones: días 1º, 3º, 7º, 15º, 30º, y al tercer mes y al año postrasplante.
- Creatinina (mg/dL). Un total de siete determinaciones: días 1º, 3º, 7º, 15º, 30º, y al tercer mes y al año postrasplante.

Se consideraron todas las anteriores como variables cuantitativas continuas.

6. HALLAZGOS Y COMPLICACIONES POSTRASPLANTE.

- Complicaciones quirúrgicas inmediatas.
- Días de ingreso en el servicio de Reanimación.
- Éxitus en el servicio de Reanimación.
- Causa del éxitus en Reanimación.
- Fecha de alta de hospitalización.
- Días de estancia en hospital.
- Causas de reintervención precoz.
- Hemoperitoneo postoperatorio.
- Origen del hemoperitoneo.
- Función inicial del injerto y fallo primario del mismo.
- Evolución del fallo primario del injerto.
- Colostasis inespecífica.
- Complicaciones arteriales.
- Complicaciones venosas.
- Tipo de anastomosis biliar realizada.

- Complicaciones biliares totales.
- Fístulas biliares.
- Estenosis biliares.
- Otras complicaciones biliares.
- Pérdida del injerto.
- Evolución tras la pérdida del injerto.
- Fecha de mortalidad.
- Causas de mortalidad.
- Fecha de la última revisión.
- Estado del paciente.

IV.11. ESTUDIO ESTADÍSTICO.

IV.11.1. CODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES UTILIZADAS.

Para el estudio estadístico empleamos el programa informático SPSS[®], versión 12.0 para Windows XP[®]. Recodificamos las variables utilizadas que, por orden alfabético, son las siguientes:

- ABO (Compatibilidad sanguínea del receptor). La variable ABO indica la compatibilidad sanguínea en cuanto a grupo sanguíneo del receptor. Se codifica como 1= isogrupo y 2= compatible.

- ALCOHOL (Etiología etílica en el receptor). La variable ALCOHOL indica si en el receptor está implicada la patología etílica como causa del trasplante. Se codifica como 0= no alcohol y 1= sí alcohol.

- ANA_BILI (Anastomosis biliar). La variable ANA_BILI indica el tipo de anastomosis biliar realizada durante la cirugía del trasplante. Se codifica como 0= no realizada, 1= anastomosis colédoco-coledociana y 2= anastomosis hepático-yeyunal.

- BI_1° (Bilirrubinemia total del primer día). La variable BI_1° indica el nivel de bilirrubina total en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en mg/dL.

- BI_3° (Bilirrubinemia total del tercer día). La variable BI_3° indica el nivel de bilirrubina total en el suero de la muestra sanguínea tomada en el tercer día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en mg/dL.

- BI_7° (Bilirrubinemia total del séptimo día). La variable BI_7° indica el nivel de bilirrubina total en el suero de la muestra sanguínea tomada en el séptimo día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en mg/dL.

- BI_15° (Bilirrubinemia total del 15° día). La variable BI_15° indica el nivel de bilirrubina total en el suero de la muestra sanguínea tomada en el decimoquinto día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en mg/dL.

- BI_1m (Bilirrubinemia total del primer mes). La variable BI_1m indica el nivel de bilirrubina total en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer mes posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en mg/dL.

- BI_3m (Bilirrubinemia total del tercer mes). La variable BI_3m indica el nivel de bilirrubina total en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer mes posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en mg/dL.

- BI_1y (Bilirrubinemia total del primer año). La variable BI_1y indica el nivel de bilirrubina total en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer año posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en mg/dL.

- BI_DONAN (Bilirrubinemia total en el donante). La variable BI_DONAN indica el nivel de bilirrubina total en el suero de la última muestra sanguínea tomada en el donante antes del trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en mg/dL.

- C_EX_REA (Causa del éxitus en Reanimación). La variable C_EX_REA indica el diagnóstico de muerte durante la estancia del paciente en el Servicio de Reanimación.

- CAUSA_EX (Causa del fallecimiento). La variable CAUSA_EX indica la causa del fallecimiento del paciente una vez se le ha dado el alta del Servicio de Reanimación.

- CAUSA_PE (Resultado tras la pérdida del injerto). La variable CAUSA_PE indica el resultado evolutivo clínico tras aparecer una pérdida del injerto. Se codifica como 0= no pérdida, 1= retrasplante y 2= éxitus.

- CHILD (Estadio de Child-Pugh). La variable CHILD indica el estadio de la clasificación Child-Pugh en el que se encuentra el receptor en el momento del trasplante hepático.

- CO_ART (Complicaciones arteriales). La variable CO_ART indica las complicaciones arteriales evidenciadas tras el trasplante hepático hasta transcurrido un año del mismo. Se codifica como 0= sin complicación arterial, 1= trombosis de la arteria hepática, 2= estenosis arterial, 3= pseudoaneurisma arterial.

- CO_VENOS (Complicaciones venosas). La variable CO_VENOS indica las complicaciones venosas diagnosticadas tras el trasplante hepático hasta transcurrido un año del mismo. Se codifica como 0= sin complicación venosa, 1= trombosis portal, 2= estenosis o trombosis de venas suprahepáticas, 3= asociación de trombosis portal y trombosis de suprahepáticas, 4= trombosis de vena cava, y 5= trombosis portal y de vena cava.

- COBILIA (Complicaciones biliares). La variable COBILIA indica las complicaciones biliares diagnosticadas tras el trasplante hepático hasta transcurrido un año del mismo. Se codifica como 0= sin complicación biliar, 1= complicación precoz, y 2= complicación biliar tardía.

- COLOS (Colostasis inespecífica). La variable COLOS indica la aparición de un cuadro de colostasis inespecífica durante el primer año postrasplante. Se codifica como 0= no (con bilirrubina total < 10 mg/dl) y 1= sí (con bilirrubina total >10 mg/dl).

- COMP_Q (Complicaciones quirúrgicas). La variable COMP_Q indica la aparición complicaciones quirúrgicas peroperatorias.

-CONGESTI (Congestión hepática intraoperatoria). La variable CONGESTI indica la aparición intraoperatoria de congestión hepática tras la reperusión. Se codifica como 0= no consta, 1= sin congestión o congestión leve, 2= congestión moderada y 3= congestión severa.

- DEM_ART (Tiempo de demora arterial). La variable DEM_ART indica el tiempo de demora arterial, definido como el tiempo que transcurre entre la anastomosis portal y la arterial. Se codifica en minutos.

- DIAG_DO (Diagnóstico de muerte del donante). La variable DIAG_DO indica la causa de la muerte en el donante cadáver. Se codifica como 1= TCE por accidente de tráfico, 2= TCE por otra causa, 3= accidente cerebrovascular agudo (ACVA), 4= anoxia cerebral, 5= tumor cerebral, 6= empiema cerebral, 7= meningitis, y 8= intoxicación por metanol.

- DIAGETIO (Diagnóstico etiológico del receptor). La variable DIAGETIO indica la etiología de la enfermedad del receptor por la cual se procede al trasplante hepático.

- DURACION (Duración de la intervención). La variable DURACION indica la duración de la intervención en el receptor desde el comienzo de la cirugía hasta el cierre de la pared abdominal. Se codifica en minutos.

- EDAD (Edad del receptor). La variable EDAD indica la edad del receptor en años.

- EDADDO (Edad del donante). La variable EDADDO indica la edad del donante en años.

- EST_BIL (Estenosis biliar). La variable EST_BIL indica la aparición de estenosis como complicación biliar. Se codifica como 0= sin estenosis, 1= estenosis a nivel de la anastomosis, 2= no anastomótica, y 3= por compresión extrínseca.

- ESTADO (Estado del paciente al año del trasplante). La variable ESTADO indica si el paciente se encuentra vivo o muerto al año del trasplante. Se codifica como 1= vivo y 2= muerto.

- EX_REA (Éxito en Reanimación). La variable EX_REA indica si el paciente ha fallecido durante su estancia en el servicio de Reanimación.

- F_ALTA (Fecha de alta de hospitalización). La variable F_ALTA indica la fecha en que es dado de alta el paciente del hospital.

- F_EVOL (Fecha de evolución). La variable F_EVOL indica la fecha de la última revisión realizada en consultas externas o bien la fecha de mortalidad si ésta ha acontecido durante el primer año postrasplante.

- F_NACIMI (Fecha de nacimiento del receptor). La variable F_NACIMI indica la fecha de nacimiento del receptor.

- F_TRASPL (Fecha del trasplante). La variable F_TRASPL indica la fecha de realización del trasplante hepático.

- FA_1° (Fosfatasas alcalinas del primer día). La variable FA_1° indica el nivel de fosfatasas alcalinas en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- FA_3° (Fosfatasas alcalinas del tercer día). La variable FA_3° indica el nivel de fosfatasas alcalinas en el suero de la muestra sanguínea tomada en el tercer día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- FA_7° (Fosfatasas alcalinas del séptimo día). La variable FA_7° indica el nivel de fosfatasas alcalinas en el suero de la muestra sanguínea tomada en el séptimo día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- FA_15° (Fosfatasas alcalinas del día 15°). La variable FA_15° indica el nivel de fosfatasas alcalinas en el suero de la muestra sanguínea tomada en el decimoquinto día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- FA_1m (Fosfatasas alcalinas del primer mes). La variable FA_1m indica el nivel de fosfatasas alcalinas en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer mes posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- FA_3m (Fosfatasas alcalinas del tercer mes). La variable FA_3m indica el nivel de fosfatasas alcalinas en el suero de la muestra sanguínea tomada en el tercer mes posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- FA_1y (Fosfatasas alcalinas del primer año). La variable FA_1y indica el nivel de fosfatasas alcalinas en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer año posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- FECHAMOR (Fecha de mortalidad). La variable FECHAMOR indica la fecha del fallecimiento del paciente.

- FIST_BIL (Fístula biliar). La variable FIST_BIL indica la aparición de fístulas biliares como complicación durante el primer año postrasplante. Se codifica como 0= sin fístula, 1= fístula anastomótica, 2= en el tubo de Kehr, y 3= otras.

- FPI (Función inicial del injerto). La variable FPI indica cómo ha sido la función inicial del injerto. Se codifica como 0= buena, 1= disfunción moderada, 2= disfunción severa, 3= fallo primario del injerto, 4= rechazo hiperagudo.

- GGT_1° (Gammaglutamiltranspeptidasa del primer día). La variable GGT_1° indica el nivel de gammaglutamiltranspeptidasa en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GGT_3° (Gammaglutamiltranspeptidasa del tercer día). La variable GGT_3° indica el nivel de gammaglutamiltranspeptidasa en el suero de la muestra sanguínea tomada en el tercer día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GGT_7° (Gammaglutamiltranspeptidasa del séptimo día). La variable GGT_7° indica el nivel de gammaglutamiltranspeptidasa en el suero de la muestra sanguínea tomada en el séptimo día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GGT_{15°} (Gammaglutamiltranspeptidasa del día 15°). La variable GGT_{15°} indica el nivel de gammaglutamiltranspeptidasa en el suero de la muestra sanguínea tomada en el decimoquinto día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GGT_{1m} (Gammaglutamiltranspeptidasa del día 30°). La variable GGT_{1m} indica el nivel de gammaglutamiltranspeptidasa en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer mes posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GGT_{3m} (Gammaglutamiltranspeptidasa del tercer mes). La variable GGT_{3m} indica el nivel de gammaglutamiltranspeptidasa en el suero de la muestra sanguínea tomada en el tercer mes posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GGT_{1y} (Gammaglutamiltranspeptidasa del primer año). La variable GGT_{1y} indica el nivel de gammaglutamiltranspeptidasa en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer año posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GOT_{1°} (Aminotransferasa de aspartato del primer día). La variable GOT_{1°} indica el nivel de aminotransferasa de aspartato en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GOT_{3°} (Aminotransferasa de aspartato del tercer día). La variable GOT_{3°} indica el nivel de aminotransferasa de aspartato en el suero de la muestra sanguínea tomada en el tercer día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GOT_{7°} (Aminotransferasa de aspartato del séptimo día). La variable GOT_{7°} indica el nivel de aminotransferasa de aspartato en el suero de la muestra sanguínea tomada en el séptimo día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GOT_15° (Aminotransferasa de aspartato del día 15°). La variable GOT_15° indica el nivel de aminotransferasa de aspartato en el suero de la muestra sanguínea tomada en el decimoquinto día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GOT_1m (Aminotransferasa de aspartato del día 30°). La variable GOT_1° indica el nivel de aminotransferasa de aspartato en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer mes posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GOT_3m (Aminotransferasa de aspartato del tercer mes). La variable GOT_3m indica el nivel de aminotransferasa de aspartato en el suero de la muestra sanguínea tomada en el tercer mes posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GOT_1y (Aminotransferasa de aspartato del primer año). La variable GOT_1° indica el nivel de aminotransferasa de aspartato en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer año posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GOT_DONAN (Aminotransferasa de aspartato del donante). La variable GOT_DONAN indica el nivel de aminotransferasa de aspartato en el suero de la última muestra sanguínea tomada en el donante antes del trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GPT_1° (Aminotransferasa de alanina del primer día). La variable GPT_1° indica el nivel de aminotransferasa de alanina en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GPT_3° (Aminotransferasa de alanina del tercer día). La variable GPT_3° indica el nivel de aminotransferasa de alanina en el suero de la muestra sanguínea tomada en el tercer día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GPT_7° (Aminotransferasa de alanina del séptimo día). La variable GPT_7° indica el nivel aminotransferasa de alanina en el suero de la muestra sanguínea tomada en el séptimo día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GPT_15° (Aminotransferasa de alanina del día 15°). La variable GPT_1° indica el nivel de aminotransferasa de alanina en el suero de la muestra sanguínea tomada en el decimoquinto día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GPT_1m (Aminotransferasa de alanina del día 30°). La variable GPT_1m indica el nivel de aminotransferasa de alanina en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer mes posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GPT_3m (Aminotransferasa de alanina del tercer mes). La variable GPT_3m indica el nivel de aminotransferasa de alanina en el suero de la muestra sanguínea tomada en el tercer mes posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GPT_1y (Aminotransferasa de alanina del primer año). La variable GPT_1y indica el nivel de aminotransferasa de alanina en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer año posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GPT_DONAN (Aminotransferasa de alanina del donante). La variable GPT_DONAN indica el nivel aminotransferasa de alanina en el suero de la última muestra sanguínea tomada en el donante antes del trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en U/L.

- GRUPDIAG (Grupo diagnóstico del receptor). La variable GRUPDIAG indica el grupo diagnóstico general al que pertenece el receptor. Se codifica como 0= no cirróticos, 1= cirrosis postnecróticas, 2= cirrosis colostásicas, 3= metabólicas, 4= vasculares y 5= retrasplantes.

- GRUPO.RH (Grupo rH y ABO del receptor). La variable GRUPO.RH indica a qué grupo sanguíneo rH y ABO pertenece el receptor del trasplante. Se codifica como 1= O negativo, 2= O positivo, 3= A negativo, 4= A positivo, 5= B negativo, 6= B positivo, 7= AB negativo y 8= AB positivo.

- HAEMONET (Volumen de sangre recogido por el salvacélulas). La variable HAEMONET indica el volumen de sangre recogido por el salvacélulas como medición del sangrado durante la cirugía. El valor obtenido se cuantifica en mililitros. En caso de no realizarse la transfusión de dicha sangre por su escasa cuantía, por no ser necesaria o bien por problemas en el salvacélulas, el valor anotado ha sido cero.

- HCC (Hepatocarcinoma celular en el receptor). La variable HCC indica la presencia de nódulos de hepatocarcinoma celular en la anatomía patológica del hígado del receptor una vez realizado el trasplante. Se codifica como 0= no y 1= sí.

- HEMORRA1 (Hemorragia en cavidad abdominal). La variable HEMORRA1 indica la existencia de una hemorragia en el interior de la cavidad abdominal. Se codifica como 0= no, 1= sí (no operada), 2= sí (operada) y 3= sí (packing).

- HEMORRA2 (Origen de la hemorragia intraabdominal). La variable HEMORRA2 indica el origen del sangrado en la cavidad abdominal. Se codifica como 0= no procede (sin sangrado o no intervenido), 1= origen desconocido y 2= punto sangrante localizado.

- HISTOR_A (Número de historia clínica y nombre receptor). La variable HISTOR_A indica el número de la historia clínica, y el nombre y apellidos del receptor. Se codifica con el número de historia clínica acompañado por tres letras, que corresponden a las primeras letras del nombre y dos apellidos.

- LITROS (Cantidad de litros de solución de preservación). La variable LITROS indica la cantidad total de solución de preservación empleados en la perfusión y conservación del hígado del donante. El valor total se cuantifica en litros.

- NA_DON (Nivel de sodio en el donante). La variable NA_DON indica el nivel de sodio en el suero de la muestra sanguínea tomada en el donante antes de la extracción de órganos. El valor obtenido se cuantifica en mEq/L.

- N°HIPOTE (Hipotensiones en el mantenimiento del donante). La variable N°HIPOTE indica el número de cuadros de hipotensión observadas en el período de mantenimiento del donante cadáver antes de la extracción de órganos.

- N°ORDEN (Número de orden). La variable N°ORDEN indica el número de trasplante realizado en la Unidad de Hepatobiliopancreática y de Trasplante desde que comenzó el programa de trasplante hepático.

- OTRA_BIL (Otras complicaciones biliares). La variable OTRA_BIL indica la existencia de complicaciones biliares excepto las estenosis y fístulas que ya se contabilizan en otras variables. Se codifican como 0= no, 1= necrosis de la vía biliar, 2= bilioma, 3= coledocolitiasis, 4= extracción accidental del tubo de Kehr, 5= hemobilia, 6= estenosis papilar, 7= bilioma intrahepático, 8= malposición del tubo de Kehr.

- OTRA1 (Otras complicaciones). La variable OTRA1 indica la existencia de otras complicaciones no codificadas en otros apartados, bien sean vasculares, biliares o de otro tipo. Se codifican como 0= no, y 1= sí.

- OTRA2 (Especificación de la complicación). La variable OTRA2 especifica el tipo de complicación no codificada, y aparece cuando la variable OTRA1 está codificada como 1.

- PÉRDIDA (Pérdida del injerto). La variable PÉRDIDA indica si el injerto hepático ha tenido que ser retirado por alguna causa o bien no ha habido un seguimiento del paciente y no hay datos actualizados. Se codifica como 0= no seguimiento paciente, 1= sí pérdida y 2= no pérdida.

- PLASMA (Unidades de plasma). La variable PLASMA indica el número de unidades de plasma empleadas durante la cirugía del trasplante. El valor se cuantifica en unidades de pools de plasma.

- PORTA_Q (Estado de la vena porta). La variable PORTA_Q indica el estado en que se observa la vena porta durante la cirugía del trasplante. Se codifica como 1= normal, 2= trombosis parcial, 3= trombosis total y 4= hipoplasia portal.

- PRESERV (Tipo de líquido de preservación). La variable PRESERV indica el tipo de líquido empleado para la perfusión y mantenimiento del órgano donado. Se codifica como 1= Wisconsin[®], y 2= Celsior[®].

- PROTOT_1° (Proteínas totales del primer día). La variable PROTOT_1° indica el nivel de proteínas totales en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en mg.

- PROTOT_3° (Proteínas totales del tercer día). La variable PROTOT_3° indica el nivel de proteínas totales en el suero de la muestra sanguínea tomada en el tercer día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en mg.

- PROTOT_7° (Proteínas totales del séptimo día). La variable PROTOT_7° indica el nivel de proteínas totales en el suero de la muestra sanguínea tomada en el séptimo día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en mg.

- PROTOT_15° (Proteínas totales del día 15°). La variable PROTOT_15° indica el nivel de proteínas totales en el suero de la muestra sanguínea tomada en el decimoquinto día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en mg.

- PROTOT_1m (Proteínas totales del día 30°). La variable PROTOT_1m indica el nivel de proteínas totales en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer mes posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en mg.

- PROTOT_3m (Proteínas totales del tercer mes). La variable PROTOT_3m indica el nivel de proteínas totales en el suero de la muestra sanguínea tomada en el tercer mes posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en mg.

- PROTOT_1y (Proteínas totales del primer año). La variable PROTOT_1y indica el nivel de proteínas totales en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer año posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en mg.

- QUICK_1° (Índice de Quick del primer día). La variable QUICK_1° indica el valor porcentual del índice de Quick del tiempo de protrombina en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en un porcentaje.

- QUICK_3° (Índice de Quick del tercer día). La variable QUICK_3° indica el valor porcentual del índice de Quick del tiempo de protrombina en el suero de la muestra sanguínea tomada en el tercer día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en un porcentaje.

- QUICK_7° (Índice de Quick del séptimo día). La variable QUICK_7° indica el valor porcentual del índice de Quick del tiempo de protrombina en el suero de la muestra sanguínea tomada en el séptimo día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en un porcentaje.

- QUICK_15° (Índice de Quick del día 15°). La variable QUICK_15° indica el valor porcentual del índice de Quick del tiempo de protrombina en el suero de la muestra sanguínea tomada en el decimoquinto día posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en un porcentaje.

- QUICK_1m (Índice de Quick del día 30°). La variable QUICK_1m indica el valor porcentual del índice de Quick del tiempo de protrombina en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer mes posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en un porcentaje.

- QUICK_3m (Índice de Quick del tercer mes). La variable QUICK_3m indica el valor porcentual del índice de Quick del tiempo de protrombina en el suero de la muestra sanguínea tomada en el tercer mes posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en un porcentaje.

- QUICK_1y (Índice de Quick del primer año). La variable QUICK_1y indica el valor porcentual del índice de Quick del tiempo de protrombina en el suero de la muestra sanguínea tomada en el primer año posterior al trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en un porcentaje.

- QUICKDONAN (Índice de Quick del donante). La variable QUICKDONAN indica el valor porcentual del índice de Quick del tiempo de protrombina en el suero de la última muestra sanguínea tomada antes de la realización del trasplante hepático. El valor obtenido se cuantifica en un porcentaje.

- R_FPI (Evolución del fallo primario del injerto). La variable R_FPI indica la evolución final tras el diagnóstico de fallo primario del injerto hepático. Se codifica como 0= no procede (sin fallo primario del injerto), 1= retrasplante, 2= éxito y 3= resuelto.

- REANIMAC (Estancia en el servicio de Reanimación). La variable REANIMAC indica la duración de la estancia del paciente en el servicio de Reanimación. Se cuantifica en días.

- REV_PREC (Reintervención precoz tras el trasplante). La variable REV_PREC indica si ha habido una reintervención quirúrgica precoz tras el trasplante. Se codifica como 0= no, 1= hemoperitoneo, 2= torsión de vena suprahepáticas, 3= revascularización, 4= retrasplante, 5= hemotórax arteria subclavia tras retirada catéter Swann-Ganz, 6= laparotomía exploradora, 7= evisceración, 8= hemorragia digestiva alta, 9= hernia, 10= hepatectomía total, 11= drenaje abandonado y 12= retirada del packing.

- S_REPERF (Síndrome de reperfusión). La variable S_REPERF indica la aparición en el período preoperatorio de un síndrome de reperfusión inmediata tras el desclampaje una vez realizadas las anastomosis vasculares. Se codifica como 0= no y 1= sí.

- SANGRE (Consumo de sangre). La variable SANGRE indica la cantidad de bolsas de concentrados hemáticos de han utilizado durante la cirugía del trasplante. Se cuantifica en número de bolsas.

- SEXO (Sexo del receptor). La variable SEXO indica el sexo del receptor del órgano. Se codifica como 1= varón y 2= mujer.

- SEXODO (Sexo del donante). La variable SEXODO indica el sexo del donante. Se codifica como 1= varón y 2= mujer.

- SHUNT (Shunt venoso). La variable SHUNT indica la existencia previa al trasplante de un shunt veno-venoso en el receptor. Se codifica como 0= no, 1= TIPS, 2= shunt porto-cava, 3= desconexión y 4= TIPS + porto-cava.

- TIC (Tiempo de isquemia caliente). La variable TIC indica el tiempo de isquemia caliente que abarca desde la retirada del baño en frío del injerto con el líquido de conservación y el desclampaje arterial y portal del órgano. Se cuantifica en minutos.

- TIF (Tiempo de isquemia fría). La variable TIF indica el tiempo de isquemia fría que abarca desde la perfusión con solución de preservación hasta la retirada del injerto del baño en frío con el líquido de conservación

- UCI_DON (Estancia en UCI del donante). La variable UCI_DON indica los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos durante el mantenimiento clínico del donante. El valor se cuantifica en días.

IV.11.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.

IV.11.2.1. Estadística descriptiva: Variables cuantitativas. Efectuamos un análisis descriptivo de las características iniciales de los grupos en función del líquido de preservación utilizado, bien UW o bien Celsior. Para las variables de distribución normal o gaussiana, calculamos la media como punto central de la distribución. En las variables no simétricas, los estadísticos descritos fueron la mediana, intervalos de confianza, el máximo y el mínimo. La distribución se ha representado gráficamente mediante diagramas de cajas. Dado que la mayoría de las variables no cumplían criterios de normalidad, se han comparado mediante la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

IV.11.2.2. Estadística descriptiva: Variables cualitativas. Para las variables cualitativas realizamos tablas de distribución de la frecuencia de cada variable en cada uno de los 2 grupos, con su frecuencia y porcentaje. Se ha comparado la homogeneidad de la distribución mediante una prueba Chi-cuadrado.

IV.11.2.3. Estadística comparativa. Para contrastar la evolución de los diferentes parámetros de función hepática se ha efectuado un análisis de la varianza para medidas repetidas, contrastando si había cambio en la evolución del parámetro, y si ésta era diferente en función del líquido de preservación utilizado.

IV.11.2.4. Análisis de la supervivencia del paciente y del injerto. Se efectuó un análisis de supervivencia ajustando las curvas de Kaplan-Meier a las semanas desde el trasplante hasta la muerte del receptor del trasplante o la pérdida del injerto, y se compararon en función del líquido de preservación utilizando el log rank test, con un nivel de significación de 0,05.

V. RESULTADOS.

V.1. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE GLOBAL.

Desde el 10 de marzo de 2003, momento en que se inició la recogida de datos, hasta el 30 de mayo de 2005, fecha de cierre del período de inclusión de pacientes en el estudio, se realizaron un total de 232 trasplantes hepáticos ortotópicos en la Unidad Hepatobiliopancreática y de Trasplantes del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

Se desestimaron para el presente estudio un total de 36 trasplantes hepáticos por no cumplir los criterios de inclusión enumerados en el apartado de Material y Método IV.2, de ellos 14 trasplantes por corresponder a retrasplantes, 10 trasplantes por ser pediátricos, 9 trasplantes por proceder el injerto hepático de otras unidades de trasplante y 3 trasplantes por tratarse de trasplantes combinados (hígado más otro órgano).

Un total de 196 pacientes forman parte del estudio comparativo de líquidos de preservación, de los cuales 104 pacientes fueron trasplantados con hígados preservados con solución de Wisconsin, y 92 pacientes lo fueron con solución de Celsior.

V.2. DESCRIPCIÓN Y COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LOS DONANTES CADÁVER EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO.

V.2.1. EDAD Y SEXO.

La edad media de los 196 donantes cadáver es de 52 años (límites 14 y 82 años). La edad media de los hígados preservados con solución de Wisconsin es de 51 años (límites 14 y 82 años). La edad media de los hígados preservados con Celsior es de 54 años (límites 15 y 82 años). Estos resultados aparecen detallados en la figura 1 y en la tabla V.

De los donantes preservados con Wisconsin, 53 (51%) son varones y 51 (49%) son mujeres. En los donantes del grupo de Celsior, 57 son varones (62%) y 35 (38%) son mujeres, como queda reflejado en la tabla VI.

Figura 1. Representación gráfica de la edad de los donantes.

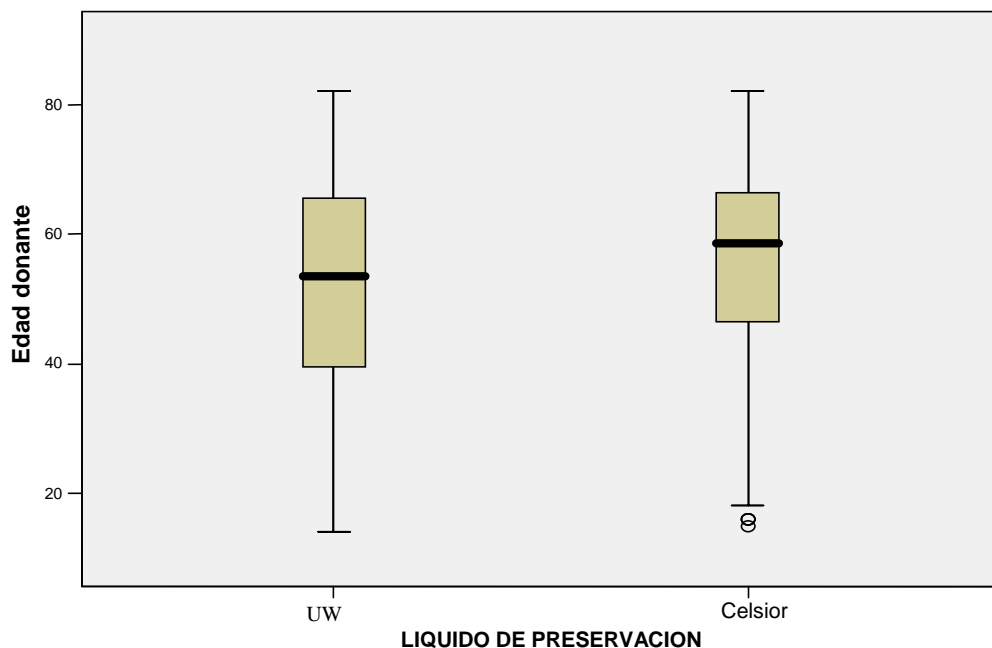


Tabla V. Edad de los donantes.

EDAD DONANTES	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Wisconsin	51,44	53,50	17,884	14	82	n.s.
Celsior	54,30	58,50	17,448	15	82	

n.s.= no significativa

Tabla VI. Sexo de los donantes.

SEXO DONANTES	LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN				p
	Wisconsin		Celsior		
	Recuento	%	Recuento	%	
Varón	53	51,0%	57	62,0%	n.s.
Mujer	51	49,0%	35	38,0%	

n.s.= no significativa

No existen diferencias significativas en la edad ($p=0,225$) y en el sexo ($p=0,122$) de los donantes entre los dos grupos establecido en función del líquido de preservación utilizado.

V.2.2. DETERMINACIONES ANALÍTICAS EN SUERO EN LOS DONANTES.

V.2.2.1. Aminotransferasa de aspartato. El valor medio de la aminotransferasa de aspartato sérica en los donantes fue de 43 U/L en el grupo de Wisconsin con una mediana de 29 U/L, y unos límites mínimo de 11 U/L y máximo 400 U/L. La media de los valores en el grupo de Celsior fue de 38 U/L, con una mediana de 27 U/L y unos límites entre 9 U/L y 261 U/L.

Estos resultados aparecen en la figura 2 y en la tabla VII.

Figura 2. Representación gráfica de la AST de los donantes en función del líquido preservación.

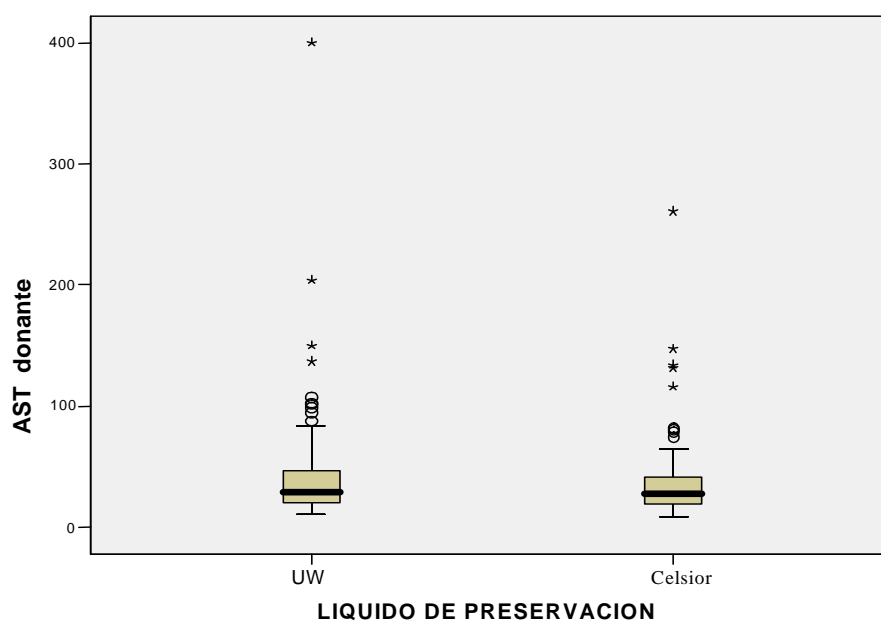


Tabla VII. Valores de AST de los donantes.

AST DONANTES	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Wisconsin	43,07	29,00	47,347	11	400	n.s.
Celsior	38,02	27,50	35,198	9	261	

n.s.= no significativa

No existen diferencias significativas ($p= 0,497$) de los valores medios de AST entre los dos grupos de donantes en función del líquido de preservación.

V.2.2.2. Aminotransferasa de alanina. El valor medio de la aminotransferasa de alanina sérica en los donantes fue de 43 U/L en el grupo de Wisconsin, con una mediana de 26 U/L, y unos límites entre 5 U/Ly 414 U/L. La media de los valores en el grupo de Celsior fue de 40 U/L, con una mediana de 24 U/L, y un límite mínimo de 8 U/L y máximo de 304 U/L.

Los datos expuestos anteriormente se reflejan gráficamente en la figura 3 y en la tabla VIII.

Figura 3. Representación de los valores de ALT en los donantes en función del líquido de preservación.

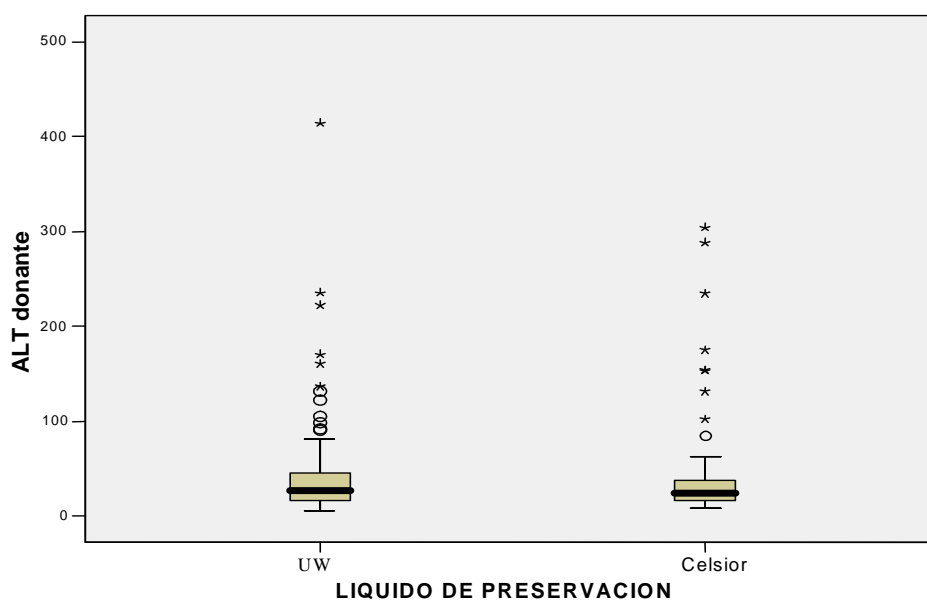


Tabla VIII. Valores de ALT de los donantes.

ALT DONANTES	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Wisconsin	43,29	26,00	55,436	5	414	n.s.
Celsior	40,40	24,00	53,391	8	304	

n.s.= no significativa

No existen diferencias significativas ($p=0,441$) de los valores medios de ALT entre los dos grupos de donantes en función del líquido de preservación.

V.2.2.3. Bilirrubina total en suero del donante. El valor medio de bilirrubina total en los donantes fue de 0,7 mg/dL en el grupo de Wisconsin, con una mediana de 0,7 mg/dL, y con unos límites mínimo de 0,1 mg/dL y máximo de 5,4 mg/dL. La media de los valores en el grupo de Celsior fue también de 0,7 mg/dL, con una mediana de 0,6 mg/dL, y unos límites entre 0,1 mg/dL y 3,5 mg/dL.

Los datos de bilirrubina total están detallados en la figura 4 y en la tabla IX,

Figura 4. Representación de los valores de bilirrubina total de los donantes en función del líquido de preservación.

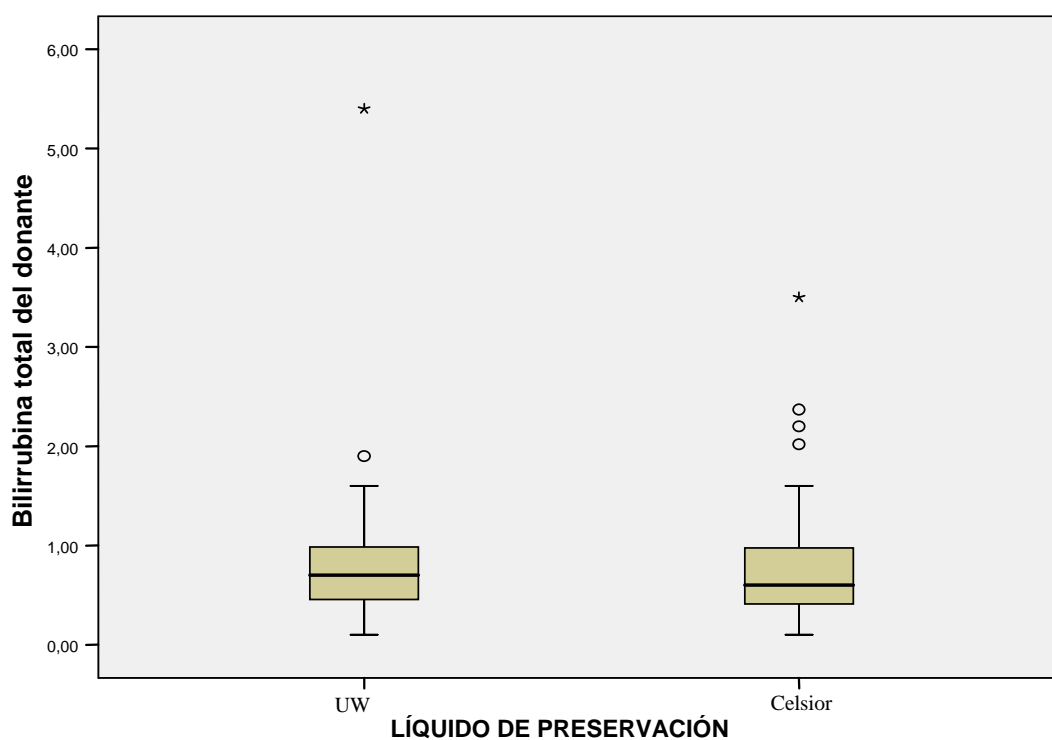


Tabla IX. Valores de bilirrubina total de los donantes.

BILIRRUBINA DONANTES	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Wisconsin	,7667	,7000	,58667	,10	5,40	n.s.
Celsior	,7796	,6000	,51619	,10	3,50	

n.s.= no significativa

No existen diferencias significativas ($p = 0,964$) de los valores medios de bilirrubina total entre los dos grupos de donantes en función del líquido de preservación.

V.2.2.4. Índice de Quick. El valor medio del Índice de Quick del tiempo de protrombina fue del 72% en el grupo de Wisconsin, con una mediana del 74%, y un límite mínimo de 14% y máximo de 100%. La media de los valores en el grupo de Celsior es de 71%, con una mediana de 73% y unos límites entre 20% y 112%.

Las cifras mencionadas anteriormente pueden observarse en la figura 5 y en la tabla X.

No existen diferencias significativas ($p=0,764$) de los valores medios del índice de Quick entre los dos grupos de donantes en función del líquido de preservación.

Figura 5. Representación de los valores del Índice de Quick de los donantes en función del líquido de preservación.

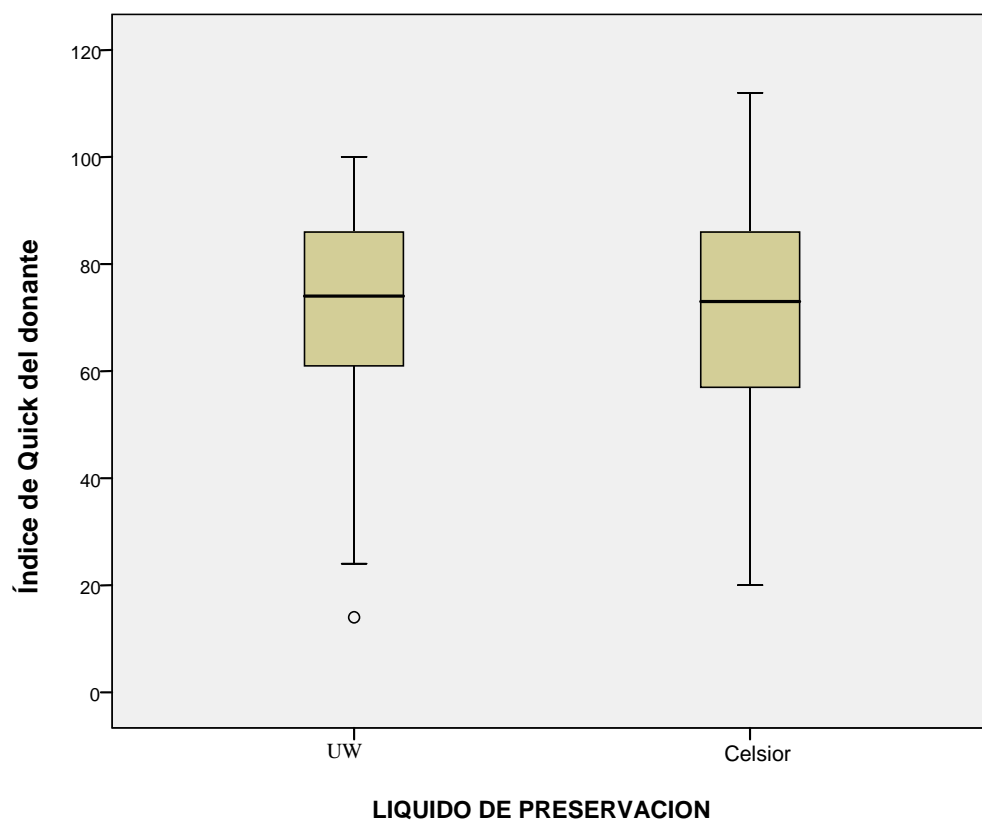


Tabla X. Valores del Índice de Quick de los donantes.

ÍNDICE QUICK DONANTE	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	p
Wisconsin	72,48	74,00	17,957	14	100	n.s.
Celsior	71,25	73,00	20,208	20	112	

n.s.= no significativa

No existen diferencias significativas ($p=0,764$) de los valores medios del índice de Quick entre los dos grupos de donantes en función del líquido de preservación utilizado.

V.2.2.5. Niveles plasmáticos de sodio en el donante. Los niveles medios de sodio en el grupo de Wisconsin fueron de 148,80 mEq/L, con una mediana de 148 mEq/L y un límite mínimo de 126 mEq/L y máximo de 182 mEq/L. En el grupo de Celsior, los niveles medios de sodio observados fueron de 147,42 mEq/L, con una mediana de 146 mEq/L, y un límite mínimo de 124 mEq/L y máximo de 169 mEq/L.

Estos resultados aparecen reflejados en la figura 6 y en la tabla XI.

Figura 6. Representación de los valores de sodio sérico de los donantes en función del líquido de preservación.

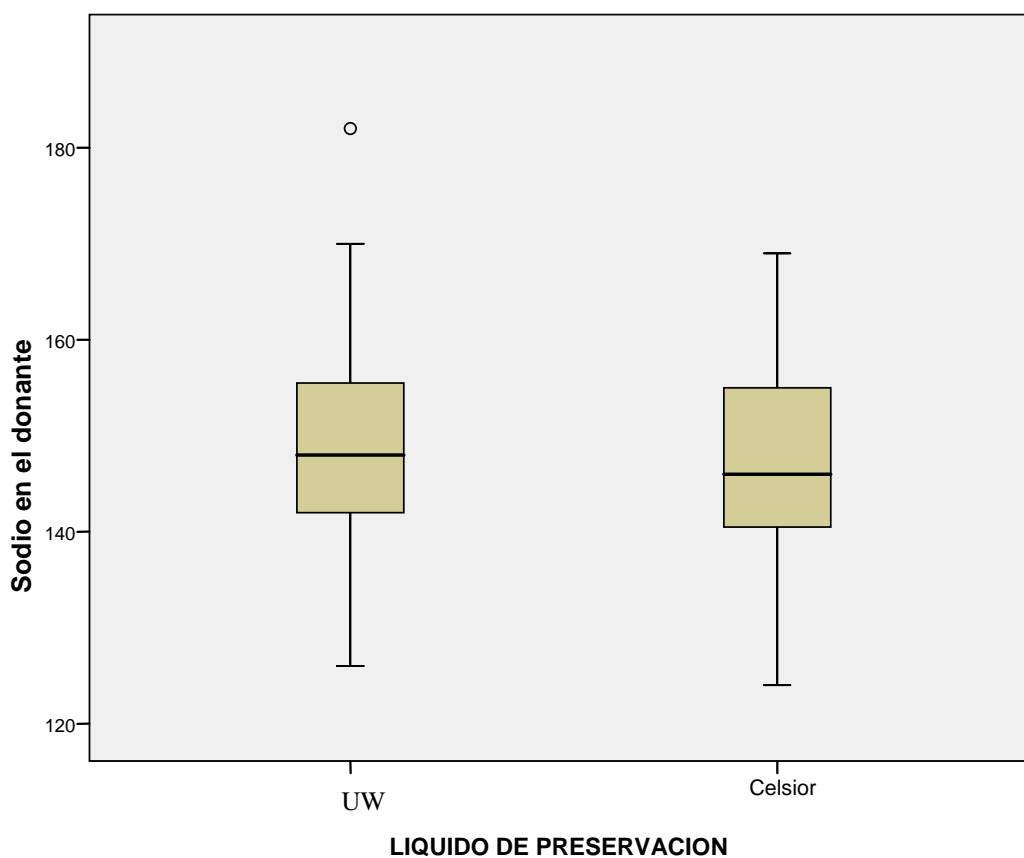


Tabla XI. Niveles plasmáticos de sodio en el donante.

		Media	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mediana	Desv. típica	Mínimo	Máximo	p
			Límite superior	Límite inferior					
NIVELES DE SODIO EN EL DONANTE	Wisconsin	148,80	146,84	150,75	148,0	10,059	126	182	n.s.
	Celsior	147,42	145,43	149,42	146,0	9,617	124	169	

n.s.= no significativa

No existen diferencias significativas ($p=0,38$) en los niveles plasmáticos medios de sodio de los donantes entre los dos grupos en función del líquido de preservación empleado.

V.2.3. CAUSAS DE MUERTE EN LOS DONANTES.

Las causas de muerte en los donantes del grupo de Wisconsin han sido principalmente los accidentes cerebro-vasculares (ACV) en 70 casos (67,3%) y los traumatismos cráneo-encefálicos (TCE) por accidente de tráfico en 21 casos (20,2%). Les siguen en frecuencia los TCE por otras causas en 8 casos (7,7%), la anoxia cerebral en 3 casos (2,9%) y meningitis en 2 casos (1,9%).

En el grupo de Celsior, la causa principal de muerte en los donantes han sido los ACV en 68 casos (73,9%), seguidos por los TCE por accidente de tráfico en 15 casos (16,3%), los TCE por otras causas en 4 casos (4,3%), la anoxia cerebral en 3 casos (3,3%), los tumores cerebrales en 1 caso (1,1%) y una intoxicación por metanol en 1 caso (1,1%).

Los datos de las causas de muerte aparecen detallados en la tabla XII.

Tabla XII. Causas de muerte en los donantes.

		LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN				
		Wisconsin		Celsior		p
		Recuento	%	Recuento	%	
CAUSAS DE MUERTE EN LOS DONANTES	ACV	70	67,3%	68	73,9%	n.s.
	TCE tráfico	21	20,2%	15	16,3%	n.s.
	TCE otros	8	7,7%	4	4,3%	n.s.
	Anoxia	3	2,9%	3	3,3%	n.s.
	Meningitis	2	1,9%	0	,0%	n.s.
	Tumor cerebral	0	,0%	1	1,1%	n.s.
	Intoxicación por metanol	0	,0%	1	1,1%	n.s.

n.s.= no significativa

No existen diferencias significativas ($p=0,464$) en las causas de muerte entre los dos grupos de los donantes en función del líquido de preservación utilizado.

V.2.4. EPISODIOS DE HIPOTENSIÓN EN LOS DONANTES.

El número de hipotensiones observadas durante el mantenimiento de los donantes han sido en el grupo de Wisconsin las siguientes: ningún episodio de hipotensión en 60 donantes (57,7%), un episodio en 42 donantes (40,4%), y dos episodios en 2 donantes (1,9%).

Entre los donantes de los hígados preservados con Celsior, no se observó ningún episodio de hipotensión en 65 casos (70,7%), un episodio en 24 casos (26,1%), dos episodios en 1 donante (1,1%) y tres episodios en 2 donantes (2,2%).

En ambos grupos, la mayor parte de los donantes no sufrieron ningún episodio de hipotensión. El mayor número de donantes con episodios de hipotensión se dio en el grupo de Wisconsin (42 frente a 24), y el mayor número de hipotensiones (hasta 3 episodios) se observaron en el grupo de Celsior (n=2).

En la tabla XIII pueden consultarse los resultados obtenidos de forma más específica.

Tabla XIII. Episodios de hipotensión durante el mantenimiento de los donantes.

		LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN				p
		Wisconsin		Celsior		
		Recuento	%	Recuento	%	
NÚMERO DE HIPOTENSIONES EN LOS DONANTES	0	60	57,7%	65	70,7%	n.s.
	1	42	40,4%	24	26,1%	
	2	2	1,9%	1	1,1%	
	3	0	,0%	2	2,2%	

n.s.= no significativa

No existen diferencias significativas ($p=0,081$) en el número de hipotensiones sufridas por los donantes de los dos grupos en función del líquido de preservación empleado.

V.2.5. UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS VASOPRESORES.

El empleo de sustancias con efecto vasopresor durante el mantenimiento clínico de los donantes se dió en el grupo de Wisconsin en 58 casos (55,7%), y no se utilizaron en 46 casos (44,3%).

En el mantenimiento de los donantes en los que se utilizó la solución de Celsior se registró el empleo de vasopresores en 53 casos (57,6%) y en el resto no fueron usados, en 39 casos (42,4%).

En la tabla XIV aparecen reflejados los resultados descritos anteriormente.

Tabla XIVa. Utilización de fármacos vasopresores en los donantes.

VASOPRESORES	LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN				p
	Wisconsin		Celsior		
	Recuento	%	Recuento	%	
NO	46	44,3%	39	42,4%	n.s.
SI	58	55,7%	53	57,6%	

n.s.= no significativa

No existen diferencias significativas ($p=0,79$) en la utilización de fármacos vasopresores para el mantenimiento clínico de los donantes entre los dos grupos en función del líquido de preservación utilizado.

V.2.6. GRADO DE ESTEATOSIS EN LOS INJERTOS HEPÁTICOS.

El criterio utilizado inicialmente para la valoración de la esteatosis de los hígados donantes consistió en el juicio del cirujano extractor, quien valoró principalmente el aspecto macroscópico del injerto. Se consideró la apariencia, coloración y consistencia a la palpación y presión del hígado. En caso de duda, siempre se solicitó una biopsia extemporánea antes de decidir la validez del órgano. Se clasificaron los todos los órganos donantes en no esteatósicos o con esteatosis leve (<30%), esteatosis moderada (30-60%) y esteatosis severa (>60%).

Cuando los injertos presentaron una esteatosis macrovesicular >30%, máxime si se asociaban a otros factores de riesgo de mala función, fueron desechados para la realización del trasplante, debido al riesgo aumentado de presentar una disfunción primaria del injerto.

En nuestro trabajo, los hígados donantes utilizados para trasplante tenían en ambos grupos un porcentaje menor del 30% de parénquima afectado por esteatosis en una amplia mayoría de órganos. Sólo se utilizó en el grupo de Wisconsin 1 hígado (0,96%) con esteatosis moderada, y en el grupo de Celsior 2 hígados (2,17%) con un grado moderado de esteatosis. En ambos grupos de estudio no se evidenciaron diferencias significativas en cuanto al grado de esteatosis. En la tabla XIVb se muestra el grado de esteatosis observado en los hígados donantes de cada grupo de estudio.

Tabla XIVb. Grado de esteatosis en los injertos hepáticos de los donantes.

GRADO ESTEATOSIS	LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN				p
	Wisconsin		Celsior		
	Recuento	%	Recuento	%	
Ninguno o leve (<30%)	103	99,03	90	97,83	n.s.
Moderado (30-60%)	1	0,96	2	2,17	
Severo (>60%)	0	0	0	0	
TOTAL	104	100	92	100	

n.s.= no significativa

V.3. DESCRIPCIÓN Y COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LOS RECEPTORES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO.

V.3.1. GRUPO SANGUÍNEO ABO DE LOS RECEPTORES.

El grupo sanguíneo al cual pertenecían los receptores de hígados preservados con solución de Wisconsin son los siguientes: 0 negativo = 10 casos (9,6%), 0 positivo = 33 casos (31,7%), A negativo = 2 casos (1,9%), A positivo = 44 casos (42,3%), B negativo = 4 casos (3,8%), B positivo = 8 casos (7,7%), y AB positivo = 3 casos (2,9%).

En el grupo de Celsior: 0 negativo = 7 casos (7,6%), 0 positivo = 36 casos (39,1%), A negativo = 4 casos (4,3%), A positivo = 33 casos (35,9%), B negativo = 4 casos (4,3%), B positivo = 6 casos (6,5%), y AB positivo = 2 casos (2,2%). De forma más detallada estos resultados están reflejados en la tabla XV.

Tabla XV. Grupo sanguíneo de los receptores.

		LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN				
		Wisconsin		Celsior		p
		Recuento	%	Recuento	%	
GRUPO ABO DEL RECEPTOR	0-	10	9,6%	7	7,6%	n.s.
	0+	33	31,7%	36	39,1%	n.s.
	A -	2	1,9%	4	4,3%	n.s.
	A+	44	42,3%	33	35,9%	n.s.
	B -	4	3,8%	4	4,3%	n.s.
	B+	8	7,7%	6	6,5%	n.s.
	AB +	3	2,9%	2	2,2%	n.s.
	AB -	0	0%	0	0%	n.s.

n.s.= no significativa

No existen diferencias significativas ($p=0,850$) en la distribución de los grupos sanguíneos ABO de los receptores entre los dos grupos en función del líquido de preservación utilizado.

V.3.2. SEXO Y EDAD DE LOS RECEPTORES.

De los 196 pacientes receptores de trasplante del estudio, 151 (77,3%) son varones y 45 (22,7%) son mujeres, como puede consultarse en la tabla XVI.

Tabla XVI. Sexo de los receptores.

		LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN				P
		Wisconsin		Celsior		
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	
SEXO	Varón	76	73,1%	75	81,5%	n.s.
	Mujer	28	26,9%	17	18,5%	n.s.

n.s.= no significativa

La edad media de los receptores ha sido de 53 años en ambos grupos, con unos límites de 19 y 67 años en el grupo de Wisconsin, y en el grupo de Celsior un límite inferior de 37 años y superior de 66 años. Estos resultados se muestran en la tabla XVII.

Tabla XVII. Edad de los receptores en el trasplante.

EDAD (en el episodio)	Media	Mediana	Desv. típica	Mínimo	Máximo	P
Wisconsin	52,95	59,00	12,915	19	67	n.s.
Celsior	53,14	54,00	8,960	37	66	

n.s.= no significativa

No existen diferencias significativas en la edad ($p=0,85$) y en el sexo ($p=0,161$) de los receptores entre los dos grupos en función del líquido de preservación empleado.

V.3.3. GRUPOS DIAGNÓSTICOS AL QUE PERTENECEN LOS RECEPTORES.

El grupo diagnóstico más frecuente en los receptores en el grupo de Wisconsin ha sido las cirrosis postnecróticas con 95 casos (91,3%), las cirrosis colostásicas con 5 casos (4,8%), sin diagnóstico de cirrosis hepática 3 casos (2,9%) y las cirrosis vasculares 1 caso (1%).

Respecto a la presencia de infección vírica en el diagnóstico de los receptores, en el grupo de Wisconsin presentaron infección vírica 61 casos (58,7%) y no existía infección en 43 casos (41,3%). El virus de la hepatitis B (VHB) estaba presente en 9 casos (8,7%) y no lo estaba en 95 casos (91,3%). El virus de la hepatitis C (VHC) no se diagnosticó en 51 casos (49%) y sí estaba presente en 53 casos (51%). Tenían un diagnóstico de cirrosis alcohólica 40 casos (38,5%) y en 64 casos (61,5%) los receptores no tenían relación con historia de etilismo. En cuanto a patología tumoral, no se evidenció tumor hepático en 67 casos (64,4%), con carcinoma hepatocelular (HCC) 33 casos (31,7%), tumores metastáticos 2 casos (1,9%), falsos positivos 1 caso (1%), y carcinoma hepatocelular asociado a colangiocarcinoma 1 caso (1%).

En el grupo de Celsior, las cirrosis postnecróticas representaron un total de 83 casos (90,2%), las cirrosis colostásicas 4 casos (4,3%), sin diagnóstico de cirrosis hepática fueron 3 casos (3,3%), y las cirrosis metabólicas 2 casos (2,2%). En este mismo grupo, los receptores presentaron infección vírica 60 casos (65,2%) y no existía infección en 32 casos (34,8%). El virus de la hepatitis B (VHB) estaba presente en 4 casos (4,3%) y no lo estaba en 85 casos (92,4%), con aparición de sobreinfección por virus delta en 3 casos (3,3%). El virus de la hepatitis C (VHC)

no se diagnosticó en 38 casos (41,3%) y sí estaba presente en 54 casos (58,7%). Tenían un diagnóstico de cirrosis alcohólica 40 casos (43,5%) y un total de 52 casos (56,5%) los receptores sin relación con historia de etilismo. En cuanto a patología tumoral, no se evidenció tumor hepático en 49 casos (53,3%), con carcinoma hepatocelular 37 casos (40,2%), tumores metastáticos 3 casos (3,3%), y falsos positivos 3 casos (3,3%). Todos estos resultados aparecen detallados en la tabla XVIII.

Tabla XVIII. Grupos diagnósticos de los receptores.

		LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN				P
		Wisconsin		Celsior		
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	
GRUPOS DIAGNÓSTICOS	No CH	3	2,9%	3	3,3%	n.s.
	CH postnecróticas	95	91,3%	83	90,2%	
	CH colostásicas	5	4,8%	4	4,3%	
	CH metabólicas	0	,0%	2	2,2%	
	CH vasculares	1	1,0%	0	,0%	
VIRUS SI/NO	NO	43	41,3%	32	34,8%	n.s.
	SÍ	61	58,7%	60	65,2%	
VIRUS B	NO	95	91,3%	85	92,4%	n.s.
	SÍ	9	8,7%	4	4,3%	
	+ delta	0	,0%	3	3,3%	
VIRUS C	NO	51	49,0%	38	41,3%	n.s.
	SÍ	53	51,0%	54	58,7%	
ALCOHOL	NO	64	61,5%	52	56,5%	n.s.
	SÍ	40	38,5%	40	43,5%	
TUMORAL SÍ-NO	No tumoral	67	64,4%	49	53,3%	n.s.
	HCC	33	31,7%	37	40,2%	
	Metástasis	2	1,9%	3	3,3%	
	Falso +	1	1,0%	3	3,3%	
	HCC+Colangiocarc	1	1,0%	0	,0%	
CARCINOMA HEPATOCELULAR	NO	70	67,3%	55	59,8%	n.s.
	SÍ	34	32,7%	37	40,2%	

n.s.= no significativa

No existen diferencias significativas ($p=0,525$) en los grupos de diagnóstico de los receptores entre los dos grupos en función del líquido de preservación utilizado.

No existen diferencias significativas ($p=0,345$) en cuanto a la presencia de infección vírica en los receptores entre los dos grupos en función del líquido de preservación empleado.

No existen diferencias significativas ($p=0,092$) en cuanto a la presencia o no de infección por VHB y de sobreinfección por virus delta en los receptores entre los dos grupos en función del líquido de preservación usado.

No existen diferencias significativas ($p=0,278$) en cuanto a la presencia o ausencia de infección por el virus VHC en los receptores entre los dos grupos en función del líquido de preservación utilizado.

No existen diferencias significativas ($p=0,476$) en los receptores de los dos grupos en función del líquido de preservación empleado en cuanto a la etiología etílica.

No existen diferencias significativas ($p=0,342$) en cuanto a la presencia de patología tumoral en los receptores entre los dos grupos en función del líquido de preservación usado.

No existen diferencias significativas ($p=0,274$) en cuanto a la presencia de HCC en los receptores entre los dos grupos en función del líquido de preservación utilizado.

V.3.4. ESTADIO CHILD-PUGH DE LOS RECEPTORES.

En el grupo de Wisconsin, el estadio al cual pertenecían los receptores eran el estadio A con 14 pacientes (13,5%), estadio B con 33 pacientes (31,7%), estadio C con 54 pacientes (51,9%), y no procedía la estadificación al no tratarse de cirrosis hepáticas en 3 pacientes (2,9%).

En el grupo de Celsior, estadio A con 12 pacientes (13%), estadio B con 32 pacientes (34,8%), estadio C con 45 pacientes (48,9%), y no procedía en 3 pacientes (3,3%).

Los datos descritos anteriormente pueden verse en la tabla XIX.

Tabla XIX. Estadio de Child-Pugh de los receptores.

		LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN				P
		Wisconsin		Celsior		
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	
ESTADIO DE CHILD (p=n.s.)	No procede	3	2,9%	3	3,3%	n.s.
	A	14	13,5%	12	13,0%	
	B	33	31,7%	32	34,8%	
	C	54	51,9%	45	48,9%	

n.s.= no significativa

No existen diferencias significativas ($p=0,968$) en el estadio de Child-Pugh entre los dos grupos de receptores en función del líquido de preservación.

V.4. DESCRIPCIÓN Y COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LOS HALLAZGOS QUIRÚRGICOS EN EL RECEPTOR EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO.

V.4.1. CONGESTIÓN HEPÁTICA INTRAOPERATORIA TRAS EL DESCLAMPAJE.

En el grupo de Wisconsin, no se observó congestión vascular o ésta era leve en 65 pacientes (62,5%), congestión moderada en 28 pacientes (26,9%), severa en 2 pacientes (1,9%), y no constaba en el protocolo quirúrgico en 9 pacientes (8,7%).

En el grupo de Celsior, no se evidenció congestión o era leve en 55 pacientes (59,8%), moderada en 22 pacientes (23,9%), severa en 5 pacientes (5,4%), y no constaba en 10 pacientes (10,9%).

Los resultados de la congestión hepática aparecen en la tabla XX.

Tabla XX. Congestión hepática intraoperatoria tras desclampaje.

		LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN				p
		Wisconsin		Celsior		
		Recuento	% del N	Recuento	% del N	
CONGESTIÓN HEPÁTICA INTRAOPERATORIA	No o Leve	74	71,2%	65	78,7%	n.s.
	Moderada	28	26,9%	22	23,9%	
	Severa	2	1,9%	5	5,4%	

n.s.= no significativa

No existen diferencias significativas ($p=0,539$) en la congestión hepática entre los dos grupos de receptores en función del líquido de preservación empleado.

V.4.2. CONSUMO DE UNIDADES DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES.

En el grupo de Wisconsin, el número de unidades de concentrados de hematíes transfundidos fue el siguiente (Tabla XXI y Figura 7): ninguna unidad en 18 casos (17,3%), una unidad en 9 casos (8,7%), dos en 15 casos (14,4%), tres en otros 15 casos (14,4%), cuatro en 20 casos (19,2%), cinco en 10 casos (9,6%), seis en 8 casos (7,7%), siete en 2 casos (1,9%), ocho en 3 casos (2,9%), nueve en 2 casos (1,9%), diez en 1 caso (1%), y quince en 1 caso (1%). En el grupo de Celsior, no se transfundió ninguna unidad en 14 casos (15,2%), una unidad en 7 casos (7,6%), dos en 24 casos (26,1%), tres en 6 casos (6,5%), cuatro en 17 casos (18,5%), cinco en 6 casos (6,5%), seis en ocho casos (8,7%), siete en 2 casos (2,2%), ocho en 4 casos (4,3%), diez en 2 casos (2,2%), doce en 1 caso (1,1%), y trece en 1 caso (1,1%).

En la tabla XXII aparecen los valores medios de consumo de unidades de concentrados hemáticos.

Tabla XXI. Consumo de unidades de concentrados de hematíes.

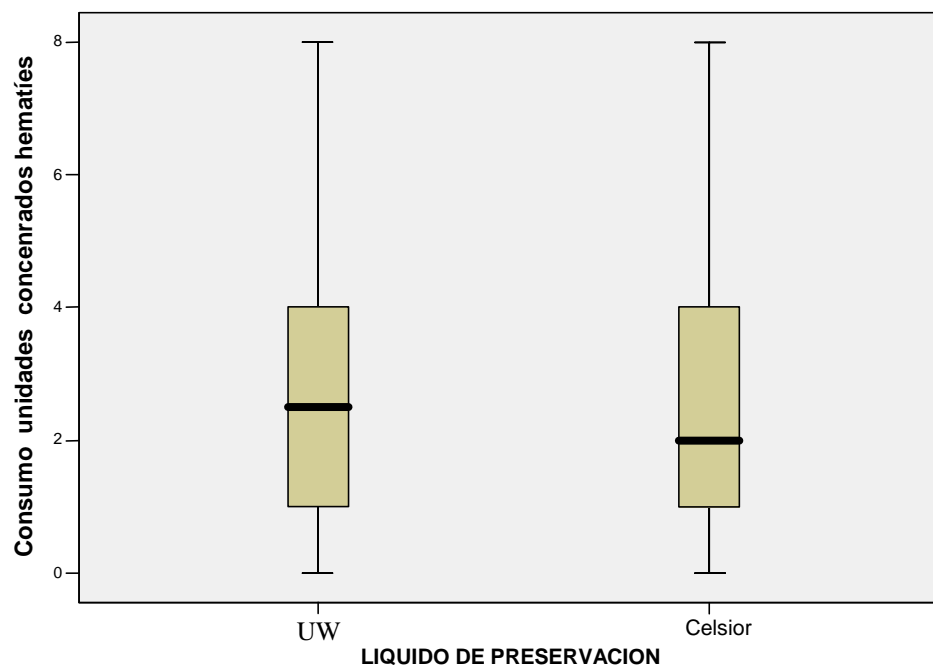
		LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN			
		Wisconsin		Celsior	
		Nº	%	Nº	%
CONSUMO DE UNIDADES DE CONCENTRADOS HEMÁTICOS	0	18	17,3%	14	15,2%
	1	9	8,7%	7	7,6%
	2	15	14,4%	24	26,1%
	3	15	14,4%	6	6,5%
	4	20	19,2%	17	18,5%
	5	10	9,6%	6	6,5%
	6	8	7,7%	8	8,7%
	7	2	1,9%	2	2,2%
	8	3	2,9%	4	4,3%
	9	2	1,9%	0	,0%
	10	1	1,0%	2	2,2%
	12	0	,0%	1	1,1%
	13	0	,0%	1	1,1%
	15	1	1,0%	0	0%

Tabla XXII. Valores medios de consumo de unidades de concentrados hemáticos.

		Media	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo	p
CONSUMO DE UNIDADES CONCENTRADOS HEMÁTICOS	Wisconsin	2,75	2,50	2,245	0	8	n.s.
	Celsior	2,64	2,00	2,468	0	8	

n.s.= no significativa

Figura 7. Representación gráfica del consumo de unidades de concentrados de hematíes.



No existen diferencias significativas ($p=0,960$) en el consumo de unidades de concentrados de hematíes entre los dos grupos en función del líquido de

V.4.3. CONSUMO DE UNIDADES DE PLAQUETAS.

El consumo de unidades de plaquetas en el grupo de Wisconsin fue de cero unidades en 11 casos (10,6%), una unidad en 16 casos, dos en 68 casos (65,4%), tres unidades en 4 casos (3,8%), cuatro en 3 casos (2,9%), cinco unidades en un caso (1%), y seis unidades en 1 caso (1%). En el grupo de Celsior, el número de unidades transfundidas fue de cero en 11 casos (12%), una unidad en 16 casos (17,4%), dos en 51 casos (55,4%), tres en 9 casos (9,8%), y cuatro unidades en 5 casos (5,4%).

El número de unidades de plaquetas transfundido aparece reflejado en la tabla XXIII y en la figura 8. El valor medio de consumo de unidades de plaquetas puede verse en la tabla XXIV.

Tabla XXIII. Consumo de unidades de plaquetas.

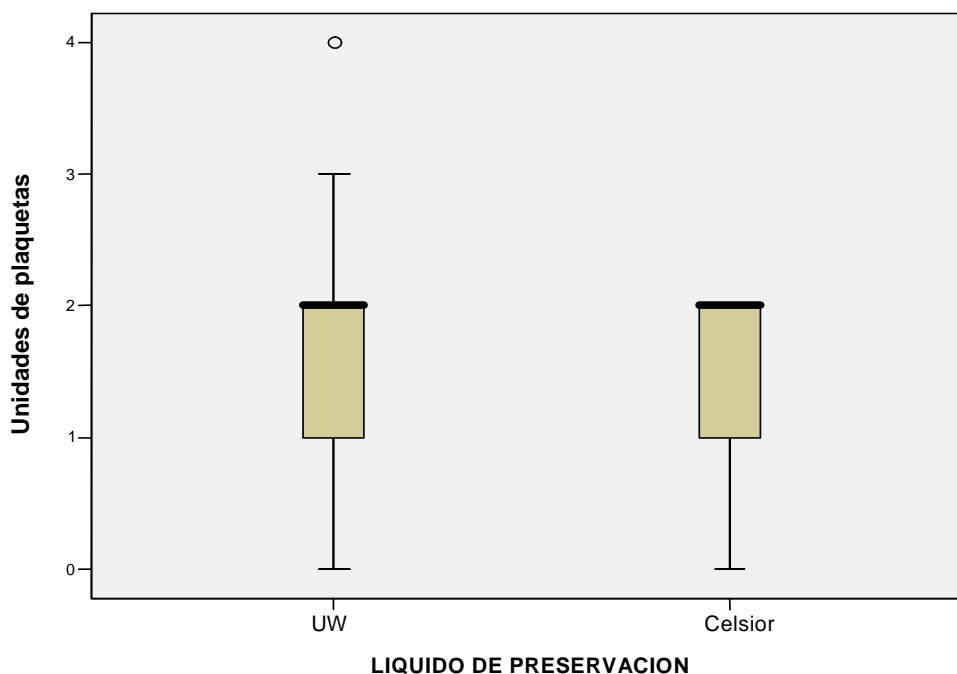
		LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN			
		Wisconsin		Celsior	
		Nº	%	Nº	%
UNIDADES DE PLAQUETAS	0	11	10,6%	11	12,0%
	1	16	15,4%	16	17,4%
	2	68	65,4%	51	55,4%
	3	4	3,8%	9	9,8%
	4	3	2,9%	5	5,4%
	5	1	1,0%	0	,0%
	6	1	1,0%	0	,0%

Tabla XXIV. Valores medios de consumo de unidades de plaquetas.

UNIDADES DE PLAQUETAS		Media	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo	p
	Wisconsin	1,55	2,00	1,050	0	4	n.s.
	Celsior	1,57	2,00	,646	0	2	

n.s.= no significativa

Figura 8. Representación gráfica del consumo de unidades de plaquetas.



No existen diferencias significativas ($p=0,84$) en el consumo de unidades de plaquetas entre los dos grupos en función del líquido de preservación utilizado.

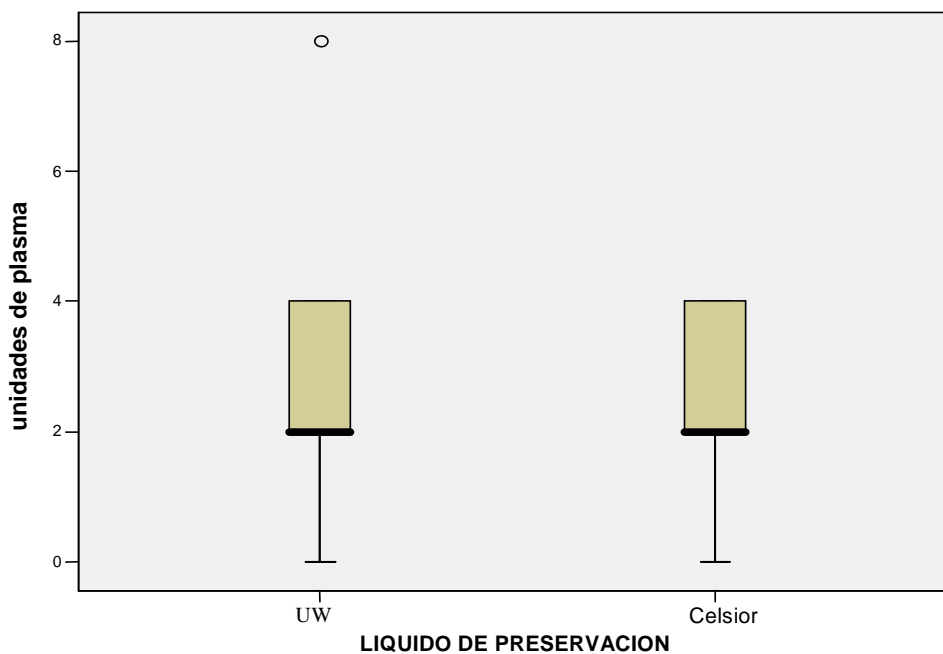
V.4.4. CONSUMO DE UNIDADES DE PLASMA.

El valor medio de unidades de plasma utilizados durante el trasplante en el grupo de Wisconsin fue de 2,75 unidades, límites entre cero y 8 unidades. En el grupo de Celsior, la media de unidades empleadas fue de 2,43 unidades, con límites entre cero y 4 unidades. Los valores medios de consumo de unidades de plasma se muestran en la tabla XXV, y su representación, en la figura 9.

Tabla XXV. Valores medios de consumo de unidades de plasma.

		Media	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo	p
UNIDADES DE PLASMA	Wisconsin	2,75	2,00	1,618	0	8	n.s.
	Celsior	2,43	2,00	1,399	0	4	

n.s.= no significativa

Figura 9. Representación gráfica del consumo de unidades de plasma.

No existen diferencias significativas ($p=0,310$) en el consumo de unidades de plasma entre los dos grupos en función del líquido de preservación utilizado.

V.4.5. VOLUMEN DE SANGRE RECUPERADO EN EL SALVACÉLULAS.

El sangrado medio recogido en el salvacélulas y posteriormente transfundido al paciente en el grupo de Wisconsin fue de 600,60 mL, con una mediana de 448 mL y un límite mínimo de 0 (si la cantidad recogida no fue transfundida bien por no ser necesaria para el paciente, bien por su escasa cuantía o bien por problemas en el salvacélulas), y un límite máximo de 1900 mL.

En el grupo de Celsior, el sangrado medio recogido fue de 531,07 mL, con una mediana de 500 mL, un límite mínimo de 0 mL y máximo de 1220 mL.

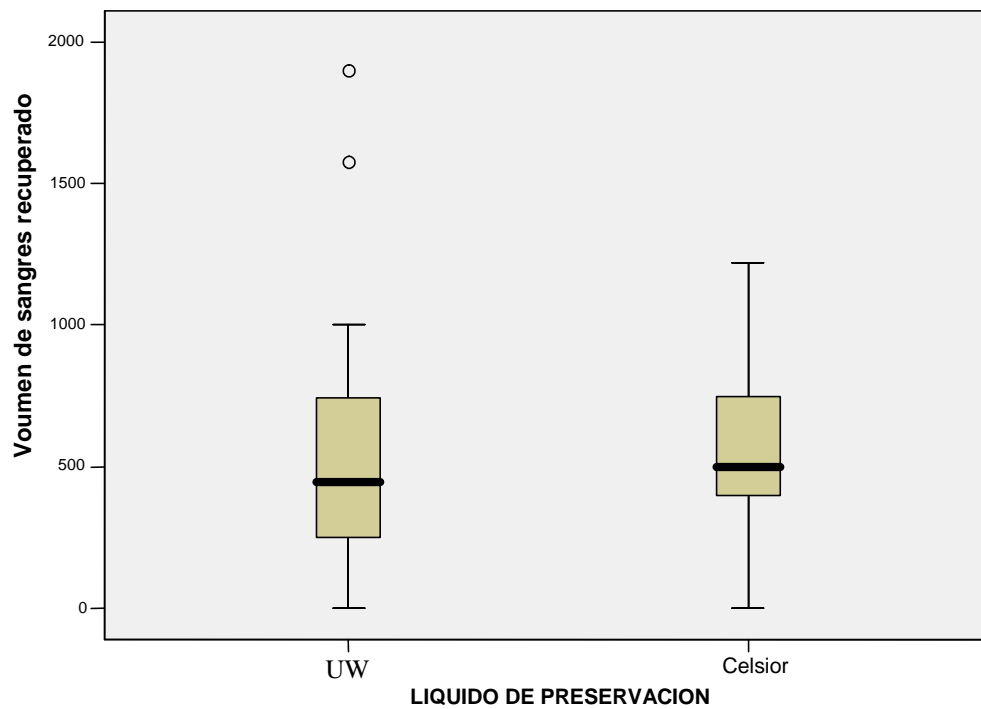
En la tabla XXVI y en la figura 10 aparecen los valores medios del volumen de sangre recuperado en el salvacélulas.

Tabla XXVI. Valores medios de volumen de sangre recuperado por el salvacélulas.

		Media	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo	p
VOLUMEN DE SANGRE RECUPERADO POR SALVACÉLULAS (mL)	Wisconsin	600,60	448,00	470,204	0	1900	n.s.
	Celsior	531,07	500,00	292,933	0	1220	

n.s.= no significativa

Figura 10. Representación gráfica del volumen de sangre recuperado por el salvacélulas.



No existen diferencias significativas ($p=0,948$) en cuanto al volumen de sangre recuperado en el salvacélulas entre los dos grupos en función del líquido de preservación empleado.

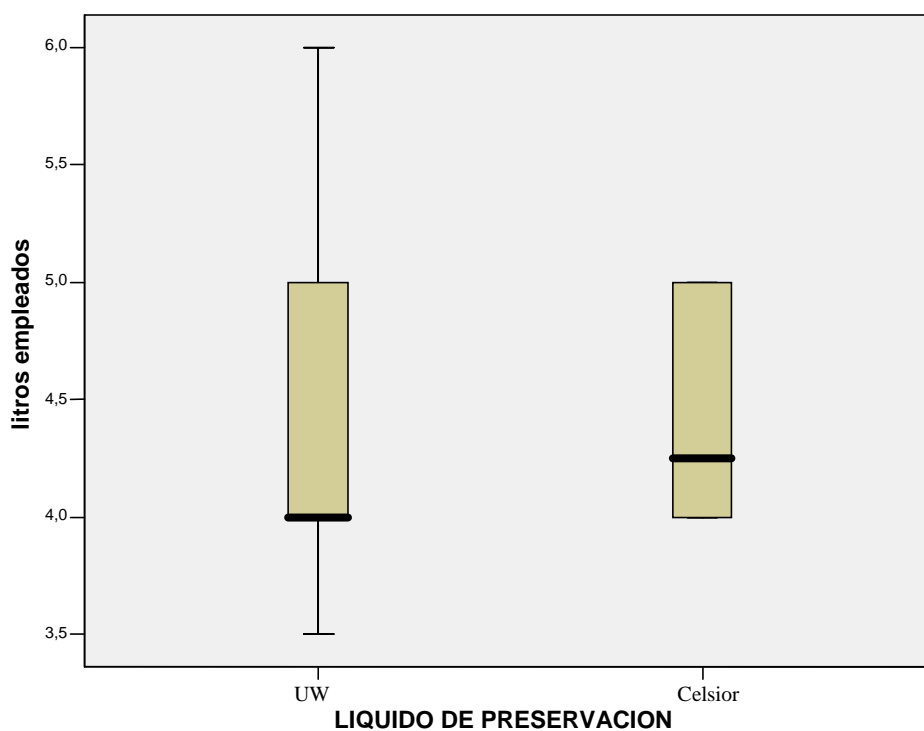
V.4.6. LITROS DE SOLUCIÓN DE PRESERVACIÓN UTILIZADOS.

La media de litros de solución de Wisconsin utilizada fue de 4,440 L, con una mediana de 4,000 L, y un límite mínimo de 4,000 L y máximo de 6,000 L. La media de litros de solución de Celsior empleada fue de 4464 mL, con una mediana de 4,250 L, y un límite mínimo de 4,000 L y máximo de 5,000 L. Los resultados descritos anteriormente aparecen reflejados en la tabla XXXVII y en la figura 11.

Tabla XXVII. Valores medios de los litros de solución empleados.

		Media	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo	p
LITROS EMPLEADOS	Wisconsin	4,440	4,000	,6185	4	6	0,027
	Celsior	4,464	4,250	,4986	4	5	

Figura 11. Representación gráfica de los litros de solución empleados.



Se observan diferencias significativas ($p= 0,027$) en la cantidad de litros de preservación utilizados entre los dos grupos en función del líquido de preservación. En el grupo de Celsior hemos encontrado una mayor cantidad de líquido de preservación utilizado, con una media de 250-300 mL de diferencia entre las dos soluciones.

A nivel práctico estas cantidades no son destacables en su uso habitual, sí pueden tener su importancia si evaluamos el coste total, aunque éste no es uno de los objetivos del presente trabajo.

V.4.7. TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA.

El tiempo de isquemia fría en minutos en el grupo de Wisconsin fue de 361,75 minutos, con una mediana de 275 minutos, y un límite mínimo de 160 y máximo de 680 minutos.

En el grupo de Celsior, el tiempo medio de isquemia fría fue de 323,93 minutos, con una mediana de 290 minutos, y un límite mínimo de 150 y máximo de 580 minutos.

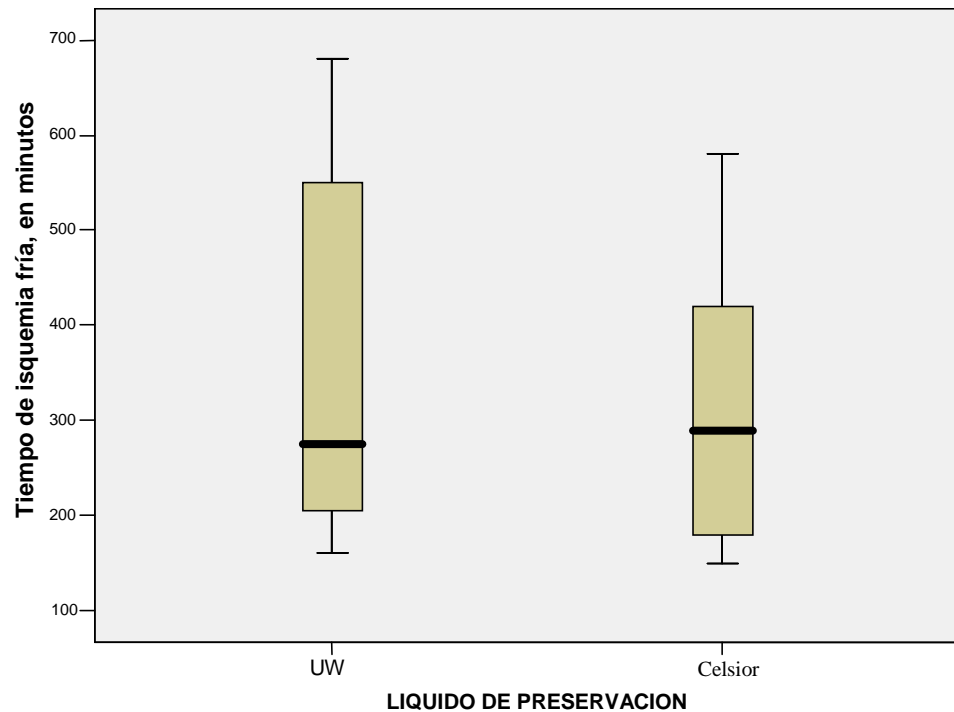
Los resultados de tiempos de isquemia fría pueden verse en la tabla XXVIII y en la figura 12.

Tabla XXVIII. Tiempos de isquemia fría en minutos.

		Media	Mediana	Desv. típica	Mínimo	Máximo	p
TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA (minutos)	Wisconsin	361,75	275,00	181,799	160	680	n.s.
	Celsior	323,93	290,00	147,481	150	580	

n.s.= no significativa

Figura 12. Representación gráfica de los tiempos de isquemia fría en minutos.



No existen diferencias significativas ($p=0,762$) en los tiempos de isquemia fría entre los dos grupos en función del líquido de preservación empleado.

V.4.8. TIEMPO DE ISQUEMIA CALIENTE.

El tiempo medio de isquemia caliente, medido en minutos, en el grupo de Wisconsin fue de 43,75 minutos, con una mediana de 42,50 y un límite mínimo de 20, y máximo de 85 minutos.

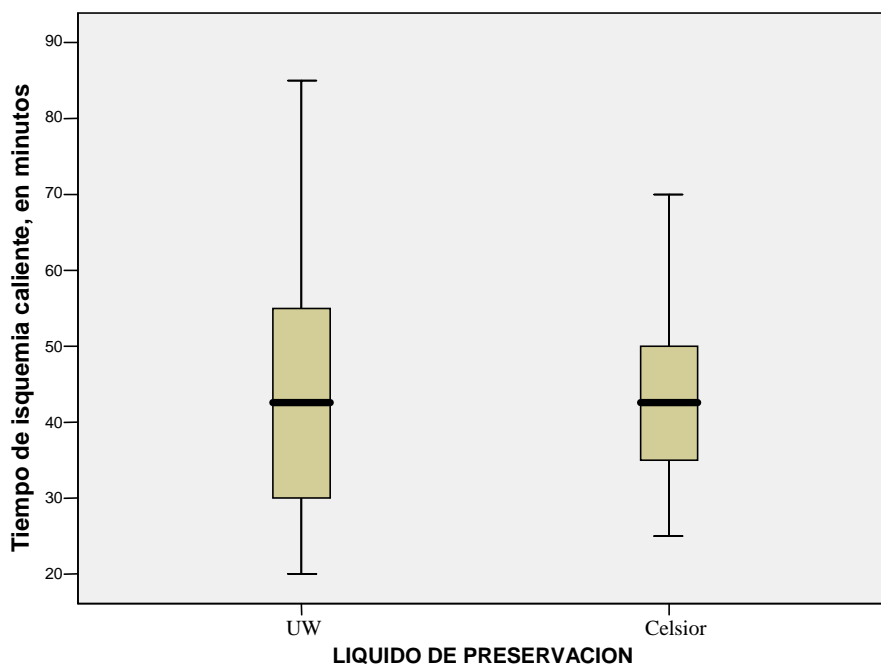
En el grupo de Celsior, el tiempo medio fue de 44,64 minutos, con una mediana de 42,50 minutos, y un límite mínimo de 20 y máximo de 70 minutos.

De forma detallada en la tabla XXIX y en la figura 13 aparecen los resultados del tiempo de isquemia caliente.

Tabla XXIX. Tiempo de isquemia caliente en minutos.

		Media	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo	p
TIEMPO DE ISQUEMIA CALIENTE (minutos)	Wisconsin	43,75	42,50	16,454	20	85	n.s.
	Celsior	44,64	42,50	13,932	25	70	

n.s.= no significativa

Figura 13. Representación gráfica de los tiempos de isquemia caliente en minutos.

No existen diferencias significativas ($p = 0,125$) en los tiempos de isquemia caliente entre los dos grupos en función del líquido de preservación utilizado.

V.4.9. TIEMPO DE ISQUEMIA TOTAL.

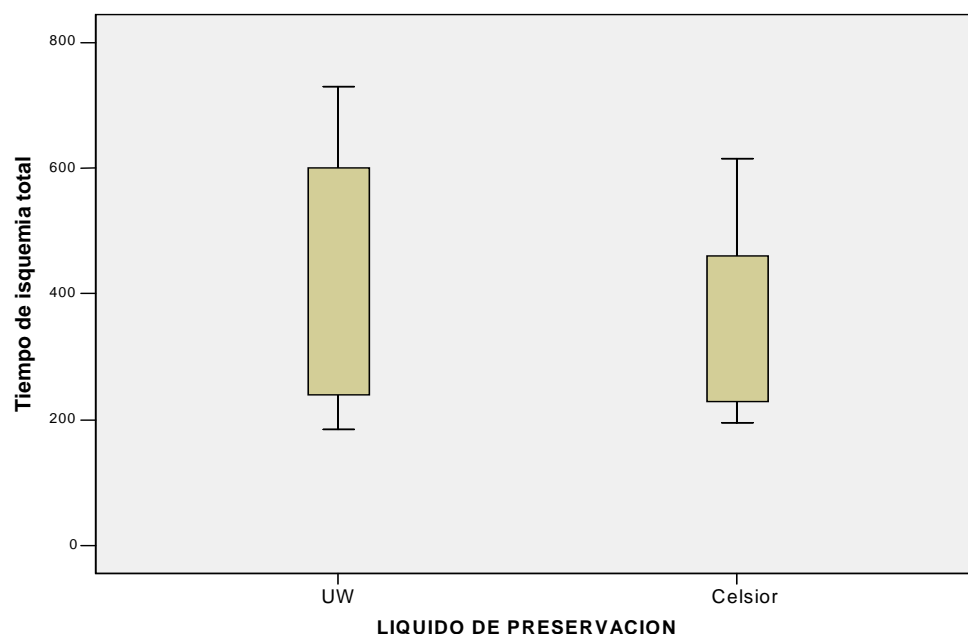
El tiempo de isquemia total medio en el grupo de Wisconsin fue de 405,50 minutos, con una mediana de 300 minutos, y un límite mínimo de 185 minutos y máximo de 730 minutos. En el grupo de Celsior, el tiempo medio de isquemia total fue de 368,57 minutos, con una mediana de 330 minutos, y un límite mínimo de 195 minutos y máximo de 615 minutos. Los datos obtenidos de tiempos de isquemia total quedan reflejados en la tabla XXX y en la figura 14.

Tabla XXX. Tiempos de isquemia total en minutos.

		Media	Mediana	Desv. típica	Mínimo	Máximo	p
TIEMPO DE ISQUEMIA TOTAL (minutos)	Wisconsin	405,50	300,00	191,585	185	730	n.s.
	Celsior	368,57	330,00	147,250	195	615	

n.s.= no significativa

Figura 14. Representación gráfica de los tiempos de isquemia total.



No existen diferencias significativas ($p=0,567$) en los tiempos de isquemia total entre los dos grupos en función del líquido de preservación utilizado.

V.4.10. TIEMPO DE DEMORA ARTERIAL.

El tiempo medio de demora arterial fue de 38 minutos en el grupo de Wisconsin, con una mediana de 35 minutos, y un límite mínimo de 0 minutos (al desclampar simultáneamente la anastomosis arterial y portal), y un límite máximo de 80 minutos.

En el grupo de Celsior, el tiempo medio de demora fue de 43,93 minutos, con una mediana de 45 minutos, y un límite mínimo de 25 minutos y máximo de 60 minutos.

No existen diferencias significativas ($p=0,213$) en los tiempos de demora arterial entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

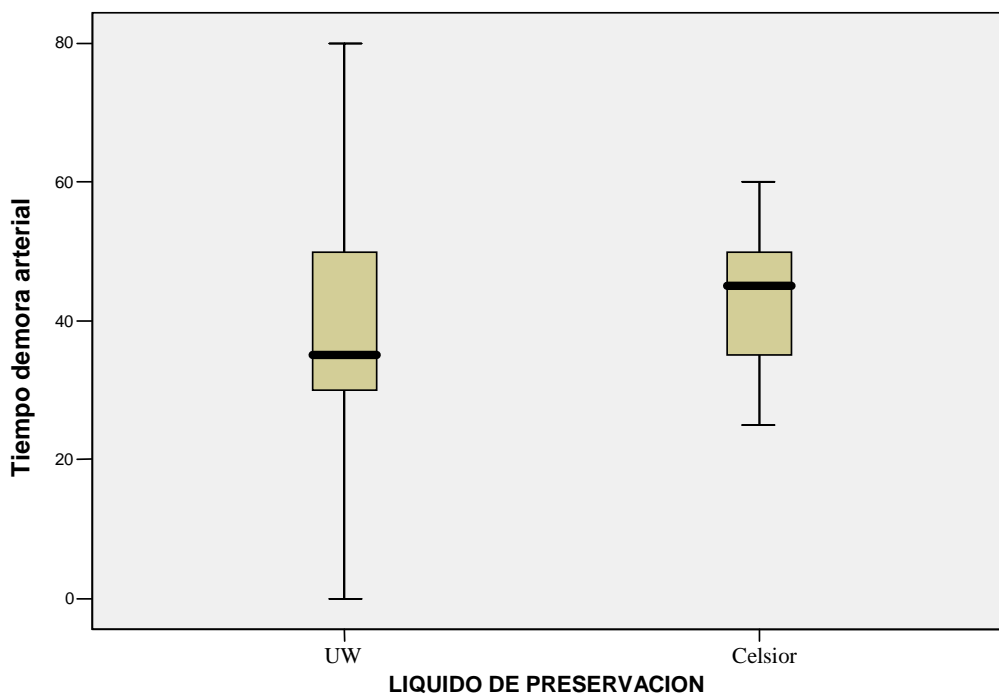
En la tabla XXXI y en la figura 15 aparecen los resultados descritos con anterioridad.

Tabla XXXI. Tiempos de demora arterial en minutos.

		Media	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo	p
DEMORA ARTERIAL (minutos)	Wisconsin	38,00	35,00	19,358	0	80	n.s.
	Celsior	43,93	45,00	10,411	25	60	

n.s.= no significativa

Figura 15. Representación gráfica de tiempos de demora arterial en minutos.



V.4.11. DURACIÓN DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA.

El tiempo medio de intervención quirúrgica del trasplante hepático desde el inicio de la cirugía hasta el cierre de la pared abdominal del receptor, en el grupo de Wisconsin, fue de 255 minutos, con una mediana de 242,50 minutos, y un límite mínimo de 175 y máximo de 390 minutos.

En el grupo de Celsior, la duración media de la intervención fue de 256,07 minutos, con una mediana de 260 minutos, y un límite mínimo de 190 y máximo de 315 minutos.

No existen diferencias significativas ($p=0,563$) en la duración de la intervención quirúrgica entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

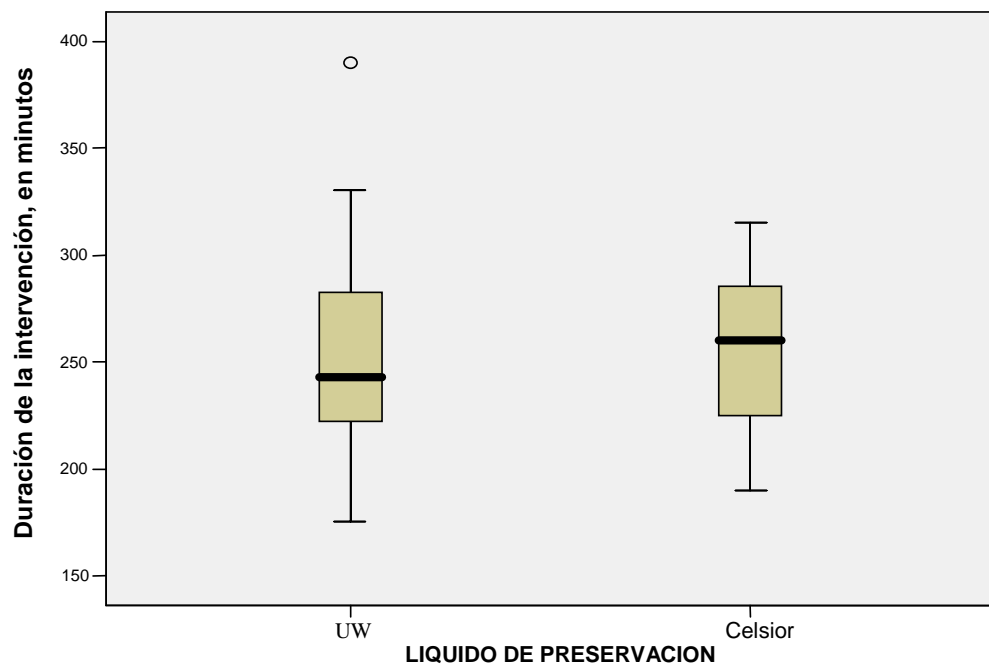
Estos datos aparecen detallados en la tabla XXXII y en la figura 16.

Tabla XXXII. Duración de la intervención en minutos.

		Media	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo	p
DURACIÓN DE LA INTERVENCIÓN (minutos).	Wisconsin	255,00	242,50	53,237	175	390	n.s.
	Celsior	256,07	260,00	38,689	190	315	

n.s.= no significativa

Figura 16. Representación de la duración de la intervención quirúrgica en minutos.



V.4.12. TIPO DE HEPATECTOMÍA.

El tipo de hepatectomía realizada con mayor frecuencia fue, en ambos grupos de estudio, la técnica del “piggy-back”, con anastomosis a tres suprahepáticas que se practicó en el 97% y 99% de los grupos, en 101 casos en el grupo de Wisconsin y 91 casos en el grupo de Celsior.

La anastomosis a dos suprahepáticas se realizó en un caso en cada grupo. Cabe apuntar el hecho de que en dos pacientes del grupo de Wisconsin se realizó la técnica clásica, que actualmente se practica en pocos casos, frente a ninguno en el grupo de Celsior, sin significación estadística.

No existen diferencias significativas ($p=0,408$) en el tipo de hepatectomía entre los dos grupos en función del líquido de preservación utilizado. Los resultados descritos aparecen en la tabla XXXIII.

Tabla XXXIII. Tipo de hepatectomía.

		LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN				p
		Wisconsin		Celsior		
		Nº	%	Nº	%	
TIPO DE HEPATECTOMÍA	Clásica	2	1,9%	0	,0%	n.s.
	Piggy 2 suprahepáticas	1	1,0%	1	1,1%	
	Piggy 3 suprahepáticas	101	97,1%	91	98,9%	

n.s.= no significativa

V.4.13. DÍAS DE ESTANCIA EN REANIMACIÓN.

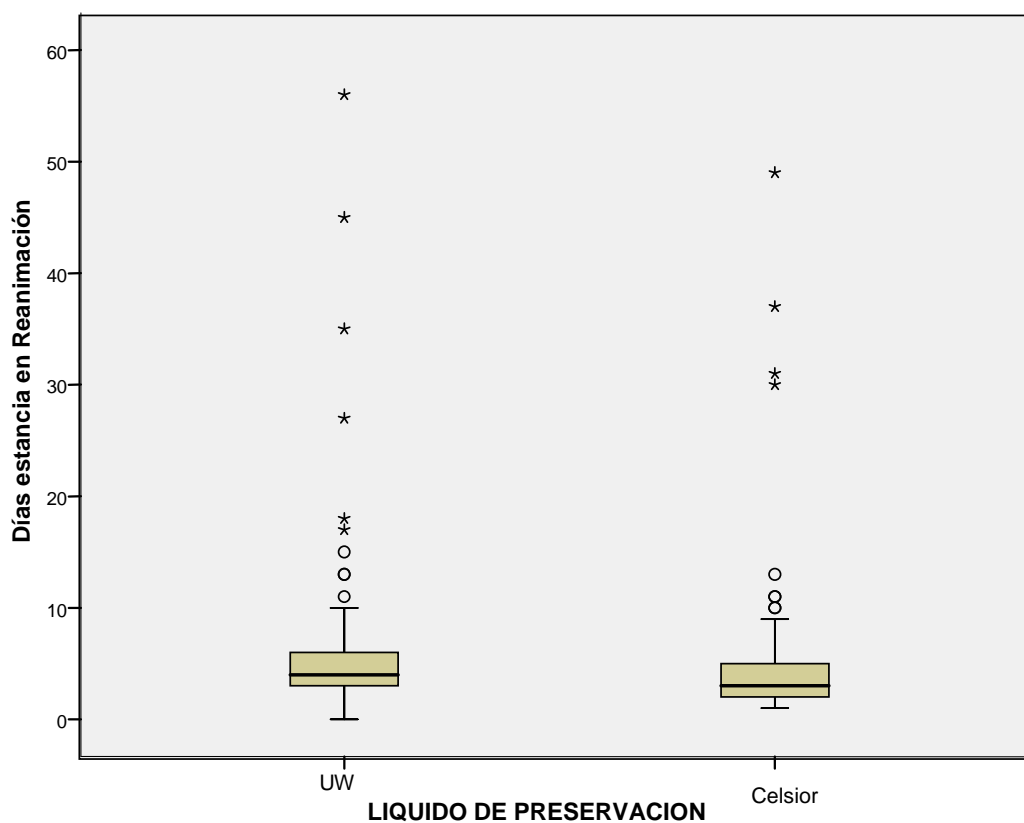
Los días de estancia en Reanimación en el grupo de Wisconsin fueron 6,07 días de media, con un mínimo de 1 día y un máximo de 56 días. En el grupo de Celsior, la media de días de estancia fue de 5,33 días, con un mínimo de 1 día y un máximo de 49 días. Atendiendo a la mediana de estos resultados observaremos que la estancia suele ser de 3 y 4 días en ambos grupos.

Los resultados descritos aparecen en la tabla XXXIV y en la figura 17.

Tabla XXXIV. Días de estancia en Reanimación.

DÍAS EN REANIMACIÓN	Media	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mediana	Mínimo	Máximo	p
		<i>Límites</i>					
Wisconsin	6,07	4,52	7,61	4,00	1	56	n.s.
Celsior	5,33	3,81	6,84	3,00	1	49	

n.s.= no significativa

Fig. 17. Representación gráfica de los días de estancia en Reanimación.

Hemos observado una tendencia hacia una estancia menor en el grupo de Celsior, aunque no se han evidenciado diferencias significativas ($p=0,09$) en los días de estancia en Reanimación entre los dos grupos en función del líquido de preservación empleado.

V.5. DESCRIPCIÓN Y COMPARACIÓN EN LOS DOS GRUPOS DE LA FUNCIONALIDAD DEL INJERTO HEPÁTICO ANALIZADA EN BASE A PARÁMETROS ANALÍTICOS.

V.5.1. EVOLUCIÓN DE LAS CIFRAS DE AMINOTRANSFERASA DE ASPARTATO DURANTE EL PERÍODO DE ESTUDIO.

Las cifras medias de AST en el primer día postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 527 U/L con un valor mínimo de 41 U/L y un máximo de 6855 U/L. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 515 U/L, con un mínimo de 38 U/L y un máximo de 7500 U/L. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,93$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias de AST en el tercer día postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 166 U/L con un valor mínimo de 13 U/L y un máximo de 1732 U/L. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 177 U/L, con un mínimo de 12 U/L y un máximo de 6132 U/L. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,70$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias de AST en el séptimo día postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 63 U/L con un valor mínimo de 12 U/L y un máximo de 657 U/L. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 58 U/L, con un mínimo de 12 U/L y un máximo de 230 U/L. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,19$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias de AST en el decimoquinto día postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 54 U/L con un valor mínimo de 8 U/L y un máximo de 636 U/L. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 49 U/L, con un mínimo de 10 U/L y un máximo de 322 U/L. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,82$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias de AST en el primer mes postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 59 U/L con un valor mínimo de 11 U/L y un máximo de 534 U/L. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 52 U/L, con un mínimo de 7 U/L y un máximo de 370 U/L. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,80$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias de AST en el tercer mes postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 65 U/L con un valor mínimo de 7 U/L y un máximo de 455 U/L. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 48 U/L, con un mínimo de 10 U/L y un máximo de 331 U/L. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,09$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias de AST en el primer año postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 74 U/L con un valor mínimo de 13 U/L y un máximo de 676 U/L. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 72 U/L, con un mínimo de 12 U/L y un máximo de 460 U/L. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,98$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

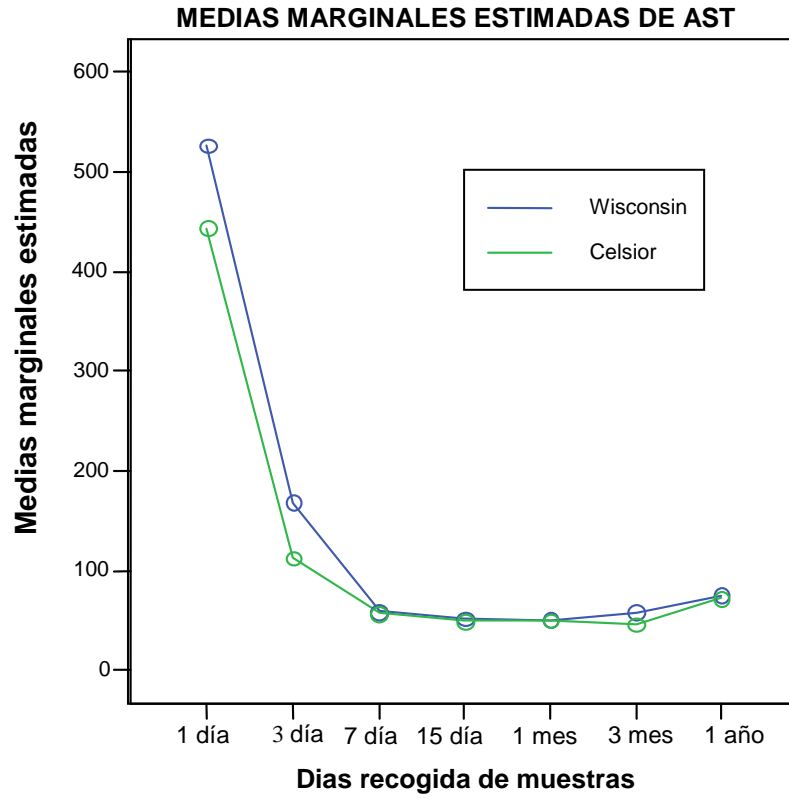
Todos estos resultados pueden verse en la tabla XXXV y en la figura 18.

Tabla XXXV. Valores medios de AST durante el primer año.

	LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mediana	Mínimo	Máximo	P
		Media	Límites				
AST 1º día	Wisconsin	527,27	364,36 - 690,19	256,50	41	6855	n.s.
	Celsior	515,91	296,58 - 735,24	287,50	38	7500	
AST 3º día	Wisconsin	166,44	116,42 - 216,46	79,50	13	1732	n.s.
	Celsior	177,45	46,30 - 308,59	85,50	12	6132	
AST 7º día	Wisconsin	63,14	45,58 - 80,70	37,00	12	657	n.s.
	Celsior	58,22	48,23 - 68,22	43,00	12	230	
AST 15º día	Wisconsin	54,46	37,80 - 71,12	29,00	8	636	n.s.
	Celsior	49,94	38,86 - 61,03	32,00	10	322	
AST primer mes	Wisconsin	59,72	43,30 - 76,14	31,00	11	534	n.s.
	Celsior	52,05	39,85 - 64,24	33,00	7	370	
AST tercer mes	Wisconsin	65,65	49,83 - 81,46	31,00	7	455	n.s.
	Celsior	48,89	36,64 - 61,15	27,00	10	331	
AST primer año	Wisconsin	74,43	52,60 - 96,26	37,00	13	676	n.s.
	Celsior	72,32	53,71 - 90,94	35,50	12	460	

n.s.= no significativa

Figura 18. Representación gráfica de las medias marginales estimadas de AST.



V.5.2. EVOLUCIÓN DE LAS CIFRAS DE AMINOTRANSFERASA DE ALANINA DURANTE EL PERÍODO DE ESTUDIO.

Las cifras medias de ALT en el primer día postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 597 U/L, con un valor mínimo de 42 U/L y un máximo de 4440 U/L. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 578 U/L, con un mínimo de 26 U/L y un máximo de 7000 U/L. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,83$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias de ALT en el tercer día postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 437 U/L, con un valor mínimo de 33 U/L y un máximo de 2739 U/L. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 409 U/L, con un mínimo de 53 U/L y un máximo de 7000 U/L. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,83$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias de ALT en el séptimo día postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 181 U/L, con un valor mínimo de 23 U/L y un máximo de 1077 U/L. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 170 U/L, con un mínimo de 21 U/L y un máximo de 899 U/L. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,68$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias de ALT en el decimoquinto día postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 111 U/L, con un valor mínimo de 8 U/L y un máximo de 1131 U/L. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 121 U/L, con un mínimo de 18 U/L y un máximo de 950 U/L. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,47$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias de ALT en el primer mes postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 96 U/L, con un valor mínimo de 10 U/L y un máximo de 655 U/L. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 95 U/L, con un mínimo de 9 U/L y un máximo de 555 U/L. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,89$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias de ALT en el tercer mes postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 96 U/L, con un valor mínimo de 8 U/L y un máximo de 559 U/L. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 71 U/L, con un mínimo de 10U/L y un máximo de 519 U/L. En esta estimación de muestra sanguínea sí que se evidencian diferencias significativas con una $p=0,01$ entre los dos grupos en función del líquido de preservación, con unos valores medios más bajos de ALT en el grupo de Celsior.

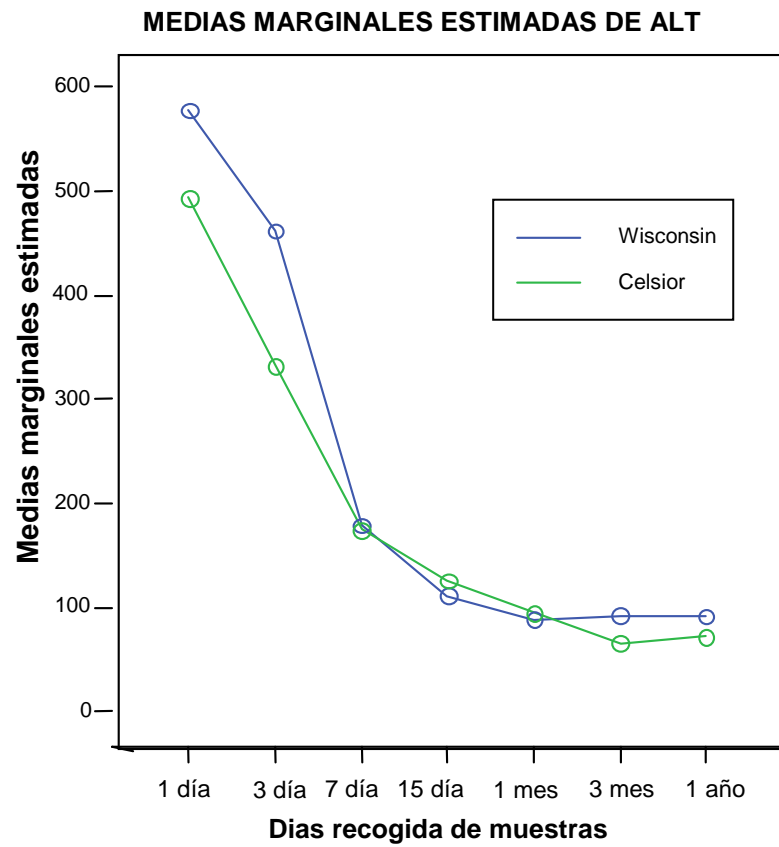
Las cifras medias de ALT en el primer año postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 91 U/L, con un valor mínimo de 12 U/L y un máximo de 683 U/L. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 72 U/L, con un mínimo de 5 U/L y un máximo de 349 U/L. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,44$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Los resultados obtenidos aparecen reflejados en la tabla XXXVI y en la figura 19.

Tabla XXXVI. Valores medios de ALT durante el primer año.

	LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN	Media	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mediana	Mínimo	Máximo	p
			Límites					
ALT 1° día	Wisconsin	597,15	454,26	740,03	308,00	42	4440	n.s.
	Celsior	578,18	406,30	750,07	365,00	26	7000	
ALT 3° día	Wisconsin	437,27	337,15	537,40	261,00	33	2739	n.s.
	Celsior	409,05	255,99	562,12	242,00	53	7000	
ALT 7° día	Wisconsin	181,70	146,98	216,43	125,00	23	1077	n.s.
	Celsior	170,43	140,49	200,36	143,00	21	899	
ALT 15° día	Wisconsin	111,73	82,86	140,60	69,00	8	1131	n.s.
	Celsior	121,25	89,81	152,69	75,00	18	950	
ALT primer mes	Wisconsin	96,94	71,24	122,64	51,00	10	655	n.s.
	Celsior	95,10	70,62	119,59	44,00	9	555	
ALT tercer mes	Wisconsin	96,18	75,65	116,72	59,00	8	559	0,01
	Celsior	71,07	51,98	90,17	39,00	10	519	
ALT primer año	Wisconsin	91,13	64,59	117,67	52,00	12	683	n.s.
	Celsior	72,61	55,62	89,59	43,50	5	349	

n.s.= no significativa

Fig.19. Representación gráfica de las medias marginales estimadas de ALT.

V.5.3. EVOLUCIÓN DE LAS CIFRAS DE BILIRRUBINA TOTAL DURANTE EL PERÍODO DE ESTUDIO.

Las cifras medias de bilirrubina total en el primer día postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 3,80 mg/dL, con un valor mínimo de 0,60 mg/dL y un máximo de 13,50 mg/dL. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 3,57 mg/dL, con un mínimo de 0,70 mg/dL y un máximo de 16,30 mg/dL. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,06$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación. Aunque no se trata de una diferencia significativa, sí que podemos observar una tendencia hacia la significación estadística con cifras menores en el grupo de Celsior de bilirrubina total.

Las cifras medias de bilirrubina total en el tercer día postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 4,82 mg/dL, con un valor mínimo de 0,60 mg/dL y un máximo de 20,30 mg/dL. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 4,89 mg/dL, con un mínimo de 0,59 mg/dL y un máximo de 22,60 mg/dL. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,90$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias de bilirrubina total en el séptimo día postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 8,46 mg/dL, con un valor mínimo de 0,70 mg/dL y un máximo de 44,80 mg/dL. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 9,24 mg/dL, con un mínimo de 0,81 mg/dL y un máximo de 78,00 mg/dL. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,62$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias de bilirrubina total en el decimoquinto día postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 5,53 mg/dL, con un valor mínimo de 0,50 mg/dL y un máximo de 23,03 mg/dL. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 5,82 mg/dL, con un mínimo de 0,70 mg/dL y un máximo de 50,57 mg/dL. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,63$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias de bilirrubina total en el primer mes postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 3,77 mg/dL, con un valor mínimo de 0,43 mg/dL y un máximo de 24,97 mg/dL. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 3,76 mg/dL, con un mínimo de 0,66 mg/dL y un máximo de 43,00 mg/dL. En esta estimación de muestra sanguíneas sí que se evidencian diferencias significativas ($p=0,03$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación con unos valores de bilirrubina total menores en el grupo de Celsior frente al de Wisconsin.

Las cifras medias de bilirrubina total en el tercer mes postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 2,63 mg/dL, con un valor mínimo de 0,39 mg/dL y un máximo de 27,42 mg/dL. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 2,36 mg/dL, con un mínimo de 0,39 mg/dL y un máximo de 34,94 mg/dL. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,24$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias de bilirrubina total en el primer año postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 1,35 mg/dL, con un valor mínimo de 0,44 mg/dL y un máximo de 7,60 mg/dL. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 2,22 mg/dL, con un mínimo de 0,37 mg/dL y un máximo de 39,33 mg/dL. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,43$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

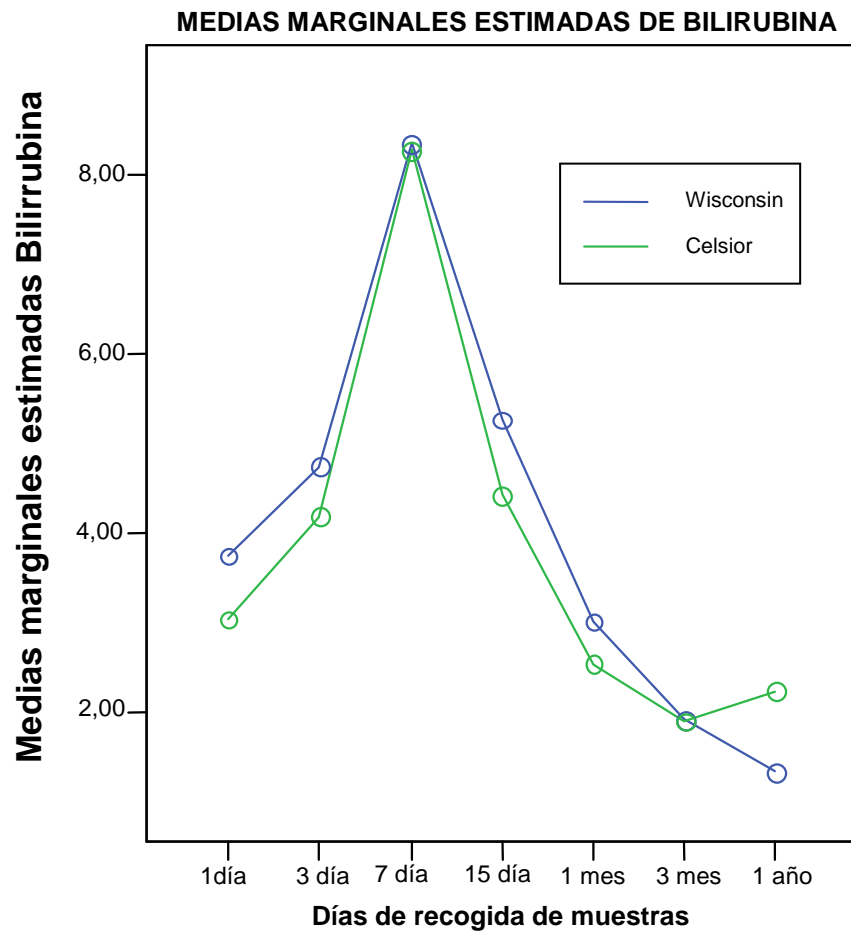
Los valores medios de bilirrubina total están detallados en la tabla XXXVII y en la figura 20.

Tabla XXXVII. Valores medios de bilirrubina total durante el 1^{er} año.

LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN		Media	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mediana	Desv. típica	Mínimo	Máximo	P
			Límites						
BIL 1º día	Wisconsin	3,8085	3,3242	4,2929	3,2500	2,46593	,60	13,50	n.s.
	Celsior	3,5753	2,9270	4,2237	2,4000	3,13061	,70	16,30	
BIL 3º día	Wisconsin	4,8243	4,1432	5,5054	4,0600	3,46757	,60	20,30	n.s.
	Celsior	4,8921	4,1314	5,6527	4,4150	3,67293	,59	22,60	
BIL 7º día	Wisconsin	8,4637	7,0928	9,8345	6,2500	6,94400	,70	44,80	n.s.
	Celsior	9,2452	7,2122	11,2781	6,9200	9,65076	,81	78,00	
BIL 15º día	Wisconsin	5,5362	4,4747	6,5977	3,7350	5,34966	,50	23,03	n.s.
	Celsior	5,8210	4,1475	7,4945	3,3200	7,94454	,70	50,57	
BIL primer mes	Wisconsin	3,7716	2,9055	4,6377	2,4200	4,34241	,43	24,97	0,03
	Celsior	3,7639	2,4132	5,1146	1,9300	6,33733	,66	43,00	
BIL tercer mes	Wisconsin	2,6310	1,7966	3,4654	1,2600	4,05153	,39	27,42	n.s.
	Celsior	2,3657	1,3235	3,4078	1,1000	4,77262	,39	34,94	
BIL. Primer año	Wisconsin	1,3517	1,0948	1,6087	1,0150	1,19857	,44	7,60	n.s.
	Celsior	2,2218	1,0520	3,3915	1,0950	5,04908	,37	39,33	

n.s.= no significativa

Fig.20. Representación gráfica de las medias marginales de Bilirrubina total durante el primer año.



V.5.4. EVOLUCIÓN DE LAS CIFRAS DE ÍNDICE DE QUICK DURANTE EL PERÍODO DE ESTUDIO.

Las cifras medias del Índice de Quick en el primer día postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 56%, con un valor mínimo de 21% y un máximo del 100%. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 55%, con un mínimo de 11% y un máximo de 100%. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,54$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias del Índice de Quick en el tercer día postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 67%, con un valor mínimo de 38% y un máximo del 100%. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 64%, con un mínimo de 35% y un máximo de 100%. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,20$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias del Índice de Quick en el séptimo día postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 71%, con un valor mínimo de 30% y un máximo del 100%. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 71%, con un mínimo de 34% y un máximo de 100%. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,87$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias del Índice de Quick en el decimoquintodía postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 74%, con un valor mínimo de 50% y un máximo del 100%. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 74%, con un mínimo de 42% y un máximo de 100%. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,88$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias del Índice de Quick en el primer mes postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 75%, con un valor mínimo de 23% y un máximo del 100%. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 78%, con un mínimo de 21% y un máximo de 100%. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,14$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias del Índice de Quick en el tercer mes postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 85%, con un valor mínimo de 40% y un máximo del 100%. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 85%, con un mínimo de 16% y un máximo de 100%. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,86$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

Las cifras medias del Índice de Quick en el primer año postrasplante en el grupo de Wisconsin fueron de 85%, con un valor mínimo de 24% y un máximo del 100%. En el grupo de Celsior, las cifras medias fueron de 85%, con un mínimo de 27% y un máximo de 100%. No se evidenciaron diferencias significativas ($p=0,88$) entre los dos grupos en función del líquido de preservación.

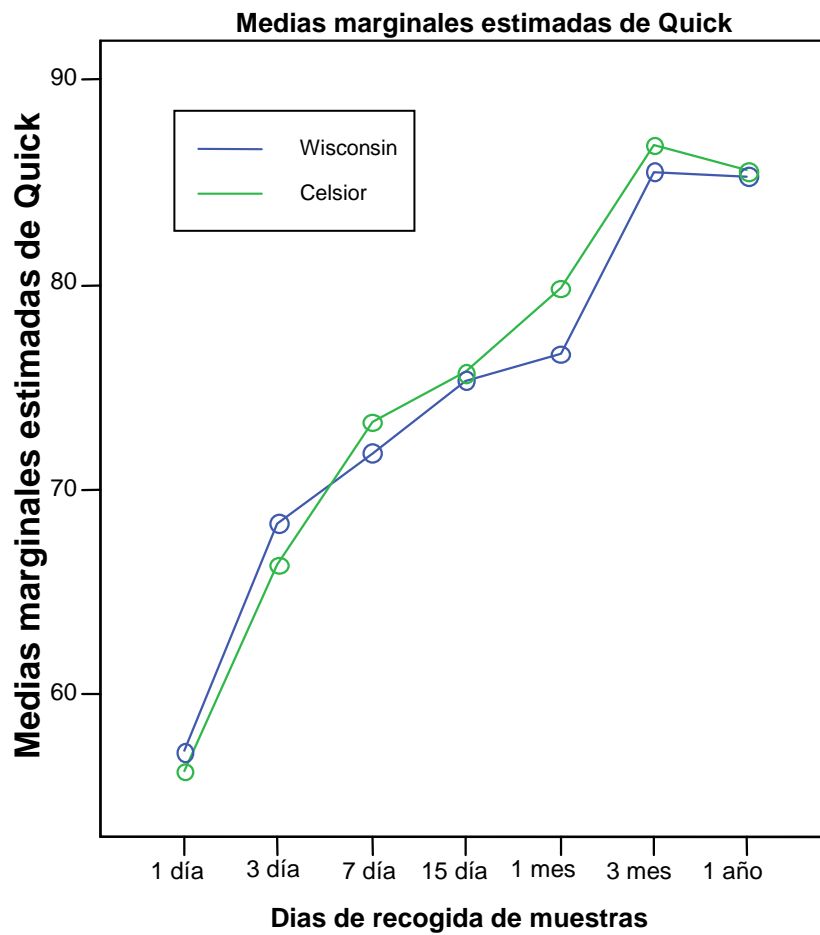
El estudio comparativo entre los valores de ambos grupos obtenidos a lo largo de los diferentes periodos estudiados, no han mostrado diferencias significativas (Tabla XXXVIII). En la figura 21 aparecen todos los resultados descritos anteriormente.

Tabla XXXVIII. Valores medios de Índice de Quick durante el 1^{er} año.

INDICE DE QUICK	LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN	Media	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mediana	Mínimo	Máximo	P
			Límites					
1 ^o día	Wisconsin	56,21	53,42	58,99	56,00	21	100	n.s.
	Celsior	55,36	52,49	58,23	54,00	11	100	
3 ^o día	Wisconsin	67,72	64,82	70,61	66,00	38	100	n.s.
	Celsior	64,87	62,25	67,49	63,00	35	100	
7 ^o día	Wisconsin	71,76	69,09	74,43	74,00	30	100	n.s.
	Celsior	71,89	68,72	75,06	70,00	34	100	
15 ^o día	Wisconsin	74,54	71,98	77,10	74,00	50	100	n.s.
	Celsior	74,45	71,76	77,13	73,00	42	100	
primer mes	Wisconsin	75,75	72,89	78,61	76,00	23	100	n.s.
	Celsior	78,14	75,16	81,12	80,00	21	100	
tercer mes	Wisconsin	85,12	82,29	87,95	87,00	40	100	n.s.
	Celsior	85,40	82,57	88,23	87,00	16	100	
primer año	Wisconsin	85,20	81,77	88,63	88,50	24	100	n.s.
	Celsior	85,77	82,62	88,92	87,00	27	100	

n.s.= no significativa

Fig. 21. Representación gráfica de las medias marginales de Índice de Quick durante el primer año.



V.6. DESCRIPCIÓN Y COMPARACIÓN EN LOS DOS GRUPOS DE LA DISFUNCIÓN INICIAL Y DEL FALLO PRIMARIO DEL INJERTO.

V.6.1. DISFUNCIÓN INICIAL Y FALLO PRIMARIO DEL INJERTO.

La función inicial del injerto ha sido buena en una amplia mayoría de los casos de ambos grupos del estudio, con un porcentaje de 82,6% y 76 casos con una buena evolución del injerto en el grupo de Celsior frente al grupo de Wisconsin, 82,5% y 85 casos respectivamente, sin diferencias significativas.

En el grupo de Celsior se diagnosticaron 14 casos (15,2%) de disfunción severa del injerto y 2 casos (2,2%) de fallo primario del injerto. En el grupo de Wisconsin observamos 16 casos (15,5%) de disfunciones severas y 2 casos (1,9%) de fallos primarios.

No se observaron diferencias en la distribución de la función inicial de los injertos trasplantados en los receptores ($p=0,83$) en función del líquido de preservación. Tanto al comparar la adecuada función hepática como la disfunción inicial y el fallo primario entre los dos grupos.

Los resultados de funcionalidad inicial pueden consultarse en la tabla XXXIX.

Tabla XXXIX. Funcionalidad inicial del injerto.

			LIQUIDO DE PRESERVACIÓN			
			Wisconsin	Celsior	Total	p
FUNCIÓN INICIAL DEL INJERTO	Buena	n	85	76	161	n.s.
		% función inicial	52,8%	47,2%	100 %	
		% líquido preservación	82,5%	82,6%	82,6%	
		% del total	43,6%	39,0%	82,6%	
	Disfunción severa	n	16	14	30	n.s.
		% función inicial	53,3%	46,7%	100 %	
		% líquido preservación	15,5%	15,2%	15,4%	
		% del total	8,2%	7,2%	15,4%	
	Fallo primario	n	2	2	4	n.s.
		% función inicial	50,0%	50,0%	100 %	
		% líquido preservación	1,9%	2,2%	2,1%	
		% del total	1,0%	1,0%	2,1%	
		n	103	92	195	n.s.
		% función inicial	52,8%	47,2%	100 %	
		% líquido preservación	100 %	100 %	100 %	
		% del total	52,8%	47,2%	100%	

n.s.= no significativa

V.6.2. EVOLUCIÓN DE LA DISFUNCIÓN Y DEL FALLO PRIMARIO DEL INJERTO.

En el grupo de Wisconsin, el 17,4% (18 pacientes) presentaron una disfunción severa o un fallo primario (como se ha comentado en el apartado V.6.1). Todos los casos con disfunción inicial severa 16 casos (89%) se resolvieron de forma satisfactoria y de forma espontánea con soporte médico exclusivamente. Ahora bien, de los dos pacientes con fallo primario (11%), uno se resolvió favorablemente tras practicarle un retrasplante, pero el otro caso con fallo primario, falleció en el servicio de reanimación el tercer día postoperatorio sin poder recibir un retrasplante tras sufrir un fallo multiorgánico.

En el grupo de Celsior, un total de 16 pacientes (17,4%) presentaron un cuadro de disfunción severa o fallo primario. Un total de 11 pacientes (89%) se resolvieron satisfactoriamente tras tratamiento y soporte médico adecuado. Los 2 pacientes con fallo primario necesitaron un retrasplante urgente. Los tres pacientes con disfunción inicial severa fallecieron, uno de ellos antes del primer mes postoperatorio por un fallo multiorgánico sin poder recibir un retrasplante, otro en el primer mes postoperatorio por sepsis bacteriana y fúngica con fallo renal, y el otro en el segundo mes tras el trasplante por una neumonía nosocomial y recurrencia del virus C.

Estos datos comentados anteriormente aparecen en la tabla XL.

Tabla XL. Evolución de la disfunción y del fallo primario.

		LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN				P
		Wisconsin (n=18)		Celsior (n=16)		
		Nº	%	Nº	%	
EVOLUCIÓN DE LA DISFUNCIÓN Y DEL FALLO PRIMARIO	Resueltos (27)	16	89	11	79	n.s.
	Retrasplante (3)	1	5,5	2	12,5	n.s.
	Exitus (4)	1	5,5	3	18,5	n.s.

n.s.= no significativa

No se evidenciaron diferencias en la distribución de la evolución en la función inicial y fallo primario de los injertos trasplantados en los receptores ($p=0,11$) en función del líquido de preservación.

V.7. DESCRIPCIÓN Y COMPARACIÓN EN LOS DOS GRUPOS DE LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

V.7.1. HEMORRAGIA POSTOPERATORIA EN CAVIDAD ABDOMINAL.

En el grupo de Wisconsin se evidenciaron 9 hemorragias postoperatorias (8,7%), de las cuales 6 se resolvieron con tratamiento conservador, al mantenerse estable la situación clínica y hemodinámica de los pacientes. En 3 casos se procedió a una laparotomía exploratoria, lavado de cavidad con evacuación de coágulos y hemostasia tras localizar el punto sangrante.

En el grupo de Celsior se observaron 10 casos (11%) de sangrado intraabdominal, en 6 de ellos se mantuvo una situación hemodinámica estable por lo que se realizó tratamiento conservador, y en 4 casos se procedió a una laparotomía exploratoria. Las complicaciones hemorrágicas aparecen en la tabla XLI.

Tabla XLI. Complicaciones hemorrágicas en los receptores.

		LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN				p
		Wisconsin		Celsior		
		Nº	%	Nº	%	
HEMORRAGIA INTRACAVITARIA POSTOPERATORIA	No	94	91,3	82	89	n.s.
	Sí, no operada	6	5,8	6	6,6	
	Sí, operada	3	2,9	4	4,4	

n.s.= no significativa

No existen diferencias en la distribución de las complicaciones hemorrágicas de los receptores ($p=0,83$) en función del líquido de preservación.

V.7.2. COMPLICACIONES ARTERIALES.

La complicación arterial más frecuente encontrada en ambos grupos ha sido la trombosis de la arteria hepática, dos casos (1,9%) en el grupo de Wisconsin y tres casos en el grupo de Celsior (3,3%).

En los casos de trombosis del grupo de Wisconsin, se realizó un retrasplante en un caso en el octavo mes tras el trasplante por la trombosis arterial, y el otro caso fue exitus letalis en el cuarto día postoperatorio por un tromboembolismo pulmonar masivo.

En el grupo de Celsior hubo un exitus letalis en el cuarto mes postoperatorio de forma súbita al diagnosticarse la trombosis arterial. Un segundo paciente se retrasplantó por trombosis al mes tras el trasplante, y un paciente que se recuperó con tratamiento médico.

La estenosis arterial se presentó en 1 caso (1%) en el grupo de Wisconsin, que evolucionó favorablemente sin tratamiento quirúrgico, y un caso (1,1%) en el grupo de Celsior que falleció posteriormente a los 25 días tras el trasplante por un accidente vascular cerebral masivo. Los resultados obtenidos se detallan en la tabla XLII.

Tabla XLII. Complicaciones arteriales de los receptores.

		LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN				p
		Wisconsin		Celsior		
		Nº	%	Nº	%	
COMPLICACIONES ARTERIALES	No	100	97,1	88	95,7	n.s.
	Trombosis arteria hepática	2	1,9	3	3,3	
	Estenosis arterial	1	1,0	1	1,1	

n.s.= no significativa

No existen diferencias en la distribución de las complicaciones arteriales de los receptores ($p=0,84$) en función del líquido de preservación.

V.7.3. COMPLICACIONES VENOSAS.

Un caso (1%) de trombosis portal tumoral se diagnosticó entre las complicaciones venosas en el grupo de Wisconsin falleciendo el paciente el segundo día postoperatorio con fallo multiorgánico y sin haberse podido realizar un retrasplante.

En el grupo de Celsior un caso (1,1%) de estenosis con trombosis de las venas suprahepáticas, diagnosticada durante el postoperatorio a los 12 días del trasplante y que requirió un retrasplante urgente.

No se han observado diferencias en la distribución de las complicaciones venosas de los receptores ($p=0,36$) en función del líquido de preservación.

En la tabla XLIII aparecen reflejados todos los resultados de las complicaciones venosas de los receptores.

Tabla XLIII. Complicaciones venosas de los receptores.

		LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN				P
		Wisconsin		Celsior		
		Nº	%	Nº	%	
COMPLICACIONES VENOSAS	No	102	99	91	98,9	n.s.
	Trombosis portal	1	1	0	0	
	Estenosis- trombosis suprahepáticas	0	0	1	1,1	

n.s.= no significativa

V.7.4. COMPLICACIONES BILIARES.

El tipo principal de anastomosis biliar realizado ha sido la colédoco-coledociana, en un 95,2% en el grupo de Wisconsin, y en un 95,7% en el de Celsior. Sólo en un 3,8% de los casos de Wisconsin y en un 4,3% de casos en el grupo de Celsior se practicó una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux. En un caso no se realizó anastomosis biliar ninguna por parada cardiorrespiratoria intraoperatoria con exitus del paciente.

No existen diferencias en la distribución del tipo de anastomosis realizada en la vía biliar de los receptores ($p=0,63$) en función del líquido de preservación.

En cuanto a las complicaciones biliares, en el grupo de Wisconsin, no aparecieron en 81 casos (78,6%), hubo 21 casos con complicaciones inmediatas (20,4%) y un caso de complicación tardía (1%). En el grupo de Celsior, no hubo complicaciones biliares en 76 casos (82,6%), en 16 casos (17,4%) aparecieron complicaciones inmediatas, y no hubo complicaciones tardías. No existen diferencias en la distribución de las complicaciones biliares de los receptores ($p=0,54$) en función del líquido de preservación.

Desglosando las complicaciones biliares en sus diferentes tipos, se puede concretar lo siguiente:

En el grupo de Wisconsin se evidenció una fístula en el 8,7% (9 casos), de las cuales 6 fueron fístulas anastomóticas (5,8%) y 3 a través del tubo de Kehr (2,9%).

En el grupo de Celsior, se diagnosticó un 9,7% (9 casos) de fístulas de las cuales 5 casos fueron fístulas a nivel de anastomosis (5,4%) y 4 fístulas por el tubo de Kehr (4,3%). No se observaron diferencias en la distribución de las fístulas biliares diagnosticadas en los receptores ($p=0,86$) en función del líquido de preservación.

Por lo que respecta a las estenosis biliares, se obtuvieron los siguientes resultados:

En el grupo de Wisconsin se observaron 3,9% (4 casos) estenosis, de los cuales 3 fueron estenosis anastomóticas (2,9%) y un caso de estenosis no anastomótica (1%). La estenosis asociada a colangitis desembocó en una pancreatitis y posterior fallo multiorgánico con fallecimiento del paciente a los tres meses y medio postrasplante.

En el grupo de Celsior, solamente se evidenciaron estenosis en el 2,2% (2 casos) de estenosis anastomóticas y ninguno de estenosis no anastomótica. No se evidenciaron diferencias en la distribución de las estenosis biliares de los receptores ($p=0,69$) en función del líquido de preservación.

Los resultados pueden verse de manera detallada en la tabla XLIV.

Tabla XLIV. Tipo de anastomosis y complicaciones biliares de los receptores.

		LÍQUIDO DE PRESERVACIÓN				p
		Wisconsin		Celsior		
		Nº	%	Nº	%	
Anastomosis biliar	No realizada	1	1	0	0	n.s.
	Colédoco-colédoco	99	95,2	88	95,7	
	Hepático-yeyuno	4	3,8	4	4,3	
Complicación biliar	No	81	78,6	76	82,6	n.s.
	Si	21	20,4	16	17,4	
	Si, tardía	1	1	0	0	
Fístula biliar	No	94	91,3	83	90,2	n.s.
	Anastomótica	6	5,8	5	5,4	
	Kehr	3	2,9	4	4,3	
Estenosis biliar	No	99	96,1	90	97,8	n.s.
	Anastomótica	3	2,9	2	2,2	
	No anastomótica	1	1	0	0	

n.s.= no significativa

V.8. DESCRIPCIÓN Y COMPARACIÓN EN LOS DOS GRUPOS DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES Y DE LOS INJERTOS HEPÁTICOS.

La supervivencia actuarial de los pacientes en los dos grupos de estudio ha sido determinada mediante el método de Kaplan-Meier, y se pueden observar los resultados en la gráfica de la figura 22.

La supervivencia actuarial de los pacientes durante el primer año es del 84,6% en el grupo de Wisconsin, con un error alfa de 0,035, mientras que en el grupo Celsior presenta una supervivencia actuarial del 83,7 %, con error alfa de 0,038. No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Durante el primer año, en el grupo de Wisconsin hemos observado una supervivencia del injerto de 80,7 % frente al 81,5 % en el grupo de Celsior, con un error alfa de 0,038 y 0,040, respectivamente. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Los resultados de supervivencia de los injertos se muestran en la gráfica de la figura 23.

Durante el segundo año postrasplante, en el grupo de Wisconsin la supervivencia actuarial observada es de 80,7 % frente al 77 % obtenida en el grupo de Celsior, también sin que existan diferencias significativas entre ambos grupos de estudio. El error alfa ha sido de 0,038 en el caso del grupo de Wisconsin, mientras que en el grupo de Celsior, el error alfa es de 0,044.

La supervivencia de los injertos a los dos años ha sido de 76,5 % en el grupo de Wisconsin, con un error alfa de 0,042 y en el caso de Celsior de 73,7 con un error alfa de 0,046. No pudiendo afirmar que existan diferencias significativas.

En el grupo de Wisconsin, la supervivencia de los pacientes durante el tercer año es del 76,3 %, con un error alfa de 0,048. En el grupo de Celsior, la supervivencia es de un 74,3 %, con un error alfa de 0.05. Tampoco hemos

encontrado en este caso, diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

En el tercer año, la supervivencia de los injertos hepáticos en el grupo de Wisconsin ha sido de 73,1% con un error alfa de 0,051 y de 67% en el grupo de Celsior, sin encontrar diferencias significativas.

En la figura 22 y 23 se muestra el resultado del ajuste de las curvas de supervivencia.

Fig. 22. Representación gráfica de la supervivencia de los pacientes en los 3 primeros años postrasplante.

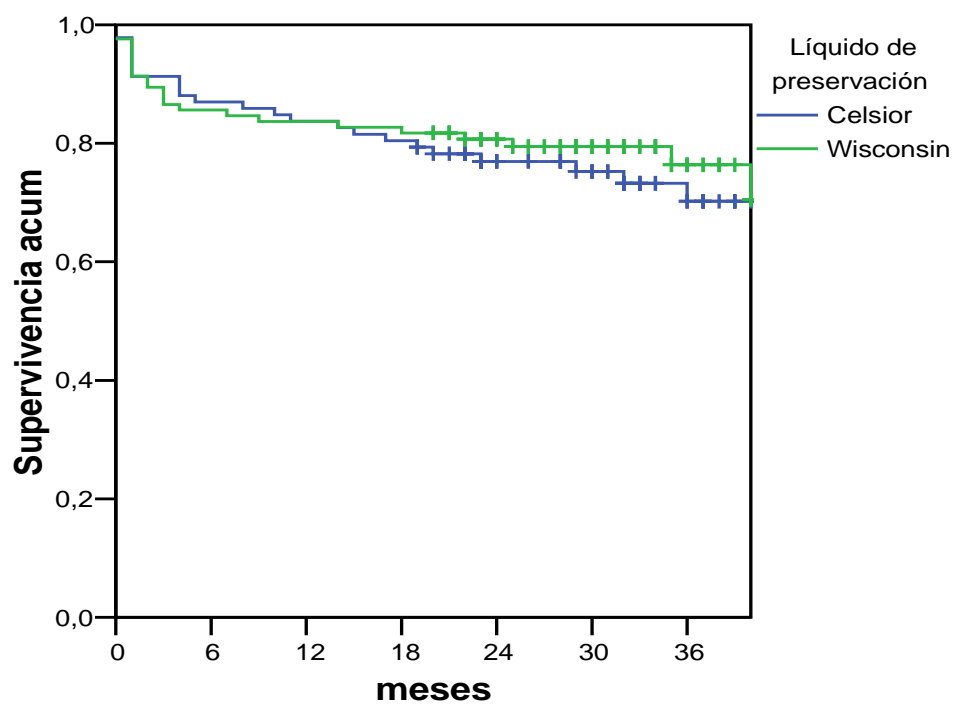
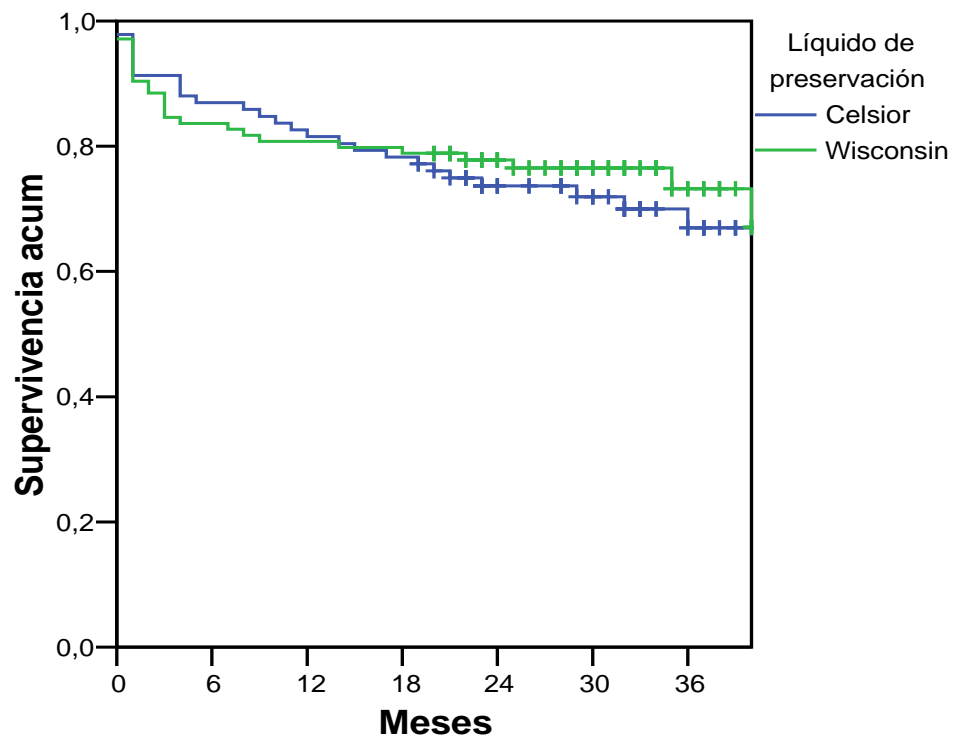


Fig. 23. Representación gráfica de la supervivencia de los injertos hepáticos en los 3 primeros años postrasplante.



VI. DISCUSIÓN.

Previamente al análisis y discusión de los resultados obtenidos en este trabajo, creemos conveniente realizar algunas consideraciones acerca de los grupos estudiados.

El período de reclutamiento de casos para este estudio fue de 26 meses, comprendidos entre Marzo de 2003 y Mayo de 2005. Durante este período inicialmente se incluyeron todos los aloinjertos procedentes de donantes cadáver y destinados a trasplante hepático primario, y a receptores adultos de un solo órgano (según los criterios de inclusión expuestos en el apartado IV.2) a los que se practicó un trasplante hepático ortotópico en la Unidad Hepatobiliopancreática y de Trasplante del Hospital Universitario La Fe de Valencia durante un período de 28 meses consecutivos. La serie total fue de 232 pacientes incluidos en el estudio.

En base a los criterios específicos de inclusión y exclusión empleados en este estudio, y como quedó detallado en el apartado IV.3 del capítulo de Material y Método, y en el apartado V.1 del capítulo de Resultados, se excluyeron del estudio un total de 37 trasplantes hepáticos realizados durante el período de estudio. De ellos, 14 trasplantes al ser destinado el hígado a retrasplantes, 10 trasplantes por ser pediátricos, 9 trasplantes por proceder el hígado donante de otras unidades de trasplante hepático, 3 por corresponder a trasplantes combinados y 1 trasplante al fallecer el receptor durante el acto operatorio.

Así pues, el total de pacientes incluidos finalmente en este estudio ha sido de 195 pacientes, de los cuales 103 fueron perfundidos con la solución de Wisconsin y 92 injertos con la solución de Celsior. Pensamos que es importante remarcar que tanto la técnica quirúrgica en el donante y el receptor como los criterios de selección de donantes y receptores, así como el manejo preoperatorio, perioperatorio y postoperatorio de todos los casos fueron realizados por un mismo grupo de profesionales con los mismos criterios de actuación y siguiendo los mismos protocolos de actuación medico-quirúrgicos, lo que le confiere a la serie un mayor robustez y homogeneidad y un menor riesgo potencial en la aparición de sesgos a la hora de analizar los resultados.

La edad media en toda la serie de donantes ha sido de 52 años con un predominio de la incidencia en la sexta década de la vida. En cuanto al sexo se observa un ligero predominio de los varones (56,5%) sobre las mujeres.

Al analizar las características más relevantes de los dos grupos del estudio, obtuvimos los siguientes resultados:

- No hubo diferencias entre los dos grupos en la distribución de los donantes por sexo.
- Tanto la edad media de la serie global como la edad media de los varones y de las mujeres fueron similares en los dos grupos de estudio.
- Los valores medios de AST en los donantes fueron similares en ambos grupos.
- Los valores medios de ALT en los donantes mostraron valores similares en ambos grupos.
- Los valores de bilirrubina total en los donantes fueron similares en ambos grupos de estudio.
- Los valores de Índice de Quick en los donantes fueron comparables en los dos grupos.
- La distribución de los donantes según la causa de la muerte no evidenció diferencias en ambos grupos.
- Los episodios de hipotensión en los donantes acaecidos durante el mantenimiento clínico fueron comparables en los dos grupos.
- No hubo diferencias significativas en cuanto al empleo de fármacos vasopresores en el mantenimiento clínico de los donantes en ambos grupos.
- Todos los injertos hepáticos obtenidos de los donantes presentaban una esteatosis macroscópica menor del 30%.

Por tanto, podemos afirmar que esta serie de donantes incluidos en el estudio es una serie representativa en cuanto a sus características demográficas generales de los donantes de injertos hepáticos que se dan en el ámbito de la Comunidad Valenciana en particular y en España en general ⁽⁹¹⁾.

No hay diferencias entre las dos series en lo que se refiere a asignación de donantes y, por consiguiente, no existe ningún factor que pueda sesgar los resultados posteriores obtenidos tras la utilización de cualquiera de las dos soluciones de preservación del estudio.

En cuanto a la distribución de los receptores según el grupo sanguíneo ABO al que pertenecían, no se observaron diferencias significativas al comparar los dos grupos de estudio.

La edad media de los receptores en toda la serie ha sido de 53 años. La mayor parte de ellos correspondían a varones (77,3%), frente a un menor número de mujeres.

La clasificación de los receptores según el grupo diagnóstico al cual pertenecían no evidenció diferencias significativas en ambos grupos. Así ocurrió al comparar entre ambos la presencia de virus o no en los receptores, a la presencia de virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la distribución de la etiología alcohólica, ni la presencia tumoral de hepatocarcinoma.

La distribución según el estadio de Child-Pugh de los receptores fue similar tanto en el grupo de Wisconsin como en el de Celsior.

Podemos, en principio, asumir que toda la serie de pacientes incluidos en el estudio como receptores es representativa por sus características demográficas con los receptores que se incluyen en lista para trasplantes en la Comunidad Valenciana y en España ⁽⁹²⁾.

Todas las características mencionadas hasta el momento muestran que ambos grupos de estudio son homogéneos en cuanto a las causas potenciales de provocar lesiones en la fase de pre-preservación. Estas lesiones aluden a todas aquellas noxas en los hígados ⁽⁹³⁾ que ocurren antes del enfriamiento y de la perfusión con solución de preservación del injerto en el donante. Entre ellas, enfermedades hepáticas previas en el donante como infecciones víricas, fibrosis hepática o esteatosis macroscópica mayor del 30% que influyen en la evolución clínica y en la función hepática tras el trasplante, como se ha demostrado en varios estudios clínicos de trasplante hepático ^(94, 95).

La distribución de los pacientes según se observase o no intraoperatoriamente congestión hepática tras el desclampaje no ofrece diferencias estadísticamente significativas.

Tanto el consumo de unidades de concentrados de hematíes, como el consumo de pools de plaquetas, el consumo de unidades de plasma y el sangrado evidenciado intraoperatoriamente en el salvacélulas fueron similares en los dos grupos de estudio y sin diferencias significativas.

VI.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS DOS SOLUCIONES DE PRESERVACIÓN EMPLEADAS EN EL ESTUDIO.

En el campo del trasplante de órganos y de su conservación ha habido un importante progreso en la comprensión de los mecanismos de lesión celular inducidos por la isquemia, y consecuentemente en el desarrollo, tanto a nivel fisiológico como farmacológico, de las soluciones de preservación y conservación de tejidos y células en condiciones de isquemia fría.

Hasta hace sólo unos años, la solución de la Universidad de Wisconsin era considerada el líquido de preservación “gold standard” para la mayoría de los órganos abdominales (hígado, riñón, páncreas). Sin embargo, ciertas reticencias a su empleo han aparecido debido al alto contenido en potasio, que podía aumentar el desarrollo de una contracción vascular calcio-dependiente, lo que causaría una mayor resistencia a la perfusión al provocar una contracción de los capilares glomerulares renales, una disfunción a nivel endotelial y un daño del tracto biliar subcelular en los tiempos de isquemia fría prolongados.

La formulación de la relativamente nueva solución de Celsior[®] aborda los mismos problemas planteados en la preservación de órganos ya reconocidos por Belzer⁽¹⁾ con la solución UW.

Los principales problemas en la preservación son los siguientes:

1. El edema intracelular.
2. La lesión por radicales libres de oxígeno.
3. La limitación de la sobrecarga de calcio intracelular.

1. El edema intracelular.

Con la solución de Viaspan[®], las sustancias impermeabilizantes para el control del edema intracelular son el lactobionato y la rafinosa. Con la solución de Celsior[®] son lactobionato y manitol.

Debido a que el manitol posee un peso molecular más pequeño que la rafinosa (180 y 594 daltons, respectivamente), se podría suponer que el primero difundiría más fácilmente en el interior de la célula, disminuyendo la capacidad de prevención del edema celular. Sin embargo, algunos estudios realizados, que comentamos a continuación, evidencian que esta disminución en la prevención del edema no ocurre.

En un estudio de trasplante hepático realizado en ratas⁽⁹⁶⁾, la supresión de rafinosa de la solución UW no tuvo consecuencias significativas en la preservación del injerto hepático de las ratas. En otro estudio similar practicado también en ratas, la sustitución de la rafinosa por glucosa, que posee el mismo peso molecular que el manitol, no alteró la supervivencia postrasplante ni se observó un aumento del edema celular⁽⁹⁷⁾.

Además, al respecto se ha publicado⁽⁹⁸⁾ que las soluciones que contienen histidina-lactobionato (sin rafinosa) consiguen una protección equivalente, o incluso superior (dependiendo del modelo animal de experimentación), del edema celular que la solución Viaspan[®] standard.

Por otro lado, Celsior[®] está exenta en su composición de sustancias coloideas, lo que comporta un destacado descenso en su viscosidad (Celsior[®]: 1150 mm² /seg., y UW: 3159 mm² /seg.) y una mejoría relativa en su capacidad de perfusión del órgano. Al contrario que la solución UW, que contiene coloides como el hidroxietil-starch que es útil para la perfusión de órganos aislados, pero no para el almacenamiento y durante la cirugía del banco⁽⁹⁹⁾.

En conclusión, podemos suponer que la composición del Celsior[®] es al menos tan efectiva como la solución de UW en la prevención del edema de hígados preservados en frío.

2. La lesión por radicales libres de oxígeno.

Con respecto a la lesión por radicales libres, el glutatión reducido, presente en la solución de Celsior[®], es uno de los antioxidantes utilizados en clínica más efectivos en la actualidad, en contraste con el glutatión usado en Viaspan[®], que es oxidado rápidamente. Esto sucede porque en la solución de Celsior[®] se ha introducido un captador de oxígeno que permite que el glutatión permanezca reducido durante más tiempo (un 80% a los dos años del almacenamiento a 4° C) con una mayor eficacia contra los radicales libres⁽¹⁰⁰⁾.

Además del glutatión reducido, el lactobionato también participa en la prevención de las lesiones oxidativas mediante su capacidad quelante del hierro, siendo este último el mayor catalizador de las reacciones químicas generadoras de radicales hidroxilo. En este caso, ambas soluciones de preservación poseen una eficacia similar al contener altas concentraciones de lactobionato.

Celsior[®] contiene dos antioxidantes adicionales con respecto a la solución UW, el manitol que actúa como neutralizador de radicales hidroxilo, y la histidina que es un antioxidante de los radicales derivados del oxígeno⁽¹⁰¹⁾. Por tanto, el contenido de antioxidantes de la solución Celsior[®] probablemente sea al menos tan efectiva como la solución UW en cuanto a la prevención de las lesiones por radicales libres.

3. La sobrecarga de calcio.

El problema de la sobrecarga de calcio es clave en la lesión tisular tras la isquemia fría y la reperfusión. Su prevención es fundamental en el trasplante cardíaco debido a la participación del calcio en el proceso de contracción-excitación. Sin embargo, existen indicios de que la sobrecarga de calcio tiene un papel importante en células sin excitabilidad y contribuye a la disfunción primaria

del injerto en riñones y en hígado. Estos indicios se basan en diversos experimentos fisiopatológicos.

La conservación de injertos en frío se asocia a un incremento del sodio intracelular tras la inhibición inducida por la hipotermia de la enzima Na^+/K^+ ATPasa, cuya actividad a 10°C de temperatura paraliza en corazón e hígado. Esta sobrecarga de sodio puede provocar una sobrecarga de calcio mediante un intercambio de sodio-calcio que actúa a nivel tisular en el hígado de la rata ⁽¹⁰²⁾.

Además, los iones calcio participan en la lesión de la membrana interna mitocondrial (iniciando una permeabilización progresiva) inducida tras exponer las mitocondrias hepatocitarias de la rata a los radicales libres de oxígeno.

La solución UW no contiene ninguna sustancia designada específicamente para controlar la sobrecarga de calcio, e incluso, la baja concentración de sodio (25 mmol/L) de esta formulación intracelular puede producir una acumulación de calcio. El alto contenido en potasio de la solución UW es aparentemente el responsable de causar contracciones asociadas al calcio, lo que produciría contracciones de los capilares glomerulares tras el trasplante renal, y también lesiones endoteliales y daños en el tracto biliar en trasplantes hepáticos tras largos tiempos de isquemia fría ^(103, 104).

En la solución Celsior[®], la composición se ha diseñado para evitar esta sobrecarga cálcica con una formulación iónica extracelular con mayor contenido en sodio y suplementada con magnesio.

Como se ha visto en nuestro estudio (en el apartado V.4.1) en lo referente al grado de congestión hepática intraoperatoria valorada por el cirujano tras el desclampaje, no ha habido diferencias en los dos grupos de estudio. Aunque sabemos que las causas de la congestión hepática tras el desclampaje es multifactorial, el edema intracelular e intersticial producido por lesiones de isquemia-reperfusión influye en la producción de la congestión y edema del injerto tras el desclampaje.

Los resultados similares tanto en el grupo de Wisconsin como en el grupo de Celsior en cuanto a presencia de congestión hepática nos pueden estar sugiriendo que la formulación de la solución de Celsior es tan efectiva en la prevención del edema intracelular e intersticial del injerto como la formulación de la solución de Wisconsin.

VI.2. VALORACIÓN DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS ESTUDIADOS.

En estudios preclínicos experimentales, Audet y colaboradores⁽¹⁰⁵⁾ publicaron un trabajo en cerdos donde encontraron unos niveles menores de enzimas hepáticas y de bilirrubina en el grupo de Celsior, sin diferencias significativas, y con niveles de protrombina similares en los dos grupos, concluyendo que la solución de Celsior era equivalente a la solución de Wisconsin en términos de función del injerto y supervivencia del animal de experimentación, y destacan que el mayor contenido de sodio de Celsior podría evitar la hiperpotasemia observada en hígados perfundidos con Wisconsin en el momento de la reperfusión.

Otro de los primeros estudios experimentales realizado por Cascales y su equipo⁽¹⁰⁶⁾ en ratas demostró que los parámetros bioquímicos hepáticos analizados (producción de bilis, enzimas de necrosis hepatocelular) a las 0 horas y a las 24 horas de la isquemia fría, no variaban de forma significativa entre Celsior y Wisconsin. Tan solo hallaron diferencias en el patrón histológico de lesión de preservación a las 24 horas de la isquemia fría, con predominio en las zonas centrolobulillares. Los autores concluían que la solución de Celsior era adecuada para la preservación menor de 24 horas, con una eficacia similar a la obtenida con la solución de Wisconsin.

Valero y su equipo⁽¹⁰⁷⁾ en un estudio realizado con cerdos como animales de experimentación comparando la eficacia de Celsior y Wisconsin demostraron que eran similares, con una preservación media de 6 horas.

En nuestro estudio, las cifras de AST no han mostrado diferencias significativas en todo el período de recogida de muestra durante el primer año postrasplante. Como publicó Cofer⁽¹⁰⁸⁾, estos resultados nos llevan a pensar en una equivalencia entre la solución de Celsior y la solución de Wisconsin en cuanto a lesiones de preservación debidos a isquemia, ya que según este autor, los niveles

séricos de AST son el mejor indicador de lesión de preservación por isquemia entre los parámetros habituales obtenidos durante el postoperatorio temprano.

Debemos aceptar que la gran variabilidad de este parámetro analítico durante los primeros días del postoperatorio puede afectar la sensibilidad de esta prueba en la detección de diferencias entre los grupos.

En un trabajo realizado en el Hospital A. Gemelli de Roma, comparando 39 injertos perfundidos con solución de Wisconsin y con solución HTK, sólo se encontraron cifras mayores de AST en el séptimo día postoperatorio estadísticamente significativas en los injertos perfundidos con Wisconsin. En el resto de parámetros analíticos estudiados (ALT, bilirrubina total y tiempo de protrombina) no se observaron diferencias ⁽¹⁰⁹⁾.

En el estudio realizado por el centro de trasplante de Fortaleza (Brasil) comparando 43 injertos hepáticos perfundidos con Wisconsin y con solución de Collins solamente se observó un aumento significativo de los niveles de INR (International Normalized Ratio) durante el primer día de estudio, siendo las cifras de ALT, bilirrubina total similares durante el seguimiento de la primera semana postoperatoria, y cifras de INR similares a partir del tercer día postoperatorio ⁽¹¹⁰⁾.

Uno de los parámetros que ha presentado diferencias significativas entre los dos grupos del presente trabajo ha sido un aumento de los niveles de bilirrubina total durante el primer mes postoperatorio en el grupo de Wisconsin frente al Celsior, una diferencia estadísticamente significativa con una $p=0,03$, con un valor medio en el grupo de Wisconsin de 3,77 mg/dL. En el grupo de Celsior hemos encontrado unos valores medios de bilirrubina total de 3,76mg/dL. Estos valores más elevados de bilirrubina total en el primer mes postrasplante en el grupo de UW podrían considerarse como un dato de una preservación de los injertos más deficiente en este grupo frente al grupo de Celsior, al entender que ha habido lesiones intrahepáticas tardías de la vía biliar. Estos datos se correlacionan con los obtenidos en este mismo estudio de las complicaciones biliares postrasplante, que

se comentan en el apartado VI.4, y en el que hemos observado una tendencia a un mayor número absoluto de complicaciones biliares en el grupo de UW.

En el estudio prospectivo realizado por Pedotti y colaboradores ⁽¹¹¹⁾ encuentran unos niveles de bilirrubina total mayores en el grupo de Wisconsin comparado con el grupo de Celsior. Observan una mejor excreción biliar postoperatoria, con niveles de bilirrubina total menores en el quinto día postoperatorio en los injertos hepáticos perfundidos con Celsior significativamente estadísticos. Atribuyen como posible mecanismo responsable de lo anteriormente citado a la protección de la solución de Celsior contra la sobrecarga de calcio, la cual induce una contracción microvascular calcio-dependiente, y como resultado una resistencia mayor a la perfusión y consiguientes lesiones endoteliales. La solución de Wisconsin no contiene ningún componente específicamente relacionado en la prevención de la sobrecarga de calcio intracelular, al contrario que la solución de Celsior que, por su formulación iónica extracelular suplementada con ión magnesio, garantiza una mejor prevención de la sobrecarga de calcio y posiblemente de la lesión endotelial.

El aumento de estas cifras de bilirrubina más elevadas en el grupo de UW observadas en nuestro estudio reafirma los resultados observados por Canelo ⁽¹¹²⁾ de que una solución más viscosa, como es el caso del Viaspan, perfundiría peor las áreas más distales del órgano sobre todo en las zonas arteriales, de las que depende el árbol biliar que las soluciones más fluidas. En el caso de la solución de Celsior su composición más fluida permitiría una mejor perfusión de las áreas arteriales hepáticas distales lo que se traduciría en una mejor conservación y preservación del árbol biliar, con un número menor de complicaciones biliares tardías.

Destacan también en nuestro estudio unos niveles superiores de ALT en el grupo de Wisconsin frente al grupo de Celsior en el tercer mes postoperatorio, con significación estadística ($p=0,01$), un valor medio de 96 UI, un intervalo de confianza del 95% de 75,65-116,72, y rango de 8-559 en el grupo UW. En el grupo de Celsior el valor medio que hemos encontrado ha sido de 71 UI, un intervalo de confianza de 51,98-90,17 y un rango de 10-519 en el tercer mes postoperatorio.

Este aumento de las cifras de ALT en el grupo de Wisconsin sólo se ha observado en el tercer mes, sin evidenciarse un aumento progresivo o un aumento inicial y mantenido en el tiempo que se podría atribuir a una deficiente conservación del injerto hepático.

Este resultado no debería atribuirse a una peor función hepática de los hígados perfundidos con Wisconsin, ya que en el tercer mes postoperatorio pueden ser debidos estos mayores niveles de ALT a multitud de factores.

En cuanto a los niveles de Índice de Quick, los valores en ambos grupos de estudio han sido similares, sin diferencias estadísticamente significativas, lo que implica una recuperación funcional parecida de la síntesis hepática de proteínas de la cascada de la coagulación en los dos grupos.

VI.3. VALORACIÓN DE LAS DISFUNCIONES Y FALLOS PRIMARIOS DE LOS INJERTOS.

Analizando los datos de disfunción severa del injerto se evidencian prácticamente los mismos porcentajes de disfunción en ambos grupos. El 15,2 % de hígados (14 casos) perfundidos con la solución de Celsior[®] presentaron una disfunción severa frente a un porcentaje de 15,5% de disfunciones (16 casos) en el grupo de Wisconsin.

Las cifras de fallo primario son similares en los dos grupos con un 1,9% de fallos primarios en el grupo de Wisconsin y un 2,2% en el grupo de Celsior. Estos resultados obtenidos son concordantes con los estudios preclínicos ^(105, 107) y clínicos en humanos ⁽¹¹³⁾ realizados, destacando tanto la efectividad como la equivalencia de la solución de Celsior[®] frente a la solución de Wisconsin, al menos en el rango de los tiempos de isquemia fría obtenidos en nuestro estudio.

Ciertamente hemos de destacar que en esta serie estudiada los tiempos de isquemia fría son reducidos en los dos grupos, con una media de tiempo menor de 6 horas, y según publica Adam y colaboradores ⁽¹¹⁴⁾ en el Registro Europeo de Trasplante Hepático ⁽⁹²⁾, los tiempos de isquemia superiores a las 12 horas multiplican el riesgo de complicaciones y de muertes.

Finalmente, el análisis de nuestros resultados muestra que el tipo de solución de preservación utilizada no ha tenido una clara diferencia ni efecto ninguno sobre la recuperación y funcionalidad inicial del injerto, atendiendo a los datos de disfunción primaria y fallo primario postrasplante. En efecto, el porcentaje de recuperación y resolución de los cuadros ha sido similar en los dos grupos de estudio, con similares tasas de mortalidad.

VI.4. VALORACIÓN DE LAS COMPLICACIONES VASCULARES Y BILIARES.

En el apartado de complicaciones hemorrágicas (V.7.1) se han observado idéntico número de hemorragias intracavitarias que no requirieron intervención, y 3 hemorragias intervenidas en el grupo de Wisconsin frente a 4 en el grupo de Celsior, sin significación estadística y sin poder atribuirse claramente estas complicaciones al líquido de preservación debido a la multitud de factores que pueden intervenir.

En cuanto a las complicaciones arteriales, apartado V.7.2, se observaron 2 trombosis de la arteria hepática en el grupo de Wisconsin, una de ellas requirió un trasplante hepático urgente en el vigésimo segundo día postrasplante, y la otra fue exitus letalis por fallo multiorgánico en el cuarto día postrasplante.

De las tres trombosis arteriales del grupo de Celsior, una recibió un trasplante en el séptimo día postoperatorio, la segunda observada fue exitus por muerte súbita en el cuarto mes postoperatorio tras la trombosis, y la última se solucionó con tratamiento médico.

De las estenosis observadas una en cada grupo, el paciente del grupo de Wisconsin sigue vivo a los dos años y medio del seguimiento, y el paciente del grupo de Celsior falleció por hemorragia cerebelosa en el vigésimoquinto día postoperatorio. Ninguna de las dos soluciones de preservación del estudio destaca en cuanto a número ni porcentaje de complicaciones arteriales. No hemos encontrado diferencias significativas en ambos grupos, por lo que podemos sugerir que ambas son válidas para la preservación de injertos hepáticos en lo que se refiere a las complicaciones arteriales. Estos resultados son similares a los descritos por Nardo ⁽¹¹⁵⁾ en su estudio de preservación en donantes añosos.

De las complicaciones venosas mencionadas en el apartado V.7.3, se observó una trombosis portal masiva en el grupo de Wisconsin, cuyo paciente

falleció el segundo día postoperatorio. En el grupo de Celsior, se diagnosticó una estenosis-trombosis de venas suprahepáticas a los 6 meses postrasplante que necesitó un retrasplante urgente.

Tampoco encontramos diferencias significativas en los dos grupos de estudio en cuanto a las complicaciones venosas, por lo que ambas soluciones son equivalentes en este apartado.

Según aparece en el apartado V.7.4 de complicaciones biliares, en cuanto a fístulas biliares en el grupo de Wisconsin se encontraron 6 fístulas anastomóticas, una de ellas tras extracción accidental del tubo en T y otra con coledocolitiasis asociada; y 3 fístulas a través del tubo en T de Kehr que se resolvieron adecuadamente. En el grupo de Celsior encontramos cinco fístulas anastomóticas que se resolvieron y 4 fístulas a través del Kehr, una de ellas requirió retrasplante por trombosis de venas suprahepáticas y disfunción moderada del injerto. Este tipo de complicaciones biliares son similares en ambos grupos y no son atribuibles al líquido de preservación, sino más bien a la técnica quirúrgica. En cambio se observó una complicación biliar tardía en el grupo de UW y ninguna en el grupo de Celsior. Este tipo de complicaciones pueden deberse a preservaciones deficientes por la solución empleada, y aunque el número es muy bajo y no hay diferencias significativas, sí es destacable que sólo se han observado en el grupo de UW y no en el Celsior.

Dentro de las estenosis biliares, en el grupo de Wisconsin se observaron 3 estenosis anastomóticas (una de ellas asociada a coledocolitiasis y otra a colangitis) y una estenosis no anastomótica. En el grupo de Celsior, solamente se observaron 2 casos de estenosis anastomóticas y ninguno de estenosis no anastomótica. Las complicaciones estenóticas atribuibles a una peor conservación del injerto son las estenosis no anastomóticas. Como hemos comentado en el párrafo anterior, sólo en el grupo de UW se han observado complicaciones biliares atribuibles a una deficiente preservación, y aunque el número de casos es bajo, destaca la tendencia observada de un mayor número de complicaciones en este grupo frente al grupo de Celsior.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente y tras el estudio estadístico, no existen diferencias significativas en cuanto a las complicaciones biliares observadas en ambos grupos, aunque el mayor número de complicaciones registradas en el grupo de Wisconsin marca una tendencia ya observada en otros estudios comparativos hacia una menor tasa de complicaciones biliares en los injertos hepáticos de donantes cadáver y vivos perfundidos con soluciones de menor viscosidad que la solución de Wisconsin^(112, 115, 116, 117).

Una posible explicación a esta tendencia observada podría ser que gracias a la menor viscosidad de la solución de Celsior, la difusión del líquido de preservación en el espacio extracelular ocurre de manera más rápida y el enfriamiento del órgano se completa en un intervalo menor de tiempo, lo que permitiría una mejor conservación del árbol biliar. Moench⁽¹¹⁸⁾ ya planteó la hipótesis de que la alta viscosidad de la solución de Wisconsin podría iniciar la perfusión inadecuada de las arteriolas del árbol biliar y, por tanto, causar una deficiente preservación de los conductos biliares y de su epitelio.

Además, destacar que en condiciones normales de almacenamiento y transporte de órganos, la solución de Wisconsin puede alcanzar temperaturas bajo cero con cierta facilidad, lo cual induciría la formación de cristales en el líquido de conservación. Estos cristales ocluirían aparentemente las ramas terminales de la arteria hepática, que es la encargada del aporte sanguíneo de la vía biliar. Este tipo de cristales sólo se ha hallado en las soluciones de preservación cuando se ha utilizado la solución de Wisconsin y no en todos los grupos de estudio se han observado⁽¹¹⁹⁾.

Aunque se ha visto esta tendencia de las soluciones de menor viscosidad como Celsior y HTK en la prevención de complicaciones biliares, los estudios clínicos realizados no han demostrado diferencias significativamente estadísticas entre las diferentes soluciones de preservación, por lo que se requiere una mayor evidencia en los estudios futuros.

VI.5. VALORACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES Y DE LOS INJERTOS EN AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO.

Los resultados de supervivencia de los pacientes en el presente estudio muestran unos porcentajes similares en ambos grupos durante los tres primeros años postrasplante. En este estudio hemos analizado la supervivencia global en cada grupo de estudio, sin especificar la supervivencia según el grupo diagnóstico al que pertenecen los pacientes.

El análisis de supervivencia de ambos grupos evidencian que el tipo de solución empleada bien Celsior, bien Wisconsin, no muestran diferencias significativas en cuanto a la recuperación funcional del injerto tras el trasplante hepático, al menos con tiempos de isquemia relativamente cortos tanto en el grupo de Wisconsin de 362 minutos como en el grupo de Celsior con una media de 324 minutos. Otros estudios realizados ya sugieren y evidencian resultados similares, tanto en trabajos llevados a cabo en centros únicos ^(120, 121) como el nuestro, así como en estudios multicéntricos ⁽¹²²⁾.

Asimismo, otro estudio comparativo entre Celsior y Wisconsin realizado en donantes octogenarios muestra una supervivencia sin significación estadística a los 3 meses postrasplante, y sí muestra diferencias en supervivencia al año a favor de los injertos perfundidos con Celsior, aunque el autor no atribuye a la solución de preservación estas diferencias observadas ⁽¹¹⁵⁾.

La solución de Celsior tiene la ventaja de poder ser utilizada en la preservación de órganos intratorácicos y abdominales durante las extracciones multiorgánicas, lo cual facilita la técnica.

En conclusión, el análisis de los resultados en nuestro estudio sugieren que la supervivencia de los pacientes sometidos a un trasplante hepático es equivalente entre los injertos preservados con solución de Celsior o con la solución de

Wisconsin, al menos en tiempos de isquemia fría relativamente cortos como se dan en este estudio.

Como comentario final, podemos decir que, al igual que otros estudios y ensayos realizados, hemos comprobado en este trabajo que la solución de Celsior[®] es efectiva en la preservación y conservación de hígados en el trasplante, comparando la funcionalidad inmediata con la solución de la Universidad de Wisconsin, así como los parámetros estudiados en la presente tesis, tanto de supervivencia como de complicaciones tras tres años de seguimiento.

Por lo que podemos afirmar que ambas soluciones son apropiadas para su uso clínico en el proceso del trasplante ortotópico hepático, con las ventajas añadidas de la solución de Celsior de su utilización en trasplantes torácicos y abdominales.

Esta afirmación se fundamenta en la comprobación de unos índices de disfunción inicial y fallo primario del injerto similares en ambos grupos, así como el índice de complicaciones postrasplante potencialmente atribuibles a las soluciones de preservación utilizadas, y la supervivencia a los tres años postrasplante. Ciertamente hemos de destacar que en esta serie estudiada los tiempos de isquemia fría son reducidos en los dos grupos, con una media de tiempo menor de 6 horas, y según hemos comentado, los tiempos de isquemia superiores a las 12 horas multiplican el riesgo de complicaciones postrasplante y aumentan la mortalidad de los pacientes y la pérdida de injertos hepáticos.

La actual escasez de hígados ha traído como consecuencia unos tiempos en lista de espera más prolongados y la realización de trasplantes de hígados de donantes no tan óptimos o donantes de criterios extendidos, y por tanto más

susceptibles de presentar daños por isquemia-reperfusión y lesiones por preservación. Como muestra de estos órganos con criterios de donación más amplios podemos incluir a los hígados esteatósicos, los hígados de donantes a corazón parado y los donantes añosos. Los hígados esteatósicos representan alrededor del 30% de los posibles donantes hepáticos y el trasplante de estos órganos conlleva tasas de disfunción y fallo primario más elevadas. Las nuevas soluciones de preservación hepática deberán asegurar un aumento del empleo de injertos con criterios extendidos, con unos tiempos de isquemia mayores y así disminuir las listas de espera para trasplante⁽¹²³⁾.

Para mejorar la preservación de los órganos donantes de criterios extendidos se han propuesto modificaciones de las soluciones ya utilizadas actualmente y han aparecido soluciones novedosas en fase de experimentación y desarrollo.

Un ensayo clínico randomizado multicéntrico en fase II, publicado en el año 2007, experimenta con un inhibidor de la pancaspasa de amplio espectro con el fin de reducir las lesiones por isquemia-reperfusión en el trasplante hepático⁽¹²⁴⁾. Las caspasas son proteasas responsables de la activación de la apoptosis celular. El inhibidor de la pan-caspasa se administró durante la perfusión y la conservación en el hígado donante y la reperfusión en el receptor solamente, o en el donante, en la reperfusión y administración endovenosa en el receptor. Se demostró una disminución significativa de los niveles séricos de AST y ALT, y niveles menores de apoptosis en la primera semana postrasplante. La administración endovenosa del producto resultó no ser beneficiosa. Por ello, el uso de pan-caspasa en los líquidos de perfusión en el donante parece reducir los marcadores de lesión por isquemia-reperfusión en el injerto durante el trasplante.

Por otra parte, los nuevos agentes donadores de óxido nítrico actúan como antioxidantes durante los tiempos de isquemia caliente⁽¹²⁵⁾ y protegen en cultivos las mitocondrias hepatocitarias⁽¹²⁶⁾. El equilibrio de la vía del óxido nítrico en la reperfusión es de gran importancia a nivel microvascular. Un desequilibrio del óxido nítrico durante la reperfusión puede predecir los daños en el órgano debidos a lesiones por reperfusión, por lo que los agentes donadores de óxido nítrico han sido

estudiados en el ámbito de la preservación de órganos. Así, Ben Mosbah ⁽¹²⁷⁾ estudió el efecto de la solución de Wisconsin suplementada con trimetazidina (un fármaco usado en la isquemia cardíaca) y con ribonucleósido aminoimidazol-4-carboxamida, un activador del Adenosin monofosfato cíclico (AMP-c). Ambos productos producían un aumento de la sintetasa de óxido nítrico en el hígado al incrementar el AMP-c. De esta forma, al añadirse a la solución de Wisconsin actuaban mejorando los picos de AST y producción de bilis provocando un efecto beneficioso tanto en hígados normales como en hígados esteatósicos.

Otro agente que ha demostrado una eficacia importante en el caso de hígados de donantes a corazón parado ha sido la pentoxifilina. Este fármaco provoca una supresión de las citoquinas mediadoras del proceso inflamatorio y disminuye el daño de la microcirculación que se dan en los fenómenos de isquemia-reperusión ⁽¹²⁸⁾. La pentoxifilina añadida a la solución de Wisconsin en hígados de cerdo, expuestos a 20 minutos de isquemia caliente, produce un efecto protector permite un incremento de la isquemia fría hasta las 16 horas comparado con las 12 horas del grupo control de Wisconsin. Los hígados porcinos con suplementos de pentoxifilina presentaron una supervivencia de 100% a los siete días, con una función hepática mejor y mayores niveles de ATP, cifras más bajas de transaminasemia y mejoría de la microcirculación hepática ⁽¹²⁹⁾.

Otra novedad es la reciente solución de perfusión IGL-1 basada en la solución de Wisconsin con dos modificaciones. La primera consiste en la inversión de la concentración de Na^+/K^+ reduciendo así los efectos vasoconstrictores del potasio sobre las células endoteliales y en la microcirculación. La segunda modificación ha sido sustituir el hidroxietilstarch (que produce agregados junto con los hematíes y formación de tapones a nivel de la microcirculación) por el polietilenglicol, con efectos vasodilatadores y antioxidantes sumados a sus propiedades coloides ⁽¹³⁰⁾. En un modelo de trasplante hepático en ratas se observó con esta solución una reducción significativa de los niveles de transaminasemia y de actividad de la caspasa-3 en las primeras 24 horas, la sustitución por polietilenglicol consiguió un flujo sanguíneo hepático mayor tras la reperusión con

áreas más pequeñas y en menor cantidad de necrosis hepática, de infiltración por neutrófilos y de áreas hemorrágicas ⁽¹³¹⁾.

La solución de Polysol, desarrollada para máquina de perfusión en hipotermia combina coloides, impermeabilizantes, buffers, neutralizadores de radicales libres, aminoácidos y vitaminas para mejorar la energía y el metabolismo graso en el injerto hepático. Esta solución ha demostrado en hígados esteatósicos de rata ser superior a la solución HTK en cuanto a integridad de la estructura mitocondrial ⁽¹³²⁾. Se ha demostrado también ser superior en la conservación en frío con máquina de perfusión a la solución de Celsior en un modelo de trasplante hepático en cerdos, con niveles significativamente menores de AST ⁽¹³³⁾.

La solución Vasosol aumenta la capacidad antioxidante y vasodilatadora. Esta novedosa formulación se basa en la solución de Wisconsin suplementada con alfacetoglutarato (como sustrato energético y estabilizador mitocondrial), la L-arginina (como precursor del óxido nítrico), N-acetilcisteína (como precursor de glutation), y nitroglicerina y prostaglandina E₁ como vasodilatadores. Esta solución ha mostrado unos resultados superiores a la solución de Wisconsin en cuanto a niveles de transaminasemia precoces y en la función de síntesis hepática ⁽¹³⁴⁾.

También los inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz extracelular están siendo objeto de estudio en la preservación en hipotermia de los injertos hepáticos esteatósicos intentando disminuir las lesiones por isquemia-reperfusión en estos hígados.

Por último, señalar la creciente importancia de las máquinas de perfusión hipotérmica en el trasplante hepático. En la actualidad, se utilizan solamente en el campo del trasplante renal. La máquina de perfusión hipotérmica posibilita una mejor preservación de los injertos hepáticos comparados con la conservación estática de los hígados en frío. Esta mejoría en la conservación es debida al continuo flujo de sustratos metabólicos energéticos para la formación de ATP, al lavado continuo de los productos de desecho y la posibilidad de administrar sustancias terapéuticas localmente ⁽¹³⁵⁾. La justificación más importante para utilizar

la máquina de perfusión hipotérmica se basa en la posibilidad de recuperar para el trasplante los hígados marginales y de criterios extendidos. Queda por mejorar la portabilidad de los sistemas de perfusión para que esta técnica se vea más ampliamente utilizada por los equipos de trasplante hepático⁽¹³⁶⁾.

Todos los nuevos fármacos descritos además de las recientes soluciones de preservación junto con la máquina de perfusión hipotérmica posibilitarán en un futuro unos períodos de conservación más prolongados, con una mejor función hepática, una recuperación de hígados marginales para la donación y unos resultados superiores en el trasplante hepático.

VII. CONCLUSIONES.

VII. CONCLUSIONES.

1ª. Las desviaciones de la normalidad en los parámetros analíticos estudiados en este trabajo y que reflejan la función hepática de síntesis, la función excretora y la lesión hepatocitaria son superponibles en los injertos perfundidos con la solución de Celsior® y en aquéllos perfundidos con la solución de Wisconsin.

2ª. La incidencia de disfunción severa y fallo primario es similar en los injertos perfundidos con la solución de Celsior® y en los perfundidos con la solución de Wisconsin.

3ª. La frecuencia de complicaciones quirúrgicas, vasculares y biliares en los pacientes trasplantados con hígados conservados con la solución de Celsior® no presenta diferencias significativas a la observada en aquellos pacientes en los que se ha utilizado la solución de Wisconsin.

4ª. La supervivencia a los tres años de los pacientes y de los injertos hepáticos perfundidos con la solución de Celsior® es equiparable a la supervivencia observada en pacientes y en injertos perfundidos con la solución de Wisconsin.

Por último, podemos afirmar respondiendo a la hipótesis planteada al inicio del estudio que:

LA SOLUCIÓN DE CELSIOR® PERMITE UNA PRESERVACIÓN EFICAZ DE LOS INJERTOS HEPÁTICOS COMPLETOS DE DONANTE CADÁVER UTILIZADOS PARA TRASPLANTE ORTOTÓPICO EN PACIENTES ADULTOS.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988; 45: 673-676.
2. Calne RY, Pegg DE, Pryse-Davies J, Leigh-Brown FL. Renal preservation by ice-cooling. An experimental study relating to kidney transplantation from cadavers. *Br Med J* 1963; 2: 651-655.
3. Collins GM, Bravo-Shugarman MB, Terasaki PI. Kidney preservation for transplantation: initial perfusion and 30 hours ice storage. *Lancet* 1969; 2: 1219-1222.
4. Rink TJ. Aspects of the regulation of cell volume. *J Physiol* 1984; 79(6): 388-94.
5. Downes GL, Hoffmann RM, Huang J, Belzer FO. Mechanism of action of washout solutions for kidney preservation. *Transplantation* 1973; 16: 45-50.
6. Ukigusa M, Lie TS, Niehaus KJ, Rommelsheim K. Prolongation of ischemic tolerance time of donor livers by alkaline preservation solutions. *Res Exp Med* 1984; 184:103-113.
7. Weight SC, Bell PRF, Nicholson ML. Renal ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1996; 83: 162-170.
8. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280: 1-8.

9. Southard JH, Marsh DC, Mc Anulty JF, Belzer FO. Oxygen-derived free radical damage in organ preservation: activity of superoxidase dismutase and xanthine oxidase. *Surgery* 1987; 101: 566-570.
10. McCord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury: *N Engl J Med* 1985; 312: 159-163.
11. Alpini G, Garrick RA, Jones MJ, Nunes R, Tavoloni N. Water and nonelectrolyte permeability of isolated rat hepatocytes. *Am J physiol* 1986; 251: C872- 882.
12. Humphries AL Jr. Organ preservation: a review. *Transplantation* 1967; 5: 1139-1156.
13. Belzer FO, Ashby BS, Huang JS, Dunphy JE. Etiology of rising perfusion pressure in isolated organ perfusion. *Ann Surg* 1968; 168: 382-391.
14. Belzer FO, Ashby BS, Dunphy JE: 24- and 72- hour preservation of canine kidneys. *Lancet* 1967; 2: 536-538.
15. Toledo-Pereyra LH, Condie RM, Malmberg R, Simmons RL, Najarian JS. A fibrinogen-free plasma perfusate for preservation of kidneys for one hundred and twenty hours. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138: 901-905.
16. Collins GM, Halasz NA. Forty-eight hour ice storage of kidneys: importance of cation content. *Surgery* 1976; 79: 432-435.
17. Squifflet JP, Pirson Y, Gianello P, Van Cangh P, Alexandre GP. Safe preservation of human renal cadaver transplants by Euro-Collins solution up to 50 hours. *Transplant Proc* 1981; 13: 693-696.

18. Henry ML. Pulsatile preservation in renal transplantation. *Transplant. Proc* 1997; 29: 3575-3576.
19. Ross H, Marshall VC, Escott ML. 72-hr canine kidney preservation without continuous perfusion. *Transplantation* 1976; 21: 498-501.
20. Lam FT, Ubhi CS, Mavor AI, Lodge JP, Giles GR. Clinical evaluation of PBS140 solution for cadaveric renal preservation. *Transplantation* 1989; 48: 1067-1068.
21. Southard JH, Belzer FO: Organ preservation. *Annu Rev Med* 1995; 46: 235-247.
22. Southard JH, van Gulik TM, Ametani MS, Vreugdenhil PK, Lindell SL, Pienaar BL, Belzer FO. Important components of the UW solution. *Transplantation* 1990; 49: 251-257.
23. Ploeg RJ, Goossens D, McAnulty JF, Southard JH, Belzer FO. Successful 72-hour cold storage of dog kidneys with UW solution. *Transplantation* 1988; 46:191-196.
24. Todo S, Tzakis A, Starzl TE. Preservation of livers with UW or Euro-Collins' solution. *Transplantation* 1988; 46: 925-926.
25. Bretschneider HJ. *Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 28: 295-302.
26. van Gulik TM, Nio CR, Cortissos E, Klopper PJ, van der Heyde MN. Comparison of HTK solution in 24 and 48 hour preservation of canine hepatic allografts. *Transplant Proc* 1993; 25: 2554.

27. Hölscher M, Groenewoud AF. Current status of the HTK solution of Bretschneider in organ preservation. *Transplant Proc* 1991; 23: 2334-2337.
28. Menasche P, Pradier F, Grousset C, Peinet J, Mouas C, Bloch G, Piwnica A. Improved recovery of heart transplants with a specific kit of preservation solutions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993; 105:353-363.
29. Wildhirt SM, Weis V, Schultze C, Conrad N, Rieder G, Boehm DH, Meiser B, Komberg A, Reichenspurner H, von Scheidt W, Reichart B. Myocardial preservation in clinical transplantation. *Transplant Proc.* 1999; 31:147-148.
30. De Santo LS, Amarelli C, Romano G, Della Corte A, Maiello C, Giannolo B, Marra C, De Feo M, Scardone M, Cotrufo M. High-risk heart grafts: effective preservation with Celsior solution. *Heart Vessels* 2006; 21:89-94.
31. Roberts RF, Nishanian GP, Carey JN, Sakamaki Y, Starnes VA, Barr ML. A comparison of the new preservation solution Celsior to Euro-Collins and University of Wisconsin solutions in lung reperfusion injury. *Transplantation* 1999; 67:152-155.
32. Thabut G, Vinatier I, Brugière O, Lesèche G, Loirat P, Bisson A, Marty J, Fournier M, Mal H. Influence of preservation solution on early graft failure in clinical lung transplantation *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:1204-1208.
33. Baldan N, Toffano M, Cadrobbi R, Codello L, Calabrese F, Bacelle L, Rigotti P. Kidney preservation in pigs using Celsior, a new organ preservation solution. *Transplant Proc* 1997; 29:3539-3540.

34. Tolba RH, Akbar S, Puetz U, Minor T. Current organ preservation solutions for liver preservation: experimental comparison. *Transplant Proc.* 2000; 32:1673-1674.
35. Kotulski M, Pawlak J, Hevelke P, Krawczyk M. Assessment of early graft function in relation to different preservation fluids. Preliminary results. *Ann Transplant.* 2003; 8:31-35.
36. Minor T, Vollmar B, Menger MD, Isselhard W. Cold preservation of the small intestine with the new Celsior-solution. First experimental results. *Transpl Int.* 1998; 11:32-37.
37. Boggi U, Signori S, Vistoli F, Del Chiaro M, Pietrabissa A, Croce C, Barsotti M, Bartolo TV, Amorese G, Capocasale E, Della Valle R, Mazzoni MP, Mosca F. University of Wisconsin solution versus Celsior solution in clinical pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 2005; 37:1262-1264.
38. Todo S, Demetris AJ, Makowka L, Teperman L, Podesta L, Shaver T, Tzakis A, Starzl TE. Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Transplantation* 1989; 47: 903-905.
39. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver transpl.* 2003; 9: 651-663.
40. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M: Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 829-838.

41. Hickman R, Rose-Innes C, Tyler M, Bracher M, Lotz Z, Fourie J. Energy charge as an indication of liver viability. A comparison in livers that remain intact with those subjected to autografting. *Transplantation* 1992; 53: 540-545.
42. Harvey PR, Iu S, McKeown CM, Petrunka CN, Ilson RG, Strasberg SM. Adenine nucleotide tissue concentrations and liver allograft viability after cold preservation and warm ischemia. *Transplantation* 1988; 45: 1016-1020.
43. Clavien PA, Harvey PRC, Strasberg S. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. *Transplantation* 1992; 53: 957-978.
44. Kuiper J, Brouwer A, Knook DL, van Berkel TJC. Kupffer and sinusoidal cells. En: Raven Press, Arias JL Eds. *The Liver: biology and pathobiology* 1994; 791-818.
45. Caldwell-Kenkel JC, Currin RT, Tanaka Y, Lemasters JJ. Reperfusion injury to endothelial cells following cold ischemic storage of rat livers. *Hepatology* 1989; 10: 292-299.
46. Jaeschke H, Farhood A, Smith CW: Neutrophils contribute to ischemia-reperfusion injury in rat liver in vivo. *FASEB J*, 1990; 4: 3355-3359.
47. Iu S, Harvey PRC, Makowka L, Petrunka CN, Ilson RG, Strasberg SM: Markers of allograft viability in the rat: relationship between transplantation viability and liver function in the isolated perfused rat liver. *Transplantation* 1987; 44: 562-569.

48. Ogawa S, Gerlach H, Esposito C, Pasagian-Macaulay A, Brett J, Stern D: Hypoxia modulates the barrier and coagulant function of cultured bovine endothelium. Increased monolayer permeability and induction of procoagulant properties. *J Clin Invest* 1990; 85:1090-1098.
49. Menger MD, Pelikan S, Steiner D, Messmer K. Microvascular ischemia/reperfusion injury in striated muscle: significance of reflow-paradox. *Am J Physiol* 1992; 263:H1901-H1906.
50. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, Sasaki T, Sollinger HW, Belzer FO. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation* 1993; 55: 807-813.
51. Quiroga J, Colina I, Demetris AJ, Starlz TE, Van Thiel DH. Cause and timing of first allograft failure in orthotopic liver transplantation: a study of 177 consecutive patients. *Hepatology* 1991; 14: 1054-1062.
52. Haller GW, Langrehr JM, Blumhardt G, Platz KP, Müller A, Bechstein WO, Bisson S, Jonas S, Lobeck H, Knoop M et al. Factors relevant to the development of primary dysfunction in liver allografts. *Transplant Proc* 1995; 27: 1192.
53. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Pierangeli F, D'Errico A, Ridolfi L, Cavallari A, Mazziotti A. A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation. *Am J Transplant* 2001; 1: 61-68.

54. Figueras J, Busquets J, Grande L, Jaurrieta E, Pérez-Ferreiroa J, Mir J, Margarit C, López P, Vázquez J, Casanova D, Bernardos A, De-Vicente E, Parrilla P, Ramon JM, Bou R. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation* 1996; 61: 410-413.
55. Imber CJ, St Peter SD, Handa A, Friend PJ. Hepatic steatosis and its relationship to transplantation. *Liver transpl.* 2002; 8: 415-423.
56. Marsman WA, Wiesner RH, Rodríguez L, Batts KP, Porayko MK, Hay JE, Gores GJ, Krom RA. Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. *Transplantation* 1996; 62: 1246-1251.
57. Avolio AW, Agnes S, Magalini SC, Foco M, Castagneto M. Importance of donor blood chemistry data (AST, serum sodium) in predicting liver transplant outcome. *Transplant Proc* 1991; 23: 2451-2452.
58. Greig PD, Forster J, Superina RA, Strasberg SM, Mohamed M, Blendis LM, Taylor BR, Levy GA, Langer B. Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. *Transplant Proc.* 1990; 22: 2072-2073.
59. Santoyo J, Suárez MA, Fernández-Aguilar JL, Jiménez M, Pérez-Daga A, Ramírez C, Sánchez B, Aranda JM, Rodríguez A, Ruiz M, Palomo D. Influencia de las diferentes soluciones de preservación en el trasplante hepático. *Med Clin Monogr* 2006; 7: 50-53.
60. Adam R, Bismuth H, Diamond T, Ducot B, Morino M, Astarcioglu J, Johann M, Azoulay D, Chiche L, Bao Ym et al. Effect of extended cold ischaemia with UW solution on graft function after liver transplantation. *Lancet* 1992; 340: 1373-1376.

61. Kennedy EM, Wood RP, Shaw BW Jr. Primary nonfunction. Is there a contribution from the back table bath? *Transplantation* 1990; 49: 739-743.
62. Colina F, López Carreira M, Moreno E, García I, Corral MA, Fiaño C, García-Muñoz H, Gómez-Sanz R. A clinicopathological review of 8 liver graft primary nonfunctions. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 212-221.
63. Moser MAJ and Wall WJ. Management of biliary problems after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001; 11 suppl 1: S46-S52.
64. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Wahlstrom HE, Moore SB, Wiesner RH, Krom RA. Ischaemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1992; 16: 49-53.
65. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Buckel EG, Steers JL, Wiesner RH, Krom RA. Diagnostic features and clinical outcome of ischaemic-type biliary complications after liver transplantation. *Hepatology* 1993; 17: 605-609.
66. Tzakis AG, Gordon RD, Shaw BW Jr, Iwatsuki S, Starzl TE. Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era. *Transplantation* 1985; 40: 667-671.
67. Sánchez Bueno F, Robles R, Ramírez P, Acosta F, Rodríguez JM, Luján J, Pons JA, Aguilar J, Parrilla P. Hepatic artery complications after liver transplantation. *Clin Transplant* 1994; 8: 399-404.
68. Pastacaldi S, Teixeira R, Montalto P, Rolles K, Burroughs AK. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: a review of nonsurgical causes. *Liver Transpl* 2001; 7: 75-81.

69. Jagannath S, Kalloo AN. Biliary complications after liver transplantation. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002; 5: 101-112.
70. Nghiem HV. Imaging of hepatic transplantation. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 429-443
71. Karatzas T, Lykaki-Karatzas E, Webb M, Nery J, Tsaroucha A, Demirbas A, Khan F, Ciancio G, Montalvo B, Reddy R, Schiff E, Miller J. Vascular complications, treatment and outcome following orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 2853-2855.
72. Rogers J, Chavin KD, Kratz JM, Mohamed HK, Lin A, Baillie GM, Shafizadeh SF, Baliga PK. Use of autologous radial artery for revascularization of hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: case report and review of indications and options for urgent hepatic artery reconstruction. *Liver Transpl.* 2001; 7: 913-917.
73. Vorwek D, Günther RW, Klever P, Riesener KP, Schumpelick V. Angioplasty and stent placement for treatment of hepatic artery thrombosis following liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol.* 1994; 5: 309-311.
74. Lerut J, Tzakis AG, Bron K, Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, Makowka L, Todo S, Starzl TE. Complications of venous reconstruction in human orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1987; 205: 404-414.
75. Brouwers MA, de Jong KP, Peeters PM, Bijleveld CM, Klompmaker IJ, Slooff MJ. Inferior vena cava obstruction after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant.* 1994; 8:19-22.

76. Parrilla P, Sánchez Bueno F, Ramírez P. Urokinasa locorregional en la trombosis de la vena cava inferior postrasplante ortotópico de hígado. *Cir Esp* 1990; 48: 212-216.
77. Tung BY, Kimmey MB. Biliary complications of orthotopic liver transplantation. *Dig Dis* 1999; 17: 133-144.
78. Poyrako MK, Kondo M, Steers JL. Liver transplantation: late complications of the biliary tract and their management. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 139-155.
79. Moser MA, Wall WJ. Management of biliary problems after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001; 4: S46-52.
80. Testa G, Malagó M, Broelseh CE. Complications of biliary tract in liver transplantation. *World J Surg.* 2001; 25: 1296-1299.
81. Koneru B, Zajko AB, Sher L, Marsh JW, Tzakis AG, Iwatsuki S, Starzl TE. Obstructing mucocele of the cystic duct after transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 394-396.
82. Stieber AC, Ambrosino G, Kahn D, Mieles L, Makowka L, Lerut J, Iwatsuki S, Todo S, Marsh JW, Tzakis AG, Gordon RD, Esquivel CO, Starzl TE. An unusual complication of choledochocholedochostomy in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 1988; 20: 619-621.
83. Menasche P, Termignon JL, Pradier F, Grousset C, Mouas C, Alberici G, Weiss M, Piwnica A, Bloch G. Experimental evaluation of Celsior, a new heart preservation solution. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994; 8: 207-213.

84. Starlz TE, Hakala TR, Shaw BW Jr, Hardesty RL, Rosenthal TJ, Griffith BP, Iwatsuki S, Bahnson HT. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet.* 1984; 158: 223-230.
85. Starlz TE, Miller C, Broznick B, Makowka L. An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 65: 343-348.
86. Orbis F, Bonafé S, Artigues E. Técnica quirúrgica en el donante, pág.67-85. En: *El trasplante hepático.* Ed. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat, 2001.
87. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vein cava. *Ann Surg* 1989; 210: 649-652.
88. Ringe B, Pichlmayr R, Burdelski, M. A new technique of vein reconstruction in partial liver transplantation. *Transplant Int* 1988; 1: 30-35.
89. Juan M, López-Andújar R, Montalvá E. Técnica quirúrgica en el receptor, pág. 119-130. En: *El trasplante hepático.* Ed. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat, 2001.
90. Meneu JC, Vicente E, Nuño J, Quijano Y, López P. Estudio comparativo entre la solución de la Universidad de Wisconsin y la solución Celsior en la preservación de injertos hepáticos para trasplante. Resultados preliminares e implicaciones clínicas. *Actualización en cirugía del aparato digestivo* 2002; 589-597.
91. Registro español de Trasplante Hepático. Novena memoria de resultados 1984-2006. Pág. 8-11.

92. European Liver Transplant Registry Donor and Recipient data. September 2007.
93. De Oliveira ML, McCormack L, Clavien PA. Clinical and experimental aspects of preservation injury in liver grafts. *Curr Opin Organ Transplant*. 2006; 11: 213-218.
94. Verran D, Kusyk T, Painter D, Fisher J, Koorey D, Strasser S, Stewart G, McCaughan G. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003; 9: 500-505.
95. Zamboni R, Franchello A, David E, Rocca G, Ricchiuti A, Lavezzo B, Rizzetto M, Salizzoni M. Effect of macrovesicular steatosis and other donor and recipient characteristics on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplant*. 2001; 15: 53-57.
96. Yu W, Coddington D, Bitter-Suermann H. Rat liver preservation I. The components of UW solution that are essential to its success. *Transplantation* 1990; 49: 1060-1066.
97. Sumimoto R, Jamieson NV, Kamada N. Examination of the role of the impermeants lactobionate and raffinose in a modified UW solution. *Transplantation* 1990; 50: 573-576.
98. Sumimoto R, Lindell SL, Southard JH, Belzer FO. A comparison of histidine-lactobionate and UW solution in 48-hour dog liver preservation. *Transplantation* 1992; 54: 610-614.

99. Howden BO, Jablonski P, Thomas AC, Walls K, Biguzas M, Scott DF, Grossman H, Marshall VC. Liver preservation with UW solution. I. Evidence that hydroxyethyl starch is not essential. *Transplantation* 1990; 49: 869-872.
100. Boudjema K, Van Gulik TM, Lindell SL, Vreugdenhill PS, Southard JH, Belzer FO. Effect of oxidized and reduced glutathione in liver preservation. *Transplantation* 1990; 50: 948-951.
101. Gauduel Y, Duvelleroy MA. Role of oxygen radicals in cardiac injury due to reoxygenation. *J Mol Cell Cardiol* 1984; 16: 459-470.
102. Studer RK, Borle AB. Na^+ - Ca^{2+} antiporter activity of rat hepatocytes. Effect of adrenalectomy on Ca^{2+} uptake and release from plasma membrane vesicles. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1134: 7-16.
103. Cavallari A, Nardo B, Pasquinelli G, Badiali de Giorgi L, Bellusci R, Ferlaino F, Recordare A, De Raffe E, Vivarelli M, Mazziotti A et al. Subcellular lesions of the biliary tract in human liver transplants incurred during preservation. *Transplant Proc.* 1992; 24: 1979-1980.
104. Pisarenko OI, Solomatina ES, Ivanov VE, Studneva IM, Kapelko VI, Smirnov VN. On the mechanism of enhanced ATP formation in hypoxic myocardium caused by glutamic acid. *Basic Res Cardiol.* 1985; 80: 126-134.
105. Audet M, Alexandre E, Mustun D, David P, Chenard-Neu MP, Tiollier J, Jaeck D, Cinqualbre J, Wolff P, Boudjema K. Comparative evaluation of Celsior versus Viaspan in a pig liver transplantation model. *Transplantation* 2001; 71:1731-1735.

106. Cascales P, Fernández-Cornejo V, Sánchez-Del Campo F, de Torre M, Sánchez-Eixeres MR, Soriano N, González F. Evaluation of Celsior solution in experimental liver preservation using ex situ isolated rat liver perfusion. *Transplant Proc.* 1999; 31: 2437-2438.
107. Valero R, Almenara R, Garcia-Valdecasas JC, Beltran J, Net M, Capdevila L, López-Boado MA, González FX, Taurà P, Visa J, Manyalich M. Usefulness of Celsior in graft preservation of livers obtained from non heart beating donors in experimental (pigs) liver transplantation: comparative study with University of Wisconsin solution. *Transplant Proc.* 1999; 31: 2433-2434.
108. Cofer JB, Klintmalm GB, Howard TK, Morris CV, Husberg BS, Goldstein RM, Gonwa TA. A comparison of UW with Eurocollins preservation solution in liver transplantation. *Transplantation* 1990; 49: 1088-1093.
109. Avolio AW, Agnes S, Nure E, Maria G, Barbarino R, Pepe G, Castagneto M. Comparative evaluation of two perfusion solutions for liver preservation and transplantation. *Transplant Proc.* 2006; 38: 1066-1067.
110. Garcia JH, Barros MA, Gonçalves BP, Garcia DS, Costa PE, Coelho GR, Borges GC, Fernandes CR, Viana CF, Vasconcelos JB. Evaluation of hepatic function after orthotopic liver transplantation: a comparative study using Belzer and Collins solutions. *Transplant Proc.* 2006; 38: 1236-1237.
111. Pedotti P, Cardillo M, Rigotti P, Gerunda G, Merenda R, Cillo U, Zanusi G, Baccarani U, Berardinelli ML, et al. A comparative prospective study of two available solutions for kidney and liver preservation. *Transplantation* 2004; 77: 1540-1545.

112. Canelo R, Hakim NS, Ringe B. Experience with histidine tryptophan ketoglutarate versus University Wisconsin preservation solutions in transplantation. *Int Surg.* 2003; 9:145-151.
113. Van As AB, Lotz Z, Tyler M, Kahn D. Impact of Celsior solution on hepatocellular, reperfusion and endothelial cell injury after liver transplantation. *Dig Liver Dis.* 2001; 33: 181-186.
114. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, Neuhaus P, Lerut J, Salizzoni M, Pollard S, Muhlbacher F, Rogiers X, Garcia-Valdecasas JC et al. Evaluation of liver transplantation in Europe: Report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl.* 2003; 9: 1231-1243.
115. Nardo B, Beltempo P, Bertelli R, Montalti R, Vivarelli M, Urbani L, Masetti M, Di Naro A, Filipponi F, Mosca F, Pinna A, Cavallari A. Comparison of Celsior and University of Wisconsin solutions in cold preservation of liver from octogenarian donors. *Transplant Proc.* 2004; 36: 523-524.
116. Chan SC, Liu CL, Lo CM, Fan ST. Applicability of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution in right lobe adult-to-adult live donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004; 10: 1415-1421.
117. Erhard J, Lange R, Scherer R, Kox WJ, Bretschneider HJ, Gebhard MM, Eigler FW. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) solution versus University of Wisconsin (UW) solution for organ preservation in human liver transplantation. A prospective, randomized study. *Transpl Int.* 1994; 7: 177-181.

118. Moench C, Moench K, Lohse AW, Thies J, Otto G. Prevention of ischemic-type biliary lesions by arterial back-table pressure perfusion. *Liver Transpl.* 2003; 9: 285-289.
119. Tullius SG, Filatenkow A, Horch D, Mehlitz T, Reutzel-Selke AR, Pratschke J, Steinmüller T, Lun A, Al-Abadi H, Neuhaus P. Accumulation of crystal deposits in abdominal organs following perfusion with defrosted University of Wisconsin solutions. *Am J Transplant.* 2002; 2: 627-630.
120. Nardo B, Catena F, Cavallari G, Montalti R, Di Naro A, Faenza A, Cavallari A. Randomized clinical study comparing UW and Celsior solution in liver preservation for transplantation: preliminary results. *Transplant Proc* 2001; 33: 870-872.
121. Meneu Diaz JC, Vicente E, Nuño J, Quijano Y, Lopez-Hervás P, Bárcena R, Honrubia A, Sanchez S, Rodriguez G. Prospective comparative study of the efficacy of Celsior solution for preservation in clinical liver transplant. *Transplant Proc.* 2002; 34; 49.
122. Faenza A, Catena F, Nardo B, Montalti R, Capocasale E, Busi N, Boggi U, Vistoli F, Di Naro A, Albertazzi A, Mosca F, Cavallari A. Kidney preservation with University of Wisconsin and Celsior solution: a prospective multicenter randomized study. *Transplantation* 2001; 72: 1274-1277.
123. Guarrera JV and Karim NA. Liver preservation: is there anything new yet?. *Current opinion in organ transplantation.* 2008; 13: 148-154.

124. Baskin-Bey ES, Washburn K, Feng S, Oltersdorf T, Shapiro D, Huyghe M, Burgart L, Garrity-Park M, van Vilsteren FG, Oliver LK, Rosen C, Gores GJ. Clinical trial of the pan-caspase inhibitor, IDN-6556, in human liver preservation injury. *Am J Transplant* 2007; 7: 218-225.
125. Serafin A, Roselló-Catafau J, Prats N, Xaus C, Rodes J, Peralta C. Ischemic preconditioning increases the tolerance of fatty liver to hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat. *Am J Physiol* 2002; 161; 587-601.
126. Whiteman M, Chua YL, Zhang D, Duan W, Liou YC, Armstrong JS. Nitric oxide protects against mitochondrial permeabilization induced by glutathione depletion: role of S-nitrosylation?. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339: 255-262.
127. Ben Mosbah I, Massip-Salcedo M, Fernandez-Monteiro I, Xaus C, Bartrons R, Boillot O, Rosello-Catafau J, Peralta C. Addition of adenosine monophosphate-activated protein kinase activators to University of Wisconsin solution: a way of protecting rat steatotic livers. *Liver Transpl* 2007; 13: 410-425.
128. Arnault I, Bao YM, Sebah M, Anjo A, Dimicoli JL, Lemoine A, Delvart V, Adam R. Beneficial effect of pentoxifylline on microvesicular steatotic livers submitted to a prolonged cold ischemia. *Transplantation* 2003; 76: 77-83.
129. Qing DK, Dong JH, Han BL, Chen XR. Cold preservation of pig liver grafts with warm ischemia and pentoxifylline-UW solution. *Arch Med Res.* 2006; 37: 449-455.

130. Morariu AM, Vd Plaats A, V Oeveren W, 'T Hart NA, Leuvenink HG, Graaff R, Ploeg RJ, Rakhorst G. Hyperaggregating effect of hydroxyethyl starch components and University of Wisconsin solution on human red blood cells: a risk of impaired graft perfusion in organ procurement?. *Transplantation* 2003; 76: 37-43.
131. Franco-Gou R, Mosbah IB, Serafin A, Abdennebi HB, Roselló-Catafau J, Peralta C. New preservation strategies for preventing liver grafts against cold ischemia reperfusion injury. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 1120-1126.
132. Hata K, Tolba RH, Wei L, Doorschodt BM, Büttner R, Yamamoto Y, Minor T. Impact of polysol, a newly developed preservation solution, on cold storage of steatotic rat livers. *Liver Transpl.* 2007; 13:114-121.
133. Bessems M, Doorschodt BM, Dinant S, de Graaf W, van Gulik TM. Machine perfusion preservation of the pig liver using a new preservation solution, polysol. *Transplant Proc.* 2006; 38: 1238-1242.
134. Guarrera JV, Arrington B, Donovan M. Early results of phase 1 trial of hypothermic machine preservation in human liver transplantation (abstract). *Transplantation* 2006; 82: 2586.
135. Bessems M, Doorschodt BM, Kolkert JL, Vetelainen RL, van Vliet AK, Vreeling H, van Marle J, van Gulik TM. Preservation of steatotic livers: a comparison between cold storage and machine perfusion preservation. *Liver Transpl.* 2007; 13: 497-504.
136. Schreinemachers M, Doorschodt BM, van Gulik TM. Machine perfusion preservation of the liver: a worthwhile clinical activity?. *Curr Opin Organ Transplant* 2007; 12: 224-230

IX. ÍNDICE DE TABLAS Y DE FIGURAS.

IX. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.

	Pág.
Tabla I.	Composición de la solución Eurocollins. 20
Tabla II.	Composición de las soluciones de preservación HTK, UW y Celsior. 25
Tabla III.	Complicaciones biliares tras el trasplante hepático. 52
Tabla IV.	Factores predisponentes de lesión biliar 43
Tabla V.	Edad de los donantes. 122
Tabla VI.	Sexo de los donantes. 122
Tabla VII.	Valores de AST de los donantes. 124
Tabla VIII.	Valores de ALT de los donantes. 125
Tabla IX.	Valores de bilirrubina total de los donantes. 127
Tabla X.	Valores del Índice de Quick de los donantes. 128
Tabla XI.	Niveles plasmáticos de sodio en el donante. 130
Tabla XII.	Causas de muerte en los donantes. 131
Tabla XIII.	Episodios de hipotensión durante el mantenimiento de los donantes. 132
Tabla XIVa.	Utilización de fármacos vasopresores en los donantes. 133
Tabla XIVb.	Grado de esteatosis en los injertos hepáticos de los donantes. 135
Tabla XV.	Grupo sanguíneo de los receptores. 138
Tabla XVI.	Sexo de los receptores. 139
Tabla XVII.	Edad de los receptores en el trasplante. 139
Tabla XVIII.	Grupos diagnósticos de los receptores. 142
Tabla XIX.	Estadio de Child-Pugh de los receptores. 144
Tabla XX.	Congestión hepática intraoperatoria tras desclampaje. 145
Tabla XXI.	Consumo de unidades de concentrados de hematíes. 147

Tabla XXII.	Valores medios de consumo de unidades de concentrados hemáticos.	147
Tabla XXIII.	Consumo de unidades de plaquetas.	149
Tabla XXIV.	Valores medios de consumo de unidades de plaquetas.	149
Tabla XXV.	Valores medios de consumo de unidades de plasma.	151
Tabla XXVI.	Valores medios de volumen de sangre recuperado por el salvacélulas.	152
Tabla XXVII.	Valores medios de los litros de solución empleados.	154
Tabla XXVIII.	Tiempo de isquemia fría en minutos.	155
Tabla XXIX.	Tiempos de isquemia caliente en minutos.	157
Tabla XXX.	Tiempos de isquemia total en minutos.	158
Tabla XXXI.	Tiempos de demora arterial en minutos.	159
Tabla XXXII.	Duración de la intervención en minutos.	161
Tabla XXXIII.	Tipo de hepatectomía.	162
Tabla XXXIV.	Días de estancia en Reanimación.	162
Tabla XXXV.	Valores medios de AST durante el primer año.	167
Tabla XXXVI.	Valores medios de ALT durante el primer año.	171
Tabla XXXVII.	Valores medios de bilirrubina total durante el primer año.	175
Tabla XXXVIII.	Valores medios de Índice de Quick durante el primer año.	179
Tabla XXXIX.	Funcionalidad inicial del injerto.	182
Tabla XL.	Evolución de la disfunción y del fallo primario.	184
Tabla XLI.	Complicaciones hemorrágicas en los receptores.	185
Tabla XLII.	Complicaciones arteriales de los receptores.	186
Tabla XLIII.	Complicaciones venosas de los receptores.	187
Tabla XLIV.	Tipo de anastomosis y complicaciones biliares de los receptores.	189

	Pág.
Figura 1.	Representación gráfica de la edad de los donantes. 121
Figura 2.	Representación gráfica de la AST de los donantes en función del líquido preservación. 123
Figura 3.	Representación de los valores de ALT en los donantes en función del líquido de preservación. 125
Figura 4.	Representación de los valores de bilirrubina total de los donantes en función del líquido de preservación. 126
Figura 5.	Representación de los valores del Índice de Quick de los donantes en función del líquido de preservación. 128
Figura 6.	Representación de los valores de sodio sérico de los donantes en función del líquido de preservación. 129
Figura 7.	Representación gráfica del consumo de unidades de concentrados de hematíes. 148
Figura 8.	Representación gráfica del consumo de unidades de plaquetas. 150
Figura 9.	Representación gráfica del consumo de unidades de plasma. 151
Figura 10.	Representación gráfica del volumen de sangre recuperado por el salvacélulas. 153
Figura 11.	Representación gráfica de los litros de solución empleados. 154
Figura 12.	Representación gráfica de los tiempos de isquemia fría en minutos. 156
Figura 13.	Representación gráfica de los tiempos de isquemia caliente en minutos. 157
Figura 14.	Representación gráfica de los tiempos de isquemia total. 158
Figura 15.	Representación gráfica de tiempos de demora arterial en minutos. 160
Figura 16.	Representación de la duración de la intervención quirúrgica en minutos. 161
Figura 17.	Representación gráfica de los días de estancia en Reanimación. 164
Figura 18.	Representación gráfica de las medias marginales estimadas de AST. 168

Figura19.	Representación gráfica de las medias marginales estimadas de ALT.	172
Figura 20.	Representación gráfica de las medias marginales de bilirrubina total durante el primer año.	176
Figura 21.	Representación gráfica de las medias marginales de Índice de Quick durante el primer año.	180
Figura 22.	Representación gráfica de la supervivencia de los pacientes en los 3 primeros años postrasplante.	192
Figura 23.	Representación gráfica de la supervivencia de los injertos hepáticos en los 3 primeros años postrasplante.	193