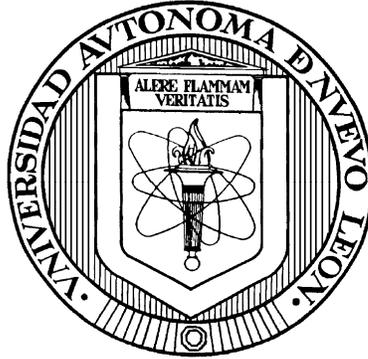


UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**DETERMINACION DE LOS CAMBIOS HEMODINAMICOS DURANTE LA
CIRUGIA DE TRASPLANTE HEPATICO BAJO LA TECNICA DE
PREACONDICIONAMIENTO ISQUEMICO**

Por

BELIA INES GARDUÑO CHAVEZ

**Como requisito parcial para obtener el Grado de
DOCTORADO EN MEDICINA**

DICIEMBRE 2009

**DETERMINACION DE LOS CAMBIOS HEMODINAMICOS DURANTE LA
CIRUGIA DE TRASPLANTE HEPATICO BAJO LA TECNICA DE
PREACONDICIONAMIENTO ISQUEMICO**

Aprobación de la Tesis:

Dra. PhD Linda Elsa Muñoz Espinosa
Director de Tesis

Dra. C. Paula Cordero Pérez
Co-Director de Tesis

Dr. C. Guillermo Elizondo Riojas
Comisión de Tesis

Dr. med. Carlos Alberto Montero Cantú
Comisión de Tesis

Dr. med. Raul Reyes Araiza
Comisión de Tesis

Dr. med. Dionicio Galarza
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

- A Dios; sin Él nada de esto hubiera sido posible, a Él debo el logro de este trabajo.
- A mi padre Antonio, porque siempre me impulsaste para ir por más, tu confianza en mí y tu apoyo en las bases de mi profesión me impulsaron hasta aquí.
- A mamá, Bertha, gracias por tu apoyo y paciencia en todo el tiempo que te mantuviste confiando y animándome a no ceder en esta tarea.
- A mis hermanos, Marco, Carmen, Katy y Eduardo, por su oración y consejo, por escuchar y animar, por su apoyo incondicional.
- A mi amiga Lilia, por estar ahí en los momentos difíciles; gracias por tu apoyo.

AGRADECIMIENTOS

- A Dios, por dar esta oportunidad a mi vida y brindarme todo para sacar adelante este reto.
- A la Dra. Linda Muñoz, por su paciencia para enseñarme; gracias por exigirme y motivarme a no ceder y a no conformarme. Sus enseñanzas aplican a muchas áreas de la vida y quedarán para siempre.
- Al Dr. Dionicio Palacios, gracias por su apoyo y comprensión durante la elaboración de este trabajo y por brindarme la oportunidad de realizarlo.
- A la Dra. Adela Onofre Castillo, gracias por su valiosa orientación y consejo para el inicio de este camino; gracias por su disposición.
- A la Dra. Elda Maltos, por sus sugerencias e ideas, gracias por tu tiempo.
- A mis compañeros y amigos de trabajo, por su disposición para ayudarme en diferentes aspectos del proyecto.
- Al Dr. Edelmiro Pérez y Dr. Miguel Escobedo por su apoyo.
- A la Dra. Paula Cordero y a todo el grupo de trasplantes y al personal de la Unidad de Hígado.
- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Proyecto CONACYT-Salud 2004-01-147), al Consejo Estatal de Ciencia y Tecnología del Estado de Nuevo León (COCYTE-NL) y al PAICYT 2005 SA-1189-05 por el apoyo económico brindado para la realización de esta investigación.
- Finalmente a cada uno de mis pacientes que aceptaron colaborar para la realización de este trabajo y aún más a aquellos que dieron después de partir...

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
1. INTRODUCCION	1
1.1 Antecedentes	1
1.1.1 Historia del Trasplante Hepático.....	1
1.1.2 Fisiopatología de la Cirrosis Hepática	3
1.1.2.1. Endotelina.....	6
1.1.2.2 Arginina-Vasopresina u Hormona Antidiurética.....	8
1.1.3 Cirrosis Hepática.....	9
1.1.3.1 Función Cardíaca en Paciente Cirrótico.....	11
1.1.3.1.1 Complicaciones Cardiacas en el Postoperatorio Inmediato de TH...	13
1.1.3.2 Alteraciones de la Coagulación	13
1.1.3.3 Alteraciones de la Función Renal.....	15
1.1.3.3.1 Síndrome Hepatorenal (SHR).	15
1.1.3.4 Función Pulmonar	16
1.1.3.4.1 Síndrome Hepatopulmonar.	17
1.1.3.4.2 Hipertensión Portal.....	17
1.1.3.5 Desbalance Electrolítico	19
1.2 Trasplante Hepático	20
1.2.1 Generalidades.....	20
1.2.2 Indicaciones y Contraindicaciones de TH.....	20
1.2.2.1 Indicaciones.....	20
1.2.2.2 Contraindicaciones de TH	21
1.2.2.2.1 Contraindicaciones absolutas de TH.....	21
1.2.2.2.2 Contraindicaciones Relativas del TH	22
1.2.3 Manejo Anestésico.....	22
1.2.3.1 Valoración Preoperatoria	22
1.2.3.2 Medicación Pre-operatoria	25
1.2.3.3 Vigilancia y Monitoreo	25
1.2.3.4 Atención anestésica	26

1.2.4 Fases de la cirugía de TH.....	27
1.2.4.1 Fase Preanhepática	27
1.2.4.2 Fase Anhepática (R2).....	29
1.2.4.3 Fase de Reperusión (R3)	30
1.2.4.3.1 Síndrome de Isquemia Postreperusión	31
1.3 Preacondicionamiento Isquémico	33
1.4 Justificación.....	39
1.5 Hipótesis	40
1.6 Objetivos	41
1.6.1 Objetivo General	41
1.6.2 Objetivos Específicos.....	41
2. MATERIAL Y METODOS	42
2.1 Criterios de Inclusión y Exclusión	42
2.1.1 Criterios de Inclusión	42
2.1.2 Criterios de Exclusión	43
2.2 Metodología	43
2.2.1 Datos Demográficos	43
2.2.2 Técnica Quirúrgica.....	43
2.2.3 Monitoreo y Manejo Anestésico.....	44
2.2.3.1 Monitoreo No Invasivo.....	44
2.2.3.2 Manejo Anestésico	44
2.2.3.3 Monitoreo Invasivo	44
2.2.4 Histopatología	45
2.2.5 Registro de Datos Hemodinámicos	46
2.2.6 Determinación de Mediadores Vasoactivos.....	48
2.2.6.1 Determinación de Endotelina	48
2.2.6.1.1 Fundamento del ensayo de endotelina	48
2.2.6.1.2 Preparación de Reactivos para Endotelina	49
2.2.6.1.3 Protocolo de Endotelina	49
2.2.6.2 Determinación de Arginina-Vasopresina	50
2.2.6.2.1 Fundamento del Ensayo de Arginina-Vasopresina	50
2.2.6.2.3 Protocolo del Ensayo de Vasopresina	51
2.2.6.3 Determinación de Noradrenalina	53
2.2.6.3.1 Fundamento del Ensayo de Noradrenalina.....	53

2.2.6.3.2 Protocolo de Extracción para el Ensayo de Noradrenalina.....	53
2.3 Recursos Metodológicos.....	56
2.3.1 Análisis Estadístico.....	56
3. RESULTADOS.....	57
3.1 Demográficos.....	57
3.2. Hemodinámicos.....	58
3.2.1 Frecuencia Cardíaca (FC).....	58
3.2.2 Presión Arterial Media (PAM).....	60
3.2.3 Gasto Cardíaco.....	62
3.2.4 Presión Arterial Pulmonar Media.....	63
3.3 Sustancias Vasoactivas.....	64
3.3.1 Arginina-Vasopresina.....	64
3.3.2 Noradrenalina.....	65
3.3.3. Endotelina.....	65
3.4 Histopatología.....	65
3.5 Correlaciones.....	67
3.5.1 Hemodinamia-Histopatología.....	68
3.5.2 Histopatología-Sustancias Vasoactivas.....	69
3.5.3 Hemodinamia-Sustancias Vasoactivas.....	69
4. DISCUSIÓN.....	71
5. CONCLUSIONES.....	76
PERSPECTIVAS.....	78
BIBLIOGRAFIA.....	79
APÉNDICES.....	89
INFORMACIÓN PROPORCIONADA A LOS PACIENTES.....	90
CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACION.....	95

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sustancias Vasoactivas y su Efecto a Nivel Vascular.....	5
Figura 2. Receptores de Endotelina e Interacciones con Óxido Nítrico.....	7
Figura 3. Fisiopatología de la Cirrosis.....	10
Figura 4. Mecanismos Patogénicos del Síndrome Hepatorenal.....	16
Figura 5. Fisiopatología de la Hipertensión Portal.....	18
Figura 6. Lesión por Isquemia-Reperfusión.....	31
Figura 7. Lesión Isquemia Post-Reperfusión vs. Preacondicionamiento Isquémico.....	34
Figura 8. Cateterismo de Arteria Radial.....	44
Figura 9. Colocación de Catéter de Arteria Pulmonar bajo la Técnica de Seldinger.....	45
Figura 10. Metodología de Histopatología.....	46
Figura 11. Hoja de Registro de Parámetros Hemodinámicos en Cada Fase por Períodos de Tiempo.....	47
Figura 12. Metodología de Muestras Sanguíneas.....	47
Figura 13. Procesamiento y Análisis de Sustancias Vasoactivas por el Método de ELISA.....	48
Figura 14. Curva de Calibración de los Estándares de Endotelina.....	50
Figura 15. Curva de Calibración de los Estándares de Vasopresina.....	53
Figura 16. Frecuencia Cardíaca en las Tres Fases del TH en Ambos Grupos.....	59
Figura 17. Presión Arterial Media en las Tres Fases del TH en Ambos Grupos.....	61
Figura 18. Gasto Cardíaco en las Fases Anhepática y de Reperfusión.....	62
Figura 19. Presión de la Arteria Pulmonar Media en la Fase Anhepática y de Reperfusión.....	63
Figura 20. Arginina-Vasopresina en sus Tres Diferentes Fases en Ambos Grupos.....	64

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. Indicaciones para TH.....	21
TABLA 2. Clasificación de Child-Pugh: evaluación del grado de afección de la insuficiencia hepática	23
TABLA 3. Puntaje de la clasificación de Child-Pugh	24
TABLA 4. Datos demográficos y características clínicas de los receptores.....	58
TABLA 5. Histopatología en pacientes de ambos grupos	66
TABLA 6. Correlaciones entre donador e histopatología	67
TABLA 7. Correlaciones entre hemodinamia e histopatología en la reperfusión	69
TABLA 8. Correlaciones entre hemodinamia y sustancias vasoactivas utilizando la prueba de Spearman	70

NOMENCLATURA

ALT	Alamino Transaminasas	mmHg	Milímetro de Mercurio
AST	Aspartato Transaminasas	ng	nanogramo
AV	Arginina-Vasopresina	nm	Nanómetro
BT	Bilirrubina Total	NSB	Buffer de ensayos por pocillo
cPI	Con PI	PAM	Presión Arterial Media
dl	Decilitro	PAPM	Presión Arterial Pulmonar Media
EIA	Ensayo Inmunoanálisis	pg	Picogramos
ERO	Especies Reactivas de Oxígeno	PI	Preacondicionamiento Isquémico
ET	Endotelina	PVC	Presión Venosa Central
FC	Frecuencia Cardiaca	R1	Fase Preanhepática
FNT	Factor de Necrosis Tumoral	R2	Fase Anhepática
GC	Gasto Cardiaco	R3	Fase de Reperusión
HAD	Hormona Antidiurética	RH	Resección Hepática
HP	Hipertensión Portal	rpm	Revoluciones por Minuto
HTP	Hipertensión Pulmonar	RVS	Resistencia Vasular Sistémica
IMC	Índice de Masa Corporal	SHP	Síndrome Hepatopulmonar
INR	Radio Internacional Normalizado	SNS	Sistema Nervioso Simpático
IPR	Isquemia Post-Reperusión	sPI	Sin PI
kg	Kilogramo	SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
KIU	Kilo Unidad Internacional	TA	Actividad Total
lpm	Litros por Minuto	TH	Transplante Hepático
mcg	Microgramos	TP	tiempo de protrombina
mg	Miligramo	UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
ml	Mililitro	µl	Microgramos

RESUMEN

Belia Inés Garduño Chávez

Fecha de Graduación: Diciembre, 2009

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina y Hospital Universitario "José E. González"

Título de Estudio: DETERMINACIÓN DE LOS CAMBIOS HEMODINAMICOS DURANTE LA CIRUGÍA DE TRASPLANTE HEPÁTICO BAJO LA TECNICA DE PREACONDICIONAMIENTO ISQUEMICO

Número de Páginas: 96

Candidato para el Grado de Doctor en Medicina

Área de Estudio: Medicina

Propósito y Método de Estudio: El daño de isquemia postreperusión (IPR) que ocurre en el trasplante hepático (TH) es una lesión compleja y un evento crítico que lleva en ocasiones a profundos cambios hemodinámicos y cardiacos que pueden conducir a la muerte intraoperatoria. Una estrategia de protección contra este daño es el preacondicionamiento isquémico, que describe el fenómeno por el cual un estímulo traumático o de estrés confiere protección contra un daño subsiguiente.

El objetivo del trabajo fue determinar los cambios hemodinámicos posteriores a la reperusión en el trasplante hepático sujeto a preacondicionamiento isquémico comparado con el de la técnica convencional y correlacionar los hallazgos clínicos de histología.

Este fue un estudio experimental, longitudinal, prospectivo, correlacional, comparativo aleatorio, el cual se llevó a cabo en el Hospital Universitario. Se seleccionaron 13 pacientes programados a trasplante hepático divididos en dos grupos. Un grupo con técnica quirúrgica de preacondicionamiento isquémico (Grupo 1, cPI = 6) y otro con técnica convencional (Grupo 2, sPI = 7), se evaluaron y registraron en ambos parámetros hemodinámicos y de laboratorio en las diferentes fases quirúrgicas, y se buscó correlación con histopatología. Del grupo cPI, 6 pacientes (100%) masculinos y de sPI 3, (43%) masculinos y 4 (57%) femeninos. Edad cPI 42.5 ± 7.84 años y sPI 27.8 ± 10.1 años ($p = 0.01$). Child cPI: A=1, B=2, C=3, Child sPI: B=4, C=3. MELD cPI: 0 - 20 = 4, 21 - 30 = 1, 31 - 40 = 1; sPI: 0 - 20 = 4, 21 - 30 = 3 pacientes.

Contribuciones y Conclusiones: De acuerdo a los resultados que obtuvimos concluimos que durante el TH con PI los parámetros hemodinámicos entre los dos grupos no mostraron diferencias significativas y las sustancias vasoactivas no muestran correlación con éstos. La histopatología no fue más favorable con el PI. Creemos que puede haber una influencia de las características del donador sobre estos factores.

FIRMA DEL DIRECTOR: _____

CAPÍTULO 1

INTRODUCCION

1.1 Antecedentes

1.1.1 Historia del Trasplante Hepático

Sin duda, el trasplante hepático (TH) sigue siendo un reto médico formidable, pero los avances en las técnicas quirúrgicas y anestésicas, en inmunosupresión, cuidados intensivos y control de infecciones, entre otros, así como una estrecha colaboración y una perfecta organización de todos los profesionales que integran el equipo de TH, hacen que los resultados hoy día sean más que óptimos. Actualmente, se puede hablar de supervivencia a 10 (60%), a 5 años (73%) y a un año (85%) (1).

El primer trasplante hepático experimental en perros fue llevado a cabo en 1955 por Welch de Albany, Nueva York, el cual se realizó colocando el hígado heterotópicamente en la pelvis o en la región paravertebral. El primer trasplante hepático experimental ortotópico se llevó a cabo en la Universidad de California en los Ángeles en 1956 y fue hecho por Cannon, pero sin obtener ningún resultado satisfactorio (2).

El primer intento de trasplante hepático en humanos fue realizado por Starzl en 1963, el receptor fue un niño de tres años de edad con atresia de vías biliares, que había tenido múltiples operaciones previamente y que murió por coagulopatía

incontrolable (3, 4). Fue hasta 1967 que se pudo llevar a cabo el primer trasplante exitoso en humanos por Starzl en la Universidad de Colorado, siendo el receptor un niño de 18 meses de edad con carcinoma hepatocelular el cual tuvo una sobrevida de más de un año y que finalmente falleció a causa de una recurrencia tumoral (3).

Se demostró que el trasplante hepático era una realidad, sin embargo, la mortalidad tan alta que se presentaba lo llevaba a ser una solución poco práctica. En la década de los 70's, los centros pioneros realizaron experiencias en trasplantes de riñón, hígado y corazón; desarrollando a la vez nuevas y mejores técnicas quirúrgicas, anestésicas, de control postoperatorio y un mejor conocimiento de los mecanismos inmunológicos de rechazo y de control en las infecciones posteriores al trasplante.

La aparición de la ciclosporina A en 1972 vino a cambiar radicalmente el curso de la evolución de los trasplantes (5, 6).

El trasplante de hígado fue aceptado como una opción terapéutica para pacientes con enfermedad hepática avanzada después del desarrollo de un Consenso en Conferencia de Institutos Nacionales de Salud en 1983 (1, 7), después del cual sus aplicaciones se han extendido de tal forma, que en septiembre de 2000 existía una lista de espera de hasta más de 16,000 pacientes en la *United Network for Organ Sharing* y cada año más de 1,000 pacientes mueren en la lista de espera debido a la carencia de donadores adecuados (1). Aunque el TH fue alguna vez casi exclusivamente del dominio de unos pocos grandes centros institucionales de enseñanza, ahora es más ampliamente ofrecido, con 115 centros en los Estados Unidos manejando este procedimiento (8).

En el Hospital Universitario de la UANL, el programa de trasplante hepático se inició en 1991. A la fecha se han realizado más de 84 trasplantes en 81 pacientes (3 retrasplantados), siendo el segundo centro en ofrecerlo en la República Mexicana.

Los altos porcentajes de mortalidad de pacientes en lista de espera han llevado a crear nuevas estrategias para obtención de una mayor cantidad de órganos como lo es la de donante vivo (9); éste tipo de trasplante se inició para dar respuesta a la falta de órganos del tamaño adecuado para la edad infantil. La obtención de un segmento hepático a partir de un familiar del paciente, generalmente la madre o el padre, permitió dar la oportunidad de trasplante hepático a más niños (9, 10, 11). Poco a poco la experiencia que se ha ido adquiriendo en el donante vivo ha permitido la división del hígado en el donante cadavérico para más de un receptor, dando lugar al donante dividido o donante *split* (12).

Se siguen buscando nuevas y mejores técnicas para pacientes de tipo terminal, como pueden ser el trasplante de células de hepatocitos (13, 14) y la terapia génica (15), los cuales aún continúan en estudio, esperando que en el futuro la necesidad de trasplante hepático disminuya, reduciendo así las complicaciones que habitualmente se presentan en este tipo de terapéutica.

Cualquier enfermedad hepática grave, mortal y sin tratamiento alternativo eficaz es candidato a trasplante hepático; sobre todo cuando las posibilidades de sobrevivencia a menos de un año son menores que con el trasplante (16, 17).

1.1.2 Fisiopatología de la Cirrosis Hepática

En la cirrosis hepática existe un estado de circulación hiperdinámica y las bases fisiopatológicas para ésta son controversiales, pero los eventos iniciales parecen ser el desarrollo de una vasodilatación sistémica, ésta a su vez activa los sistemas neurohumorales de retención de sodio y vasoconstricción renal produciendo un incremento del volumen intravascular. Estos eventos fisiopatológicos se manifiestan

clínicamente como un aumento del gasto cardiaco, reducción de la presión arterial media y reducción de las resistencias vasculares sistémicas (18).

La vasodilatación arterial periférica se produce como consecuencia de la hipertensión portal asociada a insuficiencia hepática por la presencia de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico (ON), el péptido relacionado al gen de la calcitonina, la adrenomedulina y otros, como péptidos natriuréticos similares, factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), interleucinas y sustancia P (19).

La presencia de estos vasodilatadores en el lecho esplácnico, se debe a la secreción aumentada a nivel de endotelio vascular, como en el caso del ON, frente al estímulo ocasionado por la presencia de endotoxinas y partículas bacterianas que no son depuradas por el hígado o por la metabolización hepática alterada de sustancias vasodilatadoras o vasoconstrictoras.

Por otro lado, los baroreceptores conducen a la activación de los sistemas vasoconstrictores y de retención de sodio y agua. Los principales sistemas adaptativos activados son el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático, el aumento de secreción de vasopresina por la neurohipófisis y el sistema de la endotelina (20).

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona ocasiona, a través de esta última, un aumento de la reabsorción de sodio en el túbulo distal de la nefrona. Por otro lado, la angiotensina 2, que es un potente vasoconstrictor, mantiene la presión de perfusión glomerular por vasoconstricción de la arteriola eferente.

La función renal en la circulación hiperdinámica de la cirrosis depende críticamente de los sistemas contraregulatorios, y es justamente cuando estos fallan que aparece el síndrome hepatorenal, por una vasoconstricción intrarenal que ocasiona falla renal oligúrica, siendo ésta una de las causas más importantes de mortalidad de la cirrosis hepática (21).

El sistema nervioso simpático ocasiona un aumento de la reabsorción renal de sodio en el túbulo proximal, el asa de Henle y el túbulo distal de la nefrona, aumentando el volumen plasmático. La vasopresina produce un aumento de la reabsorción de agua frente al estímulo de hipovolemia y disminución de la presión arterial.

La consecuencia final de esta circulación hiperdinámica se caracteriza por una caída de la presión arterial, y un aumento del gasto cardíaco y de la frecuencia cardíaca. Lo anterior se acentúa cuando el grado de insuficiencia hepática progresa (19).

Existe una clara alteración de cierto tipo de sustancias vasoactivas (endotelinas, noradrenalina, arginina-vasopresina, óxido nítrico, prostaglandinas) las cuales tienen un efecto directo en la hemodinamia, produciendo vasodilatación o vasoconstricción; dependiendo de cuál de ellas predomine, será el efecto que produzca en los pacientes, hipotensión o vasoconstricción (22) (Figura 1).

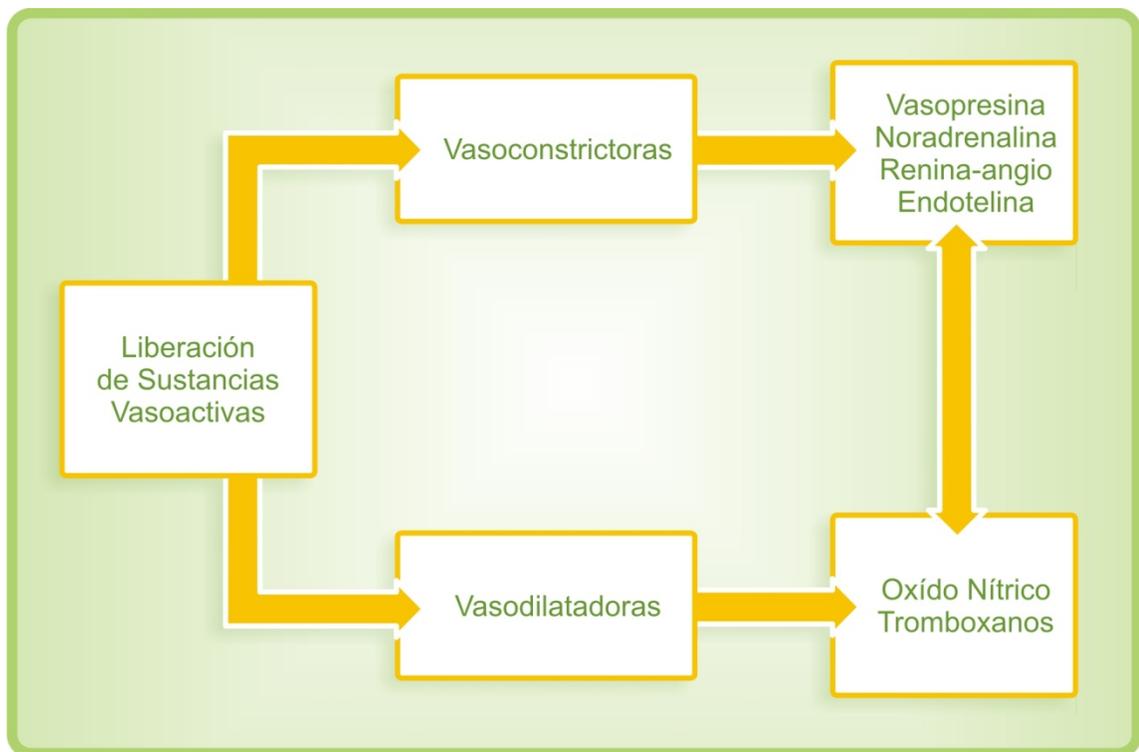


Figura 1. Sustancias Vasoactivas y su Efecto a Nivel Vascular.

1.1.2.1. Endotelina

La endotelina, sustancia de la familia de los *peptidos vasoconstrictores*, podría estar involucrada en la patogénesis de una variedad de enfermedades renales y hepáticas, incluyendo CsA-asociada a hipertensión y a síndrome hepatorenal.

La endotelina es el más importante de los péptidos vasoconstrictores. La familia de las endotelinas (ET) está constituida por tres isoformas de 21 aminoácidos: endotelina-1 (ET-1), endotelina-2 (ET-2) y endotelina-3 (ET-3). Las ET son potentes agentes presores endógenos, secretados por diferentes tejidos y células del organismo. De las tres isoformas, la ET-1 es sintetizada predominantemente por el endotelio vascular. La ET-1 induce vasoconstricción, es proinflamatoria, profibrosis y tiene acción potencialmente mitógena; es un importante factor en la regulación del tono vascular y participa en la remodelación vascular (23). Estos efectos son mediados a través de dos tipos de receptores, ET_A y ET_B. Los receptores ET_A están localizados principalmente en el músculo liso vascular y son responsables de inducir la proliferación celular y vasoconstricción. Los receptores ET_B están presentes en las células endoteliales y son mediadores de la relajación vascular por activación de la producción de óxido nítrico (ON) y prostaciclina, además, intervienen en la depuración de la ET-1 (Figura 2). El sistema endotelina está involucrado esencialmente con hipertensión arterial sistémica, hipertensión pulmonar, aterosclerosis, reestenosis coronaria, falla cardíaca, cardiomiopatías e insuficiencia renal (24).

La ET-1 no es almacenada dentro de las células, sino que ante un estímulo (hipoxia, isquemia, lesión endotelial) el RNAm induce la síntesis de ET-1 en minutos y es secretada primariamente a través de una vía constitutiva, aunque evidencias recientes sugieren que en la misma célula existe una vía reguladora de gránulos secretores que pueden liberar endotelina.

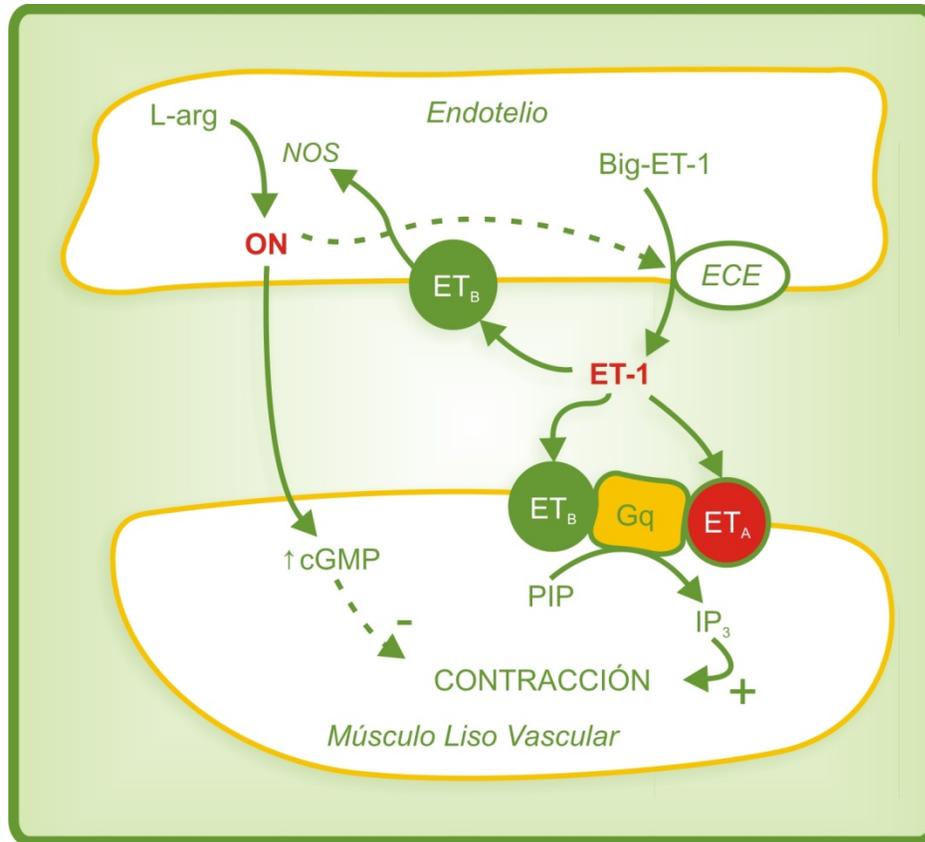


Figura 2. Receptores de Endotelina e Interacciones con Óxido Nítrico.

La biosíntesis de la ET-1 es estimulada por factores de riesgo cardiovascular, como un elevado nivel de colesterol, lipoproteínas de baja densidad, glucosa, deficiencia de estrógenos, obesidad y mediadores procoagulantes semejantes a trombina. Algunos vasoconstrictores, factores de crecimiento, citocinas y moléculas de adhesión, también estimulan la producción de endotelinas. En contraste, vasodilatadores como el óxido nítrico (ON) y la prostaciclina, inhiben la producción de ET-1 (25).

En adultos sanos, los niveles de ET en plasma son bajos (1 - 2 pg/ml). La ET-1 no es una hormona circulante, sino que actúa como un factor autocrino/paracrino en múltiples sitios (26).

La ET-1 y el receptor ET_A probablemente, tienen un papel en el mantenimiento basal del tono vasomotor y de la presión sanguínea. También posee una potente

acción pro-inflamatoria. Por otro lado, induce agregación plaquetaria y estimula la producción de aldosterona por un mecanismo mediado por receptores ET_B. Las concentraciones nanomolares de ET-1 tienen un efecto inotrópico y cronotrópico positivo y pueden inducir hipertrofia cardíaca por la estimulación de ambos receptores ET_A y ET_B.

ET-1 puede además interactuar con los receptores en las superficies de las células hepáticas causando, como ya se explicó, vasoconstricción de los sinusoides hepáticos y alteración en la secreción de los ácidos biliares hepáticos. Así mismo, ya que ET-1 aumenta la resistencia vascular portal, se ha sugerido que juega un papel muy importante en la patogénesis de la hipertensión portal al incrementar la resistencia vascular portal. En general, todo esto sugiere que la ET-1 puede estar involucrada en la patogénesis del síndrome hepatorenal asociado a la enfermedad venosa oclusiva (27).

Los múltiples factores desencadenantes de la producción de endotelina anteriormente señalados, están además estrechamente relacionados con la fisiopatología de la insuficiencia hepática terminal, previamente descrita.

1.1.2.2 Arginina-Vasopresina u Hormona Antidiurética

La hormona antidiurética (HAD) es una hormona que se almacena en la glándula pituitaria posterior en el cerebro y es el principal regulador del agua del organismo. La HAD actúa en los riñones para aumentar la cantidad total de agua en el cuerpo. Esto disminuye la concentración del plasma, incrementando tanto el volumen sanguíneo como la presión sanguínea.

La liberación de hormona antidiurética HAD es controlada por osmorreceptores y barorreceptores. Los primeros son áreas especializadas en el hipotálamo que perciben la concentración de partículas en la sangre. Cuando dicha concentración es alta, la

pituitaria libera más HAD, lo cual estimula la retención de agua para diluir los fluidos corporales. Cuando la concentración es baja, la pituitaria libera menos HAD y valores de 0 a 4.7 pg/ml son normales (24).

La HAD actúa en los tubos colectores renales provocando un aumento de la reabsorción de agua (mayor expresión de canales de acuaporina en membranas). Este aumento de la reabsorción provoca disminución de la osmolaridad plasmática, aumento del volumen sanguíneo, retorno venoso, volumen latido y, por consecuencia, del gasto cardíaco (GC).

La hormona vasopresina promueve la retención de agua desde los riñones. Así pues, altas concentraciones de vasopresina provocan una mayor retención renal de agua con excreción de la cantidad justa para eliminar los productos de desecho (28).

La HAD actúa sobre el músculo liso vascular provocando vasoconstricción y por ello, un aumento de la resistencia vascular sistémica (RVS).

Las concentraciones de vasopresina son mucho más pequeñas que las de los péptidos convencionales, pero con efectos muy potentes. Posee efectos sobre las neuronas de los núcleos paraventriculares y supraópticos que sintetizan y segregan hormonas, y se conoce desde hace tiempo la existencia de fibras colaterales que controlan estas neuronas mediante retroalimentación negativa.

1.1.3 Cirrosis Hepática

Es importante señalar que los pacientes con hepatopatía terminal, a menudo presentan disfunción multiorgánica, encefalopatía y alteraciones metabólicas importantes. Inclusive, la enfermedad hepática puede ser enmascarada por la severidad del daño y las afecciones en otros órganos extrahepáticos. Las alteraciones

sistémicas que se presentan generalmente son a nivel cardiaco, pulmonar, renal, del sistema nervioso central, hematológico, gastrointestinal y metabólico (8).

Los trastornos circulatorios en la cirrosis tienen, por tanto, un valor pronóstico importante. Está bien establecido que la evolución de los pacientes con cirrosis y ascitis puede predecirse mejor determinando la intensidad de la disfunción renal y circulatoria que a través de pruebas de función hepática (29). En el paciente con cirrosis se presentan cambios a nivel esplácnico y periférico ocasionando con ello alteraciones a nivel hemodinámico y del sistema renina-angiotensina-aldosterona ocasionando ascitis en estos pacientes (Figura 3).

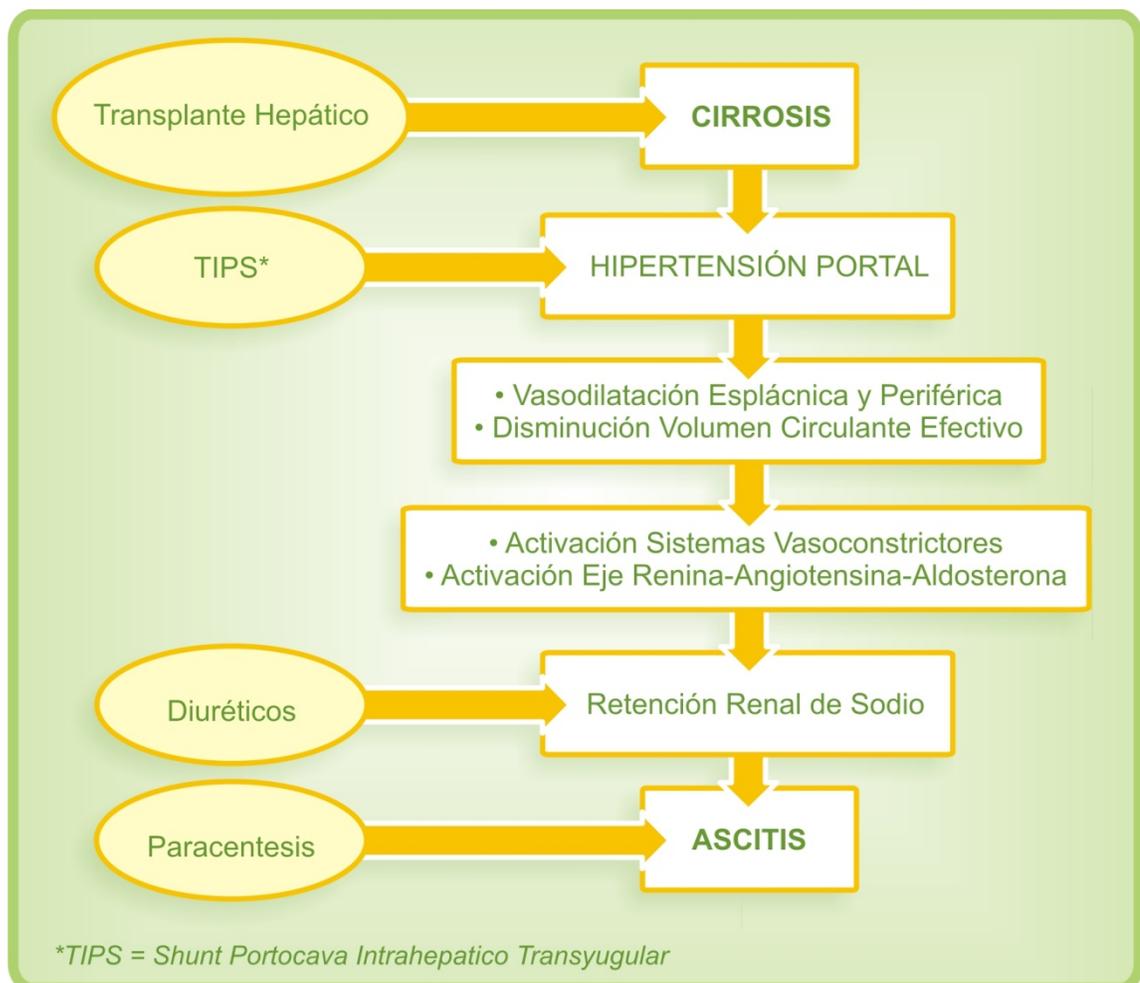


Figura 3. Fisiopatología de la Cirrosis.

Varios trabajos han estudiado el valor pronóstico de la disfunción circulatoria en pacientes con cirrosis y ascitis y han encontrado una muy buena correlación entre esta disfunción y la supervivencia. Los tres parámetros más importantes para definir esta disfunción son la presión arterial, el valor plasmático de noradrenalina y la actividad de la renina plasmática.

Es importante resaltar que el grado de insuficiencia hepática, calculada en función de la bilirrubina, la albúmina y el tiempo de protrombina o la clasificación de Child-Pugh, no se correlacionan con el desarrollo del Síndrome Hepatorenal.

1.1.3.1 Función Cardíaca en Paciente Cirrótico

Es importante conocer la condición cardiovascular preoperatoria de los pacientes que se someten a TH, ya que determinará cómo éstos enfrentarán el estrés impuesto por el procedimiento. Comúnmente, se pueden presentar eventos cardíacos menores en forma temprana y éstos pueden influir en la morbilidad cardíaca a largo plazo.

Una circulación hiperdinámica se desarrolla en un 30% a 60% de todos los pacientes con cirrosis (28). El índice cardíaco se eleva y la resistencia vascular sistémica es baja, con una presión sanguínea baja y una FC elevada (30). Esta falla circulatoria semeja a la sepsis, con gasto cardíaco alto, resistencias vasculares bajas y presión sanguínea disminuida; puede ser observada en la falla hepática a consecuencia de altos niveles de endotoxina circulante y FNT α (31).

Niveles elevados tanto de vasoconstrictores como de vasodilatadores son encontrados en los pacientes con enfermedad hepática en fase terminal, aunque los balances clínicos favorecen la vasodilatación (30, 32). Varios mediadores vasoactivos son liberados por células endoteliales, células de Kupffer y células sanguíneas durante la reperfusión, incluyendo la prostaglandina I₂ y el ON como vasodilatadores y el tromboxano A₂ y la endotelina como vasoconstrictores (33), además de la angiotensina

con este mismo efecto (34). El incremento en la producción de vasoconstrictores o la disminución en la producción de vasodilatadores puede llevar a un desbalance en la microcirculación después de la reperfusión en el procedimiento de TH.

Aunque la falla cardiaca congestiva no es muy común en estos pacientes, la disfunción ventricular se puede presentar bajo períodos de estrés hemodinámico o sobrecargas de volumen, como el período de reperfusión del injerto. La condición cardiaca más común que afecta a estos pacientes es la cardiomiopatía cirrótica; éste es el término usado para describir una contractilidad cardiaca débil e irregular bajo condiciones de estrés en pacientes cirróticos (35). La fisiopatología aún no es conocida, pero el reconocer que la falla cardiaca después del TH es una importante causa de morbilidad y mortalidad ha hecho destacar este problema. A la fecha, no existe una prueba diagnóstica única que pueda identificar a los pacientes con esta condición y pueda predecir quiénes desarrollarán complicaciones postoperatorias (36). Se hicieron algunos estudios donde se describió una cardiomiopatía oculta con depresión de la función del ventrículo izquierdo en respuesta a la presión y a la sobrecarga de volumen en un pequeño grupo de pacientes alcohólicos con cirrosis y función cardiaca normal (37).

La enfermedad coronaria severa puede ser encontrada en menos de un 3% de los pacientes (38), sin embargo Carey y colaboradores documentaron hasta un 27% de incidencia de enfermedad coronaria de moderada a severa en candidatos a TH de más de 50 años de edad, en donde la diabetes era el factor de riesgo predictivo más importante (39). Aun así, la enfermedad arterial coronaria no representa una contraindicación para la cirugía de TH, pero deberá hacerse una exhaustiva evaluación para considerar la posibilidad de una angioplastía coronaria o la necesidad de decidir cuál de los procedimientos es más importante en ese momento, TH o cirugía de revascularización, considerando los riesgos que presentaría la descompensación de

uno u otro cuadro en el transoperatorio y postoperatorio de alguno de estos dos procedimientos (40). Pacientes con Child-Pugh clase A tolerarían bien una cirugía de reemplazo valvular o de *bypass* coronario. Sin embargo, en dos pequeñas series, la incidencia de mortalidad en pacientes con Child-Pugh clase B o C fue extremadamente alta, de 80 - 100% (41- 42).

1.1.3.1.1 Complicaciones Cardiacas en el Postoperatorio Inmediato de TH.

Varios cambios hemodinámicos sistémicos que ocurren en el periodo postoperatorio imponen un mayor estrés en el sistema cardiovascular. Aumento en la presión arterial y en las resistencias vasculares sistémicas ha sido documentado después del TH, al parecer, a causa de la restauración de la función hepática normal y de la presión portal (35).

Las complicaciones cardiovasculares inmediatamente después del TH se han reportado hasta en un 70% (43). En un estudio prospectivo de la Universidad de Toronto, Therapondos y colaboradores determinaron que la incidencia de complicaciones cardiacas fue de un 25% (44); y en un estudio de Berlín, Alemania, se observó que de 546 receptores adultos de trasplante hepático, la reintubación después de la cirugía por razones cardiacas fue realizada en un 9.1% de los pacientes (45).

La verdadera magnitud de problemas cardiacos potenciales a largo plazo que podrían enfrentar los pacientes receptores de TH puede no ser aún completamente apreciada, y nuestros esfuerzos deberán ser actualmente dirigidos a modificar los factores de riesgos cardiovasculares conocidos que afectan a estos pacientes.

1.1.3.2 Alteraciones de la Coagulación

Los pacientes con enfermedad hepática a menudo presentan anomalías de la coagulación, con sangrados importantes secundariamente. La frecuente coexistencia

de várices sangrantes, las deficiencias nutricionales, la coagulopatía y la esplenomegalia son causa de anemia y trombocitopenia severas. Una reducción en la síntesis de los factores I, II, V, VII, IX, y X lleva a desarrollar una coagulopatía significativa en la mayoría de estos pacientes, así como también es frecuente la presencia de trombocitopenia secundaria a esplenomegalia (32).

El bazo llega a ser lo suficientemente grande como para poner en riesgo al paciente de una ruptura esplénica. Por esto, la trombocitopenia está a menudo presente en los candidatos a trasplante hepático.

Una falla hepática resulta en una marcada disminución de la síntesis de proteínas de la coagulación, la cual es manifestada por la prolongación del tiempo de protrombina.

En el hígado son sintetizados tanto factores de coagulación como un número de factores de anticoagulación, tales como la proteína C y la proteína S. Así mismo, muchos de los factores de coagulación activada son removidos desde la circulación por el hígado y, en consecuencia, el balance entre coagulantes y anticoagulantes se transforma en la falla hepática semejando una coagulopatía intravascular diseminada.

Sin embargo, las concentraciones sanguíneas bajas de proteínas de la coagulación no son la única causa de coagulopatía en enfermedad hepática avanzada. La hipertensión portal lleva a un hiperesplenismo con plaquetopenia importante. El hiperesplenismo usualmente se resuelve posteriormente al TH y puede ser controlado por esplenectomía o embolización esplénica (46).

Hasta hoy, el manejo de las coagulopatías que presentan, en su mayoría, este tipo de pacientes sigue siendo un reto y uno de los puntos más importantes a resolver en el transoperatorio de los trasplantes hepáticos.

1.1.3.3 Alteraciones de la Función Renal

La enfermedad hepática está asociada a alteraciones en la función renal, presentando un incremento en la actividad de la renina-angiotensina y de la hormona antidiurética que conlleva una retención de agua y sodio que es, a menudo, acompañada por disminución en el volumen de plasma efectivo (28).

1.1.3.3.1 Síndrome Hepatorenal (SHR). El Síndrome Hepatorenal es un desorden funcional que se presenta casi siempre en etapas tardías de la enfermedad hepática. El principal factor fisiopatológico es la disminución del flujo sanguíneo renal causado por vasoconstricción de la macrocirculación y la microcirculación a raíz de los múltiples factores neurohumorales; la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), del sistema nervioso simpático (SNS), las endotelinas, el péptido natriurético y otros varios mecanismos han sido implicados (47) (Figura 4).

Los factores predictivos asociados con un mayor riesgo de desarrollar SHR también están relacionados con la función circulatoria renal (23). Los pacientes con retención intensa de sodio, hiponatremia dilucional, presión arterial media baja (< 80 mmHg) y notable activación del SRAA y del SNS, tienen una probabilidad más alta de desarrollar SHR.

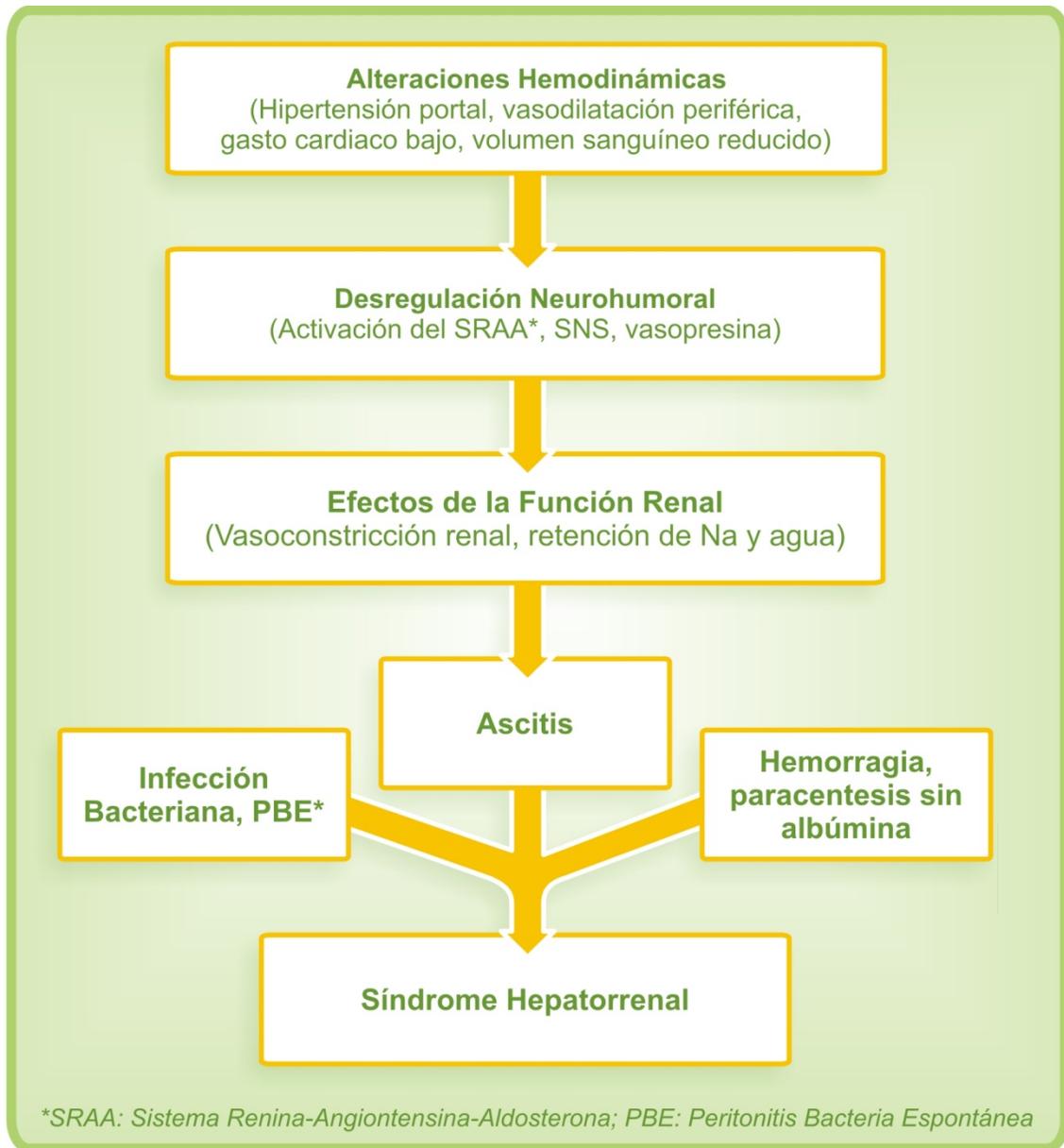


Figura 4. Mecanismos Patogénicos del Síndrome Hepatorrenal.

1.1.3.4 Función Pulmonar

La ventilación puede ser restringida por la ascitis masiva elevando el diafragma y por una gran efusión pleural bilateral. Puede presentarse una severa hipertensión pulmonar (HTP) como una complicación de hipertensión portal (HP). La HTP es definida como una presión media de la arteria pulmonar mayor de 25 mmHg en

descanso o mayor de 30 mmHg durante el ejercicio (48). Aquellos pacientes que presentan un índice cardiaco bajo asociado a hipertensión pulmonar tienen una mortalidad más alta que aquellos que presentan el típico índice cardiaco alto en etapas tardías de la enfermedad hepática (49).

El desarrollo del síndrome de *distress* respiratorio del adulto en pacientes con enfermedad hepática en estadio terminal ha reportado una mortalidad del 100% a menos que el TH se lleve a cabo (50).

1.1.3.4.1 Síndrome Hepatopulmonar. El síndrome hepatopulmonar (SHP) se define por la tríada clínica de la enfermedad hepática, principalmente cirrosis, incremento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno y vasodilatación pulmonar (51). El hallazgo de SHP en pacientes con HP no cirrótica sugiere que la HP en sí misma sería el factor fisiopatológico más importante en este síndrome (52).

Los signos y síntomas de la enfermedad hepática subyacente son la forma más común de presentación en estos pacientes. El compromiso pulmonar se caracteriza por la presencia de acropaquia, cianosis, disnea, platipnea y ortodeoxia, definidas respectivamente como la disnea y el deterioro de la oxigenación inducidos por el ortostatismo, y su presencia sugiere fuertemente el diagnóstico de SHP (53).

La prostaciclina es el principal metabolito del ácido araquidónico de las células endoteliales y del músculo liso; es un potente vasodilatador opuesto a la vasoconstricción mediada por la hipoxia (48).

1.1.3.4.2 Hipertensión Portal. La hipertensión portal (HP) es el cuadro más importante de la cirrosis ya que es directamente responsable de dos de las más frecuentes y potencialmente letales complicaciones de ésta, las várices esofágicas y la ascitis. La cirrosis lleva a un incremento de la presión sinusoidal hepática y del gradiente de la presión portal. La presión aumenta inicialmente como consecuencia de

un incremento en la resistencia al flujo portal que ocurre a todos los niveles del lecho vascular intrahepático (54) (Figura 5).

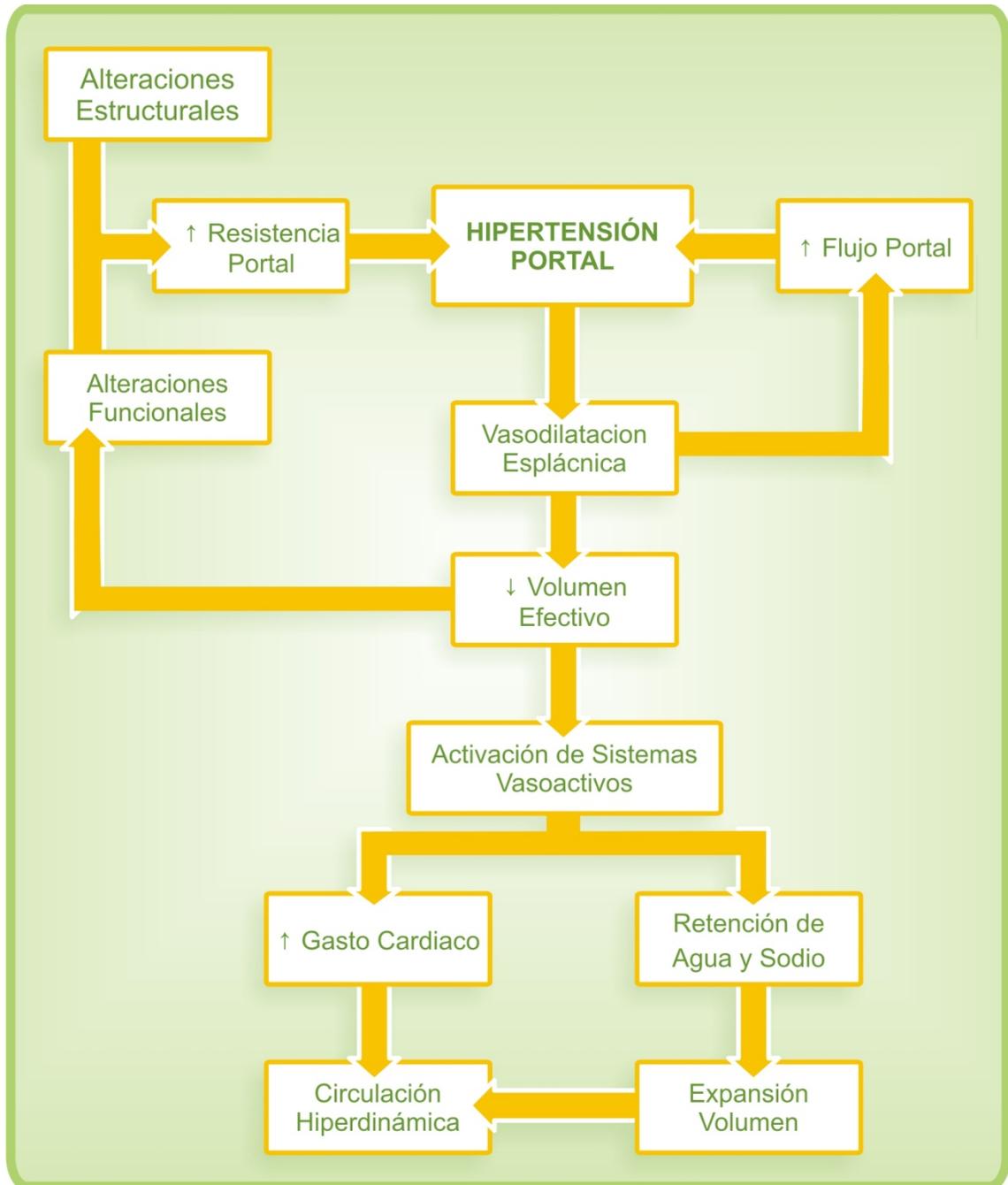


Figura 5. Fisiopatología de la Hipertensión Portal.

Por otro lado, una presión sinusoidal elevada produce la formación de ascitis. Un mínimo de gradiente de presión portal de 10 - 12 mmHg ha sido establecido para el desarrollo de ascitis (55).

El componente vascular (factor reversible) causante del incremento de la resistencia intrahepática es, principalmente, el resultado de un déficit de ON en la microcirculación hepática. Sin embargo, una sensibilidad incrementada a vasoconstrictores endógenos (adrenalina-angiotensina) también juega un papel importante.

En relación al flujo venoso portal incrementado, los vasodilatadores endoteliales juegan un papel importante en el desarrollo de un estado circulatorio de cirrosis hiperdinámico y en la vasodilatación. El exceso en la producción de óxido nítrico afecta los lechos arteriales espláncnicos y sistémicos; las arterias son hiporeactoras a los vasoconstrictores. Por otro lado, la vasopresina es el más potente vasoconstrictor espláncnico; ésta reduce el flujo sanguíneo a todos los órganos espláncnicos llevando a una disminución en el flujo venoso portal y a una disminución de la presión portal (56).

1.1.3.5 Desbalance Electrolítico

Durante el TH las pérdidas sanguíneas pueden ser muy significativas y la infusión de grandes cantidades de líquidos, tales como productos sanguíneos, puede potencialmente resultar en toxicidad de citratos. Los citratos se unen al calcio, lo cual puede llevar a una hipocalcemia ionizada con una disfunción miocárdica transitoria, manifestándose en una reducción del índice cardíaco, del gasto cardíaco y del índice de trabajo del ventrículo izquierdo.

Todas estas alteraciones cardiopulmonares e hidroelectrolíticas se acentúan notablemente en el momento del desclampaje quirúrgico y los siguientes minutos posterior al mismo.

Por ello, cada vez se ha dado más énfasis a la investigación de las causas y tratamiento de algunas complicaciones propias del TH, entre las cuales una de las más importantes es el síndrome de isquemia post-reperusión (IPR).

1.2 Trasplante Hepático

1.2.1 Generalidades

Con el mayor número de cirujanos y médicos expertos, una adecuada selección de candidatos, mejor preservación de órganos y más fármacos para prevenir y tratar el rechazo, el TH ha tenido muy buenos resultados en más centros establecidos con injerto y supervivencia de pacientes entre 80 - 90%. En el decenio de 1990, la atención se centró en la calidad de vida después del trasplante y la notoria diferencia entre el número de candidatos y la escasa proporción de donantes disponibles. Hoy en día, se considera el tratamiento de elección para cualquier paciente con una afección hepática progresiva e irreversible. Conforme se ha desarrollado y depurado el TH, las indicaciones han cambiado, gracias al entendimiento de esta práctica clínica.

En la etapa temprana de la enfermedad, precisar el momento de llevar a cabo esta operación (o incluso su necesidad) es una situación aún no del todo clara; por consiguiente, se deben considerar los cuadros específicos para cada anomalía.

1.2.2 Indicaciones y Contraindicaciones de TH

1.2.2.1 Indicaciones

El TH está indicado en cualquier enfermedad hepatobiliar progresiva y mortal sin ninguna otra alternativa de tratamiento (Tabla 1).

TABLA 1

INDICACIONES PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO

<p style="text-align: center;">Cirrosis Hepática</p> <hr/> <p>Virales (B, D, C) Alcohólica Autoinmunitaria Fármacos Cirrosis Criptógena Fibrosis Quística</p>	<p style="text-align: center;">Insuficiencia Hepática Fulminante</p> <hr/> <p>Hepatitis Vírica (A, B, C, D, E) Fármacos Enfermedad de Wilson Síndrome de Reye</p>
<p style="text-align: center;">Enfermedad Colestásica</p> <hr/> <p>Cirrosis Biliar Primaria Cirrosis Esclerosante Primaria Atresia de Vías Biliares</p>	<p style="text-align: center;">Errores del Metabolismo</p> <hr/> <p>Deficiencia de Alfa 1 Antitripsina Enfermedad de Wilson</p>
<p style="text-align: center;">Enfermedad Vascular</p> <hr/> <p>Síndrome de Budd-Chiari</p>	<p style="text-align: center;">Enfermedad Maligna</p> <hr/> <p>Hepatoma Colangiocarcinoma Sarcomas Hepáticos</p>

1.2.2.2 Contraindicaciones de TH

La selección del candidato más adecuado para el TH depende de la exclusión de anomalías coexistentes que incrementan el riesgo post-operatorio de morbilidad y mortalidad en forma inaceptable.

1.2.2.2.1 Contraindicaciones absolutas de TH. Algunas contraindicaciones, como la presencia de enfermedades cardíacas o pulmonares graves, son consideradas de importancia para cualquier procedimiento quirúrgico mayor. La necesidad de inmunosuprimir a los sujetos que reciben un órgano, predispone a situaciones de comorbilidad relacionadas de manera directa con los pacientes trasplantados. Por

consiguiente, la infección fuera de control o la enfermedad maligna extrahepática y las lesiones metastásicas hepáticas siempre impiden el éxito del TH debido a que progresan con rapidez en un individuo inmunosuprimido (57).

1.2.2.2 Contraindicaciones Relativas del TH. Las contraindicaciones relativas son tan amplias que no excluyen en forma definitiva la posibilidad de que un paciente se someta al trasplante, pero la situación del enfermo debe discutirla el comité quirúrgico. Algunas causas que se consideran contraindicaciones relativas son la trombosis venosa portal, que puede ser difícil de resolver; la presencia de una derivación portocava, en la cual las estructuras vasculares del hilio hepático ya se han manipulado; las anomalías locales del área, que aumentan el índice de dificultad quirúrgica; la insuficiencia renal crónica, que disminuye el índice de supervivencia del injerto y del paciente; el alcoholismo y adicción a drogas, que exigen una rehabilitación completa y una valoración psiquiátrica. De igual manera los pacientes con hepatopatía crónica que se encuentran bien compensados (Child-Pugh A) pueden tener períodos prolongados de buena calidad de vida sin el trasplante y los enfermos con múltiples intervenciones abdominales representan mayor dificultad quirúrgica. Algunas otras afecciones que se consideraban contraindicaciones absolutas son en la actualidad, relativas, por ejemplo los pacientes HIV positivos que no han desarrollado el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

1.2.3 Manejo Anestésico

1.2.3.1 Valoración Preoperatoria

Entre todos los pacientes que están en espera de recibir un trasplante de órgano (riñón, hígado, pulmón, corazón), los que esperan recibir un hígado son los que cursan

con más afecciones sistémicas. En consecuencia, es posible encontrar a sujetos con daño hepático pero con síntomas moderados y compensados y, por otro lado, se ha reconocido a pacientes con manifestaciones clínicas graves por descompensación de diferentes órganos en forma secundaria a disfunción hepática. Esto se debe a que el hígado cubre un papel muy relevante en múltiples funciones de síntesis y metabolismo (58).

Antes de efectuar la intervención es importante definir la etapa o estado en que se encuentra el sujeto en relación con la clasificación de Child-Pugh. El uso de los datos pronósticos de esta clasificación para cualquier tipo de cirrosis simplifica en gran medida la atención.

La valoración de Child-Pugh se estableció como un intento para estandarizar la gravedad de la insuficiencia hepática crónica con base en un grupo de criterios que reflejan la función residual del hígado. Se utiliza una combinación de datos clínicos y de laboratorio para delinear la gravedad de la enfermedad (Tablas 2 y 3).

TABLA 2

CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH:
EVALUACIÓN DEL GRADO DE AFECCIÓN DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Puntaje	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatía	No	Grado 1 a 2	Grado 3 a 4
Albúmina (g/L)	> 3.5	2.8 - 3.5	< 2.8
Bilirrubina (mg/dL) (en enf. colestásticas)	< 2 (< 4)	2 - 3 (4 - 10)	> 3 (> 10)
T. Protrombina % ó INR	> 50 < 1.7	30 - 50 1.8 - 2.3	< 30 > 2.3

TABLA 3

PUNTAJE DE CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH

Clase	Puntaje	Sobrevida 1 Año	Sobrevida 2 años
A	5 – 6	100	85
B	7 – 9	80	60
C	10 - 15	45	35

Ya se ha descrito cada uno de los órganos y sistemas que se alteran a causa del daño hepático; es sobre éstos que el anestesiólogo se deberá encaminar en la valoración pre-operatoria, clínicamente y en sus estudios de laboratorio.

Recientemente se introdujo la valoración de MELD (por sus siglas en inglés *Model of End Stage Liver Disease*), derivada del modelo de riesgo usado originalmente para el modelo TIPS (por sus siglas en inglés *Transyugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*) y se generó como indicador pronóstico en pacientes con hepatopatía crónica avanzada y para establecer la probabilidad de muerte a tres meses y colocar a los pacientes en la lista de espera para TH (59). Esta clasificación toma en cuenta el radio internacional normalizado (INR), la bilirrubina total y la creatinina sérica en un cálculo con base en logaritmos. La fórmula es:

Fórmula MELD

$$\begin{aligned}
 &3.8 * \log_e (\text{bilirrubina total mg/dl}) \\
 &\quad + \\
 &\quad 11.2 * \log_e (\text{INR}) \\
 &\quad + \\
 &\quad 9.6 * \log_e (\text{creatinina mg/dl}) \\
 &\quad + \\
 &6.4 * (\text{Etiología: colestásica o alcohólica} = 0, \text{ otra} = 1)
 \end{aligned}$$

En pacientes hospitalizados, si la puntuación es superior a 20, el riesgo de morir es de 76% a tres meses; cuando la puntuación es de 10 y 19 su probabilidad de morir es de 27%. Esta clasificación tiene la ventaja de tomar en cuenta la función renal para establecer el pronóstico, pero tiene inconvenientes como no identificar otras complicaciones que pueden ensombrecer el pronóstico, como la encefalopatía o infecciones como la peritonitis bacteriana espontánea. En fechas más recientes este modelo se ha validado para predecir mortalidad a un año en pacientes con hepatopatía terminal.

1.2.3.2 Medicación Pre-operatoria

El factor más importante para la unión de medicamentos a proteínas del plasma es la albúmina. En la enfermedad hepática crónica, en virtud del desarrollo de la hipoalbuminemia, la concentración de los fármacos libres no unidos a proteínas aumenta y el resultado es una mayor distribución y concentración en el sitio de acción.

Existe una estrecha relación entre el flujo sanguíneo hepático y el índice metabólico para los medicamentos con una notoria depuración intrínseca y proporción de extracción. En general, las medicaciones deben incluir profilaxis para paciente con estómago lleno, como ranitidina, metoclopramida y antiácidos no particulados, dado que debe tomarse en cuenta que en su mayoría se trata de personas con ayunos incompletos o distensiones abdominales muy considerables por la presencia de ascitis (60).

1.2.3.3 Vigilancia y Monitoreo

En el TH se requiere la atención de las coagulopatías graves, alteraciones metabólicas, hemorragias masivas, anormalidades de la temperatura corporal, inestabilidad hemodinámica y disfunción renal.

Una vigilancia invasiva completa es obligada, con catéter arterial directo, vena central y catéter de la arteria pulmonar, de tal forma que los perfiles hemodinámicos pueden calcularse y controlarse de modo apropiado.

Para que la vigilancia pulmonar sea adecuada se necesita un analizador de ETCO₂, oximetría de pulso y gases arteriales seriados.

El tromboelastógrafo permite la evaluación de la calidad de la formación del coágulo. Debe estar disponible el calentador de líquidos y sueros, además de un humectador del sistema respiratorio y calentador de ropa. Es indispensable 2 accesos venosos por lo menos de infusión rápida. Dado que son muy comunes los cambios notorios del volumen intravascular y que la reanudación de la perfusión hepática del donador se acompaña de hipotensión severa, el uso de recuperador sanguíneo debe incluirse para reducir la demanda de eritrocitos del banco de sangre. Este puede usarse en todos los casos de TH excepto en tumores malignos.

1.2.3.4 Atención anestésica

Todos los pacientes programados para TH se consideran como estómago lleno debido al retardo del vaciamiento gástrico. Además, un número considerable de ellos presenta ascitis, que eleva la presión intragástrica.

El tiopental es una buena opción para el manejo de la inducción a dosis de 4 - 6 mg/kg, siempre y cuando el estado hemodinámico de cada paciente lo permita. En caso de no ser así, la ketamina es una opción para la inducción a dosis de 1 - 2 mg/kg, así como también el etomidato a dosis de 200 mcg/kg.

Para la relajación muscular en la inducción se recomienda el suministro de un relajante no despolarizante como atracurio (0.5 mg/kg), vecuronio (0.1 mg/kg), cis-atracurio (0.150 mg/kg) o bromuro de rocuronio (0.5 mg/kg) a sus dosis convencionales. Michael Ramsay (61) en 1997 llevó a cabo un estudio en donde

manejaba como relajante el vecuronio a dosis de 0.6 mcg/kg durante todo el transoperatorio; con ello trataba de buscar cuánto tardaba al final de la cirugía en respirar y moverse el paciente para medir la función primaria del injerto como un factor predictor dado el metabolismo hepático de este medicamento.

El uso de rocuronio ofrece magníficos resultados y evita los efectos secundarios de los otros relajantes no despolarizantes, como liberación de histamina y taquicardia, produciendo además una relajación efectiva a los 60 - 90 segundos tras su administración con dosis de 0.5 a 0.8 mg/kg de peso en la inducción de secuencia rápida, lo cual le confiere cierta ventaja comparada a los de su grupo dadas las condiciones de estómago lleno que habitualmente presentan estos pacientes.

Los opiáceos para el transoperatorio pueden ser fentanilo o sufentanilo en infusión; sin embargo, el fentanilo sigue siendo por mucho, hasta hoy, el más utilizado. Su dosis para inducción es entre 5 y 7 mcg/kg. El mantenimiento anestésico transoperatorio es a base de opiáceos, relajante muscular a demanda y un agente inhalado que puede ser isoflurano, desflurano o sevoflurano (8).

1.2.4 Fases de la cirugía de TH

Se puede decir que la cirugía de TH se divide en tres fases de acuerdo a los tiempos quirúrgicos; en cada una de éstas prevalecen ciertas características clínicas relacionadas a las manipulaciones que se presentan en dichos tiempos quirúrgicos.

1.2.4.1 Fase Preanhepática

Una de las características más importantes en la etapa preanhepática (R1) es la presencia de hemorragia, ya sea en forma insidiosa o masiva. La vigilancia de la

coagulación, el control de la volemia y el estado hemodinámico son esenciales en este paso (62).

La reposición del volumen depende de las necesidades de cada paciente. Una práctica habitual es la administración de plasma fresco congelado para conseguir un INR < 1.5 y administrar plaquetas para alcanzar una cuenta mayor a 50,000.

El control de coloides o cristaloides para la reposición de líquidos es opcional, pero hay que considerar que la mayoría de estos individuos tienen presiones oncóticas bajas.

En relación al uso de agentes antifibrinolíticos administrados de manera profiláctica, algunas autoridades lo suministran al inicio de la operación en busca de un beneficio mayor. Aún es controversial la elección del agente ideal.

La aprotinina es un inhibidor inespecífico de la proteasa, pero también están disponibles los ácidos aminocaproico y tranexámico. El régimen de aprotinina es de 500,000 a 2,000,000 de KIU como dosis de carga seguido de 150,000 a 1,000,000 KIU/hr en infusión (63, 64); empero, estudios comparativos sugieren que dosis bajas de aprotinina son tan efectivas como las elevadas.

Debe subrayarse que la administración de estos medicamentos suele ser controversial. En algunos lugares se ha definido como una rutina el empleo de estos fármacos, sin embargo, el Departamento de Anestesiología y Cuidados Críticos del Hospital General de Massachusetts notificó dos casos de tromboembolismo pulmonar severo en dos pacientes que fueron sometidos a TH cuando se administró aprotinina y el desenlace fue fatal (65).

Sopher y colaboradores, de la Universidad de los Ángeles, también reportaron dos casos de pacientes programados para TH en los que se observó tromboembolismo pulmonar. En uno de ellos, se utilizaron ambos medicamentos, aprotinina y ácido épsilon aminocaproico, atribuyéndoseles el resultado; el segundo paciente había

sufrido sepsis antes de la intervención y durante ella se utilizó la aprotinina (66). Existen además otros casos aislados similares, como el informado por O'Connor (67).

En este periodo, si el estado clínico previo a la cirugía indica la presencia de una afección cardíaca, cardiopulmonar o renal, se considera conveniente el uso de vasopresores de apoyo, antes de la siguiente fase.

1.2.4.2 Fase Anhepática (R2)

Esta fase inicia en el momento que se pinzan los cabos infrahepático y suprahepático de la vena cava inferior y el hígado se remueve. En este momento deben estar disponibles las dosis correspondientes de esteroides al iniciar la nueva anastomosis; la finalidad es disminuir la liberación de macrófagos e interleucinas e iniciar con ello la inmunosupresión.

El retorno venoso y el GC disminuyen y se eleva la presión esplácnica y de la vena cava inferior, con descenso de la presión de perfusión renal y de la presión arterial sistémica.

Debido a que la solución que preserva el órgano se mantiene a temperaturas muy bajas, el cuidado de la temperatura para prevenir la hipotermia es de suma importancia, debido a que puede desencadenar alteraciones con tendencia a la acidosis metabólica, entre otras. El calentamiento de las soluciones endovenosas es de gran ayuda en estos casos, así como un control a base de gasometrías seriadas cada 30 minutos. Puede presentarse hipoglucemia por alteración en el metabolismo de la glucosa y alteraciones electrolíticas como hipocalcemia que deberá sustituirse con cloruro de calcio (CaCl₂).

Después de completar las anastomosis infrahepática y suprahepática de la vena cava inferior y la porta, éstas se reabren y con ello se inicia la reperfusión.

Es de suma importancia la preparación para el momento del despinzamiento, diez minutos antes debe considerarse una adecuada administración de líquidos para posibilitarlo, además de una infusión de dopamina a razón de 5 mcg/kg/min y una dosis de 10 mg/kg de CaCl₂; se debe estar preparado con bicarbonato de sodio para administrarlo de acuerdo con el resultado de la gasometría, que se registra 5 minutos antes del despinzamiento y 10 a 15 minutos después.

1.2.4.3 Fase de Reperusión (R3)

Durante la anastomosis infrahepática de la vena cava, el hígado se perfunde con solución salina fría a través de la porta. Este proceso de irrigación 'empuja' la solución de preservación, metabolitos y aire desde el hígado de donador, de tal forma que este flujo de solución helada, ácida e hiperpotasémica provoca el denominado 'síndrome de reperusión', caracterizado por hipotensión, arritmias y bradicardia, que en ocasiones desencadena colapso circulatorio o fibrilación ventricular (68). También se observa una elevación de las presiones de la arteria pulmonar, lo cual puede ser transitorio y puede controlarse con un vasodilatador. Sin embargo, debido a la disminución notoria de las resistencias vasculares periféricas por la liberación de sustancias vasodilatadoras, es necesario infundir dosis más altas de dopamina, hasta de 10 mcg/kg/min, y tener en cuenta que dosis más altas pueden ser perjudiciales para la perfusión renal y hepática.

Pese a ello, el síndrome de reperfusión no siempre se presenta y el paciente recupera su estabilidad hemodinámica de manera progresiva en pocos minutos; aún así, la discrasia sanguínea puede empeorar y, en tal caso, es necesaria la transfusión de sangre, plasma y plaquetas en este período.

Se prepara al paciente con narcóticos y relajantes a dosis no muy elevadas en espera de una rápida extubación en la unidad de cuidados intensivos.

1.2.4.3.1 Síndrome de Isquemia Postreperusión. El síndrome de IPR es un fenómeno de daño celular en un órgano hipóxico, que se acentúa después de la restauración del aporte de oxígeno, esto es, cuando se priva a un órgano del flujo sanguíneo (isquemia) y al posteriormente restablecerlo (reperusión) se origina un daño irreversible que se denomina lesión por isquemia-reperusión (Figura 6).

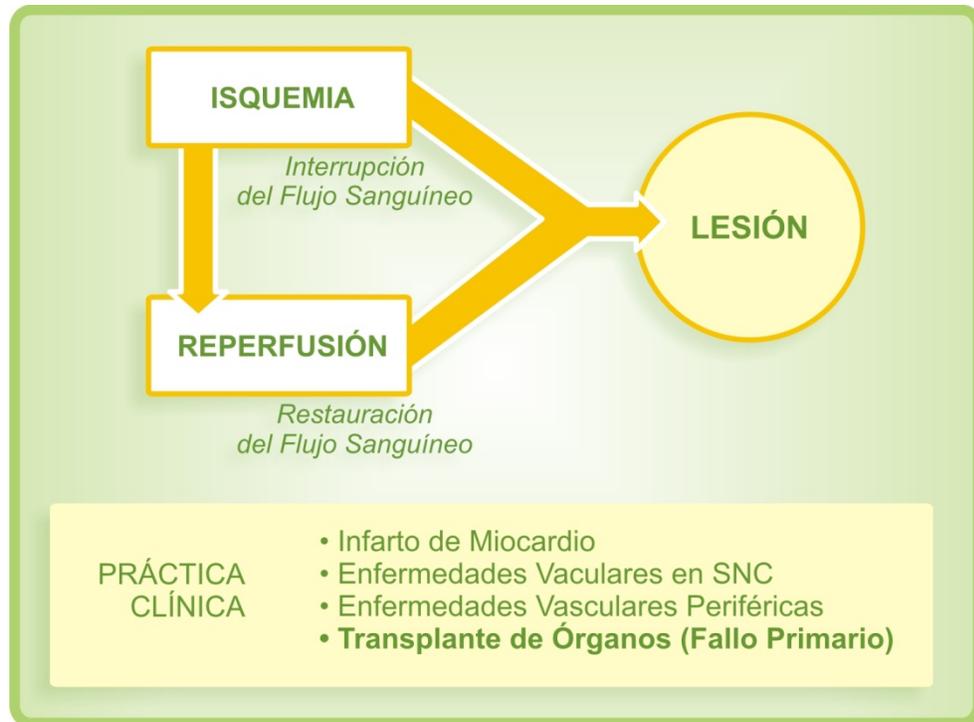


Figura 6. Lesión por Isquemia-Reperusión.

En el hígado, esta forma de daño fue reconocida como un desorden patológico clínicamente importante durante un estudio de TH en 1975 (57); en éste se observó que en ocasiones el TH desarrollaba congestión, trombosis progresiva y/o necrosis del injerto resultando en falla orgánica.

El síndrome IPR fue definido como una disminución del 30% en la presión arterial media posterior, por lo menos, a 1 minuto y dentro de los primeros 5 minutos después de iniciada la reperusión durante la cirugía del trasplante (58).

Recientemente, las investigaciones acerca de la reperfusión en la cirugía de TH se han encaminado fuertemente al estudio de su fisiopatología, esto es, acerca de la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO), el rol de los leucocitos y las células de Kupffer, y la liberación de varios mediadores vasoactivos e inflamatorios.

Una variedad de ERO son producidas como consecuencia de un metabolismo en célula normal. En tejido sano, esos productos potencialmente tóxicos son removidos por macrófagos endógenos, pero bajo condiciones de isquemia y reperfusión la cantidad de ERO liberadas se incrementa, con la consecuente peroxidación lípida (7).

Las ERO pueden causar daño directamente, pero pueden actuar también en señal de transducción por eventos dañinos subsecuentes. Las células endoteliales sinusoidales son susceptibles al efecto citotóxico directo por estrés oxidativo, disminuido en comparación con los hepatocitos. Se ha observado un rompimiento oxidativo después de la reoxigenación de células endoteliales; el cual fue prevenido por antioxidantes. Una pérdida súbita del potencial de membrana mitocondrial inmediatamente después de la reoxigenación de las células endoteliales sinusoidales anóxicas, sugiere que el daño oxidativo mitocondrial es el mecanismo clave del daño de las células endoteliales sinusoidales y de la disfunción mitocondrial (69).

Las células de Kupffer representan la más grande población de macrófagos fija en el organismo y son conocidas por producir citocinas, ERO, proteasas y otros mediadores, así como también, por tener la capacidad de fagocitosis. De este modo, la activación de las células de Kupffer en la isquemia-reperfusión puede estimular la liberación de una gran cantidad de mediadores tóxicos tisulares, con el consecuente daño endotelial sinusoidal. La participación de las células de Kupffer en este hecho ha sido revelada a través de la microscopia electrónica. Además de todos estos efectos, a través de las células de Kupffer también es importante la relación que existe con el factor de necrosis tumoral (FNT).

El evidente crecimiento en el estudio de los trasplantes de órganos e isquemia-reperusión apoya la idea de que las citocinas contribuyen a un problema clínico relacionado a los trasplantes. Entre las citocinas liberadas durante la IPR, el FNT, una citocina multifuncional asociada a varios estados patológicos, juega un papel clave en la cascada de citocinas y ha sido fuertemente implicada en la inducción del daño por reperusión.

Varios mediadores vasoactivos son liberados por las células endoteliales, células de Kupffer y por células sanguíneas durante la reperusión. Ellas son prostaglandina I₂ y óxido nítrico (ON) como vasodilatadores, y tromboxano A₂ y endotelina como vasoconstrictores. El incremento o disminución en la producción de unos u otros puede llevar al desbalance en la microcirculación después de la reperusión (7).

La fase de reperusión durante el TH es un evento crítico con marcados cambios hemodinámicos y cardiacos que pueden ser responsables de muerte intraoperatoria (70). El daño IPR es un serio problema en el trasplante clínico; esta es la segunda causa más importante de falla primaria del órgano después del rechazo de injerto inmunológico (71).

1.3 Preacondicionamiento Isquémico

Se han descrito tres diferentes estrategias de protección contra el daño post-reperusión, la primera con agentes farmacológicos; la segunda enfocada a terapia génica y, la tercera se refiere a terapia quirúrgica como la de Preacondicionamiento Isquémico (PI) y clampaje intermitente (72). Este fenómeno fue descubierto y descrito inicialmente en el tejido miocárdico por Murry y colaboradores en 1986, cuando encontraron que el tamaño del infarto seguido a una oclusión de 40 minutos de la arteria coronaria en corazón canino se reducía hasta un 25% comparado a los

controles (73). Subsecuentemente, los efectos benéficos fueron mostrados en varios tejidos incluyendo músculo esquelético, riñón, pulmón, intestino e hígado.

El PI consiste en un breve período de isquemia seguido por un corto intervalo de reperfusión antes del procedimiento quirúrgico brindando un estado de protección contra un prolongado estrés o daño isquémico (74). Durante la cirugía, el flujo hepático es ocluido al colocar una pinza vascular alrededor del hilio hepático (vena porta, arteria hepática y conducto biliar) llevando al órgano a un período de isquemia total (maniobra de Pringle). Después de un intervalo isquémico de 10 a 15 minutos, la pinza es retirada y el hígado es reperfundido durante 10 a 15 minutos antes del período isquémico prolongado (75) (Figura 7).

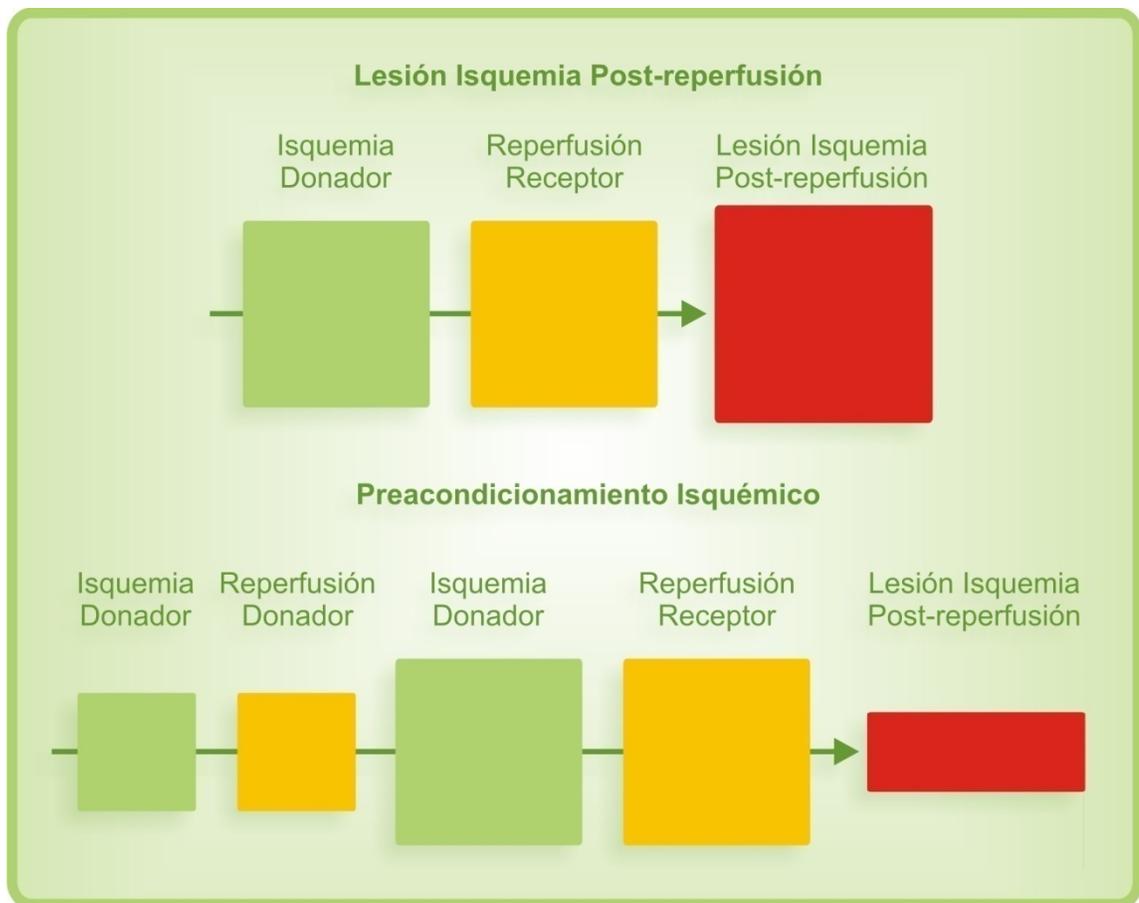


Figura 7. Lesión Isquemia Post-Reperfusión vs. Preacondicionamiento Isquémico.

Sin embargo, el acontecimiento de PI es específico para cada tejido y para cada especie animal. Este es un proceso multifactorial que incluye varios mecanismos efectores, tales como producción de óxido nítrico y adenosina, y disminución de especies reactivas de oxígeno generadas durante la reperfusión. La generación de ON ocurre en el PI como consecuencia de la liberación de adenosina en el espacio extracelular. Esta generación de ON muestra efectos benéficos en la reperfusión al inhibir la liberación de endotelina, el cual es un potente vasoconstrictor.

Se han realizado estudios diversos en los que se comprueba que se reduce la liberación de aminotransferasas durante un período subsiguiente a la isquemia seguido a la reperfusión. En 1996, Peralta y colaboradores publicaron un artículo donde describen que la acción del PI está mediada por la inhibición de la acción del ON en el endotelio (74). También se hicieron estudios de este tipo en ratas buscando la influencia del ON y la adenosina por este mismo grupo de investigadores en 1997 (75).

En 1999, Clavien y colaboradores (76) estudiaron la protección del PI al hígado en ratones al inhibir la apoptosis a través de una vía caspasa-dependiente.

Así mismo, se han realizado diversos estudios *in vitro* en hepatocitos de rata (77) por 10 minutos de incubación bajo condiciones hipóxicas seguida por 10 minutos de reoxigenación; también se han hecho estudios en hígados de cerdos y, tanto *in vivo* como *in vitro*, el tiempo de privación de oxígeno es crítico para la inducción de preacondicionamiento debido a que los períodos de hipoxia menores de 5 minutos o mayores de 15 minutos no permiten la inducción de la protección. Comparado con el gran número de reportes de estudios en animales, los estudios realizados para investigar efectos clínicos del preacondicionamiento hepático en humanos son pocos.

Pierre-Alain Clavien, (78) de la Universidad de Zurich, Suiza, publicó en el año 2000 acerca de la eficacia clínica del preacondicionamiento isquémico hepático, manejando un grupo de 24 pacientes de cirugía de hemihepatectomía por diferentes diagnósticos.

En estos pacientes, el PI obtenido por 10 minutos de isquemia seguido por 10 minutos de reperfusión antes de los 30 minutos de oclusión del flujo, redujo la liberación de transaminasas hasta un 50% y disminuyó notablemente la apoptosis de las células endoteliales sinusoidales en comparación con el grupo control.

Así mismo, este efecto fue más evidente en pacientes con hígados esteatósicos en otro estudio realizado por estos mismos investigadores en el año 2003 (79) en un grupo grande de más de 100 pacientes sometidos también a hemihepatectomía. Estos autores confirmaron que la protección inducida por PI fue mayor en pacientes con edad menor a 60 años y en hígados que presentaban una esteatosis superior al 25%.

Chouker (80) de la Universidad de Munich, Alemania, en agosto de 2004, publicó un estudio donde evaluó la estabilidad hemodinámica en pacientes sometidos a hepatectomía electiva manejando el PI con la maniobra de Pringle. Este fue un estudio clínico prospectivo donde se reportaron algunos efectos hemodinámicos, como la presión arterial media; la cual se incrementó transitoriamente, pero que disminuyó significativamente después del desclampaje como resultado de una vasodilatación periférica. El PI mejoró la estabilidad cardiovascular, disminuyendo también la necesidad de catecolaminas después de la reperfusión hepática, además protegió contra el daño tisular por reperfusión. Este es el único estudio donde se evaluaron aspectos hemodinámicos, pero no se llevó a cabo en pacientes para trasplante hepático, los cuales presentan alteraciones cardiovasculares y multiorgánicas, como se mencionó anteriormente.

El PI en TH se ha utilizado solamente en estudios experimentales y existen solamente pocos estudios publicados, algunos de ellos durante 2004 (81) (82).

En enero de 2005 y cols (83) de la Escuela de Medicina de New Jersey llevó a cabo un estudio clínico prospectivo aleatorio de preacondicionamiento isquémico en TH para evaluar el daño del injerto y la morbilidad después del procedimiento (44). Se

evaluó la seguridad y eficacia de 5 minutos de PI a través de la medición de la frecuencia cardiaca y la presión arterial, y bajo una inspección visual de los órganos abdominales durante la recuperación; además se hizo la cuantificación de aminotransferasas y bilirrubinas totales y la medición de tiempo de protrombina y del INR después del trasplante.

Daniel Azoulay del Hospital Paul Brousse en Francia publicó en julio de 2005 sobre los efectos del PI del hígado de donador cadavérico en la preservación y función del injerto (84). El objetivo era comparar los resultados de TH con donador cadáver con y sin PI en el donador, con un grupo de 46 pacientes (PI) y un grupo de 45 pacientes (grupo control). Los picos post-operatorios de enzimas hepáticas fueron significativamente más bajos en el grupo de PI que en el grupo control. La incidencia de rechazo agudo y la mortalidad hospitalaria fue similar en ambos grupos. En sus resultados reportaron una pobre función inicial del injerto en el grupo control de 13% contra 33% en el grupo de PI, sin embargo, en sus conclusiones, refieren que el TH con PI comparado al grupo control o sin PI se asoció a una mejor tolerancia a la isquemia en el primero.

En enero de 2006 (85) se publicaron los resultados de un estudio comparativo que Wayel Jassem y colaboradores llevaron a cabo en el *King's Collage Hospital* en Londres Inglaterra; empleando la técnica de PI para TH en humanos contra un grupo control en que se empleo la técnica convencional sin preacondicionamiento, se concluyó que en el grupo de PI hubo niveles significativamente más bajos de transaminasas; no hubo diferencia significativa en el INR entre los 2 grupos en las primeras 24 horas del post-operatorio; la estancia en la unidad de cuidados intensivos fue más corta en el grupo que se empleó el PI.

Matteo Cescon (86) de la Universidad de Bologna Italia, publicó a principios de 2006 un estudio piloto llevado a cabo en humanos, donde evaluó los efectos de la técnica de

PI en el TH comparándola con un grupo de pacientes de TH donde se empleó la técnica convencional, ambos con donadores cadavéricos. Se concluyó que los niveles de aminotransferasas fueron significativamente más bajos en el grupo con PI que en el grupo sin PI. Así mismo, los niveles de bilirrubinas, la actividad de protrombina, la incidencia de falla primaria del injerto y la sobrevida del paciente y del injerto fue muy similar entre ambos grupos.

En 2007 Koneru y cols. (87) llevaron a cabo un estudio clínico prospectivo en donde incluyeron 101 pacientes que se sometieron a trasplante hepático de donador cadavérico; en 51 de ellos se manejó la técnica de PI con un tiempo de clampaje de 10 minutos y en el resto, 50 pacientes, se manejó la técnica convencional. En este estudio buscaron comprobar que 10 minutos de PI disminuiría el daño post-reperfusión y mejoraría la función primaria del injerto. Además, examinaron la respuesta de citocinas interleucinas 6 y 10 (IL6-IL10) y FNT α en el donador antes de la incisión quirúrgica y del arresto circulatorio y en el receptor 3 horas posteriores a la reperfusión y al día siguiente. Evaluaron la presencia o ausencia de edema pulmonar post-operatorio y el rechazo del injerto en los primeros 30 días posteriores al trasplante y el tiempo de estancia hospitalaria entre los dos grupos e hicieron el examen histopatológico con biopsias en la reperfusión. Midieron el INR del tiempo de protrombina (TP), AST y ALT (transaminasas) y bilirrubina total (BT) inmediatamente después del trasplante, a los 3, 4 y 30 días después de la cirugía. El grupo con PI tuvo más pacientes del género femenino que el grupo sin PI ($p < 0.05$) y el promedio de MELD fue más bajo en el grupo con PI ($p < 0.05$). Contrario a lo esperado, ALT en el grupo con PI fue más alto que en el grupo sin PI ($p < 0.05$) los días 1 y 2; AST en el grupo con PI fue más alto que en el grupo sin PI el día 2 post-operatorio del TH. Una pobre función inicial del injerto fue definida como INR > 3.0 y/o BT > 15 mg en ausencia de obstrucción biliar, presentada en 5 pacientes del grupo con PI y en 8 receptores del grupo PI, pero no

hubo una diferencia significativa estadísticamente. Las IL-10 fueron más altas en el grupo con PI post-reperusión que en el grupo sin PI con significancia ($p < 0.05$) pero a partir del día siguiente o más; los niveles fueron similares en ambos grupos. En cuanto al edema pulmonar no hubo diferencia los dos grupos, ni respecto al rechazo agudo a los 30 días, ni en los días de estancia hospitalaria. No hubo significancia en la sobrevida del injerto. Histopatológicamente, el promedio de daño post-reperusión de 2 a 3 estuvo presente en un 29% de las biopsias del grupo con PI contra 38% del grupo sin PI. Tampoco fue significativo ($p = 0.4$).

Hasta que estén disponibles estudios más precisos, la evaluación clínica en los injertos hepáticos con PI resultará incierta.

1.4 Justificación

En el estudio que se llevó a cabo en la Universidad de Toronto, Therapondos y colaboradores determinaron que las complicaciones cardíacas después de la cirugía de trasplante hepático fueron de un 25% y en Berlín, Alemania, concluyeron que de 546 pacientes sometidos a trasplante hepático la reintubación fue hecha en un 9.1% por razones cardíacas.

Se han llevado a cabo estudios previos de la técnica quirúrgica convencional de trasplante hepático contra la de PI; se ha concluido que ésta última provee mejores resultados a nivel celular confirmado por el estudio de biopsias hepáticas y, que el PI obtenido por 10 minutos de isquemia seguido por 10 minutos de reperusión antes de los 30 minutos de oclusión del flujo, redujo la liberación de transaminasas hasta un 50% y disminuyó notablemente la apoptosis de las células endoteliales sinusoidales en comparación con el grupo control (44).

Esto lleva a pensar que a nivel hemodinámico se pudieran esperar los mismos resultados favorables con la técnica de preconditionamiento isquémico comparada con la convencional.

La verdadera magnitud de los problemas cardiacos potenciales a largo plazo que podrían enfrentar los pacientes receptores de TH pueden no ser aún completamente apreciados y actualmente, los esfuerzos deben ser dirigidos a modificar los factores de riesgos cardiovasculares conocidos que afectan a estos pacientes al poner en práctica nuevas técnicas quirúrgicas que atenúen o reduzcan al máximo estos trastornos y que, así mismo, disminuyan la morbi-mortalidad y el requerimiento de medicamentos de apoyo esperando una mejor hemodinamia, reduciendo así, las complicaciones transoperatorias y post-operatorias y disminuyendo, en consecuencia, los días de internamiento en la unidad de cuidados intensivos al propiciar una recuperación más rápida.

1.5 Hipótesis

Ha1. Existe una respuesta hemodinámica diferente en la fase de reperfusión de un hígado trasplantado sometido a preconditionamiento isquémico que en uno trasplantado con la técnica convencional.

Ha2. Existe correlación en los hallazgos de microscopía de luz de las biopsias hepáticas con los cambios hemodinámicos en los ambos grupos.

H nula. No existe una respuesta hemodinámica diferente en la fase de reperfusión de un hígado trasplantado sometido a preconditionamiento isquémico que en uno trasplantado con la técnica convencional.

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivo General

Determinar los cambios hemodinámicas durante la cirugía de TH cuando el injerto es sometido a preacondicionamiento isquémico, comparado con aquel en el que se utiliza la técnica convencional y correlacionar con los hallazgos en los cambios histopatológicos.

1.6.2 Objetivos Específicos

1. Evaluar variables hemodinámicas (PAP, PAM, GC y FC) en grupos de pacientes trasplantados con y sin PI.
2. Analizar las diferencias en la concentración plasmática de sustancias vasoactivas en ambos grupos de pacientes.
3. Estudiar los cambios histopatológicos pre, trans y post-operatorios en el hígado implantado.
4. Establecer una correlación entre los cambios hemodinámicos, vasoactivos e histopatológicos en ambos grupos.

CAPÍTULO 2

MATERIAL Y METODOS

El presente es un estudio experimental, longitudinal, prospectivo, correlacional, comparativo y aleatorio, aprobado por el comité de Ética, el cual se llevó a cabo en el Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la UANL. Un total de 13 pacientes para TH, los cuales se dividieron en dos grupos en forma aleatoria. En un grupo se manejó la técnica quirúrgica de preacondicionamiento isquémico (PI) y en otro, se aplicó la técnica quirúrgica convencional, evaluando y correlacionando, en cada uno de ellos, diferentes parámetros hemodinámicos y de laboratorio en cada fase quirúrgica, además, se buscó una correlación con las biopsias en microscopía de luz.

2.1 Criterios de Inclusión y Exclusión

2.1.1 Criterios de Inclusión

Pacientes que requieran de TH y cumplieran con los criterios según el protocolo de la Coordinación de Trasplantes de Órganos y Tejidos del Hospital Universitario, que se encontraran en lista de espera y que otorgaran el consentimiento informado para la participación en el estudio.

2.1.2 Criterios de Exclusión

1. Pacientes mayores de 70 años, y que no cumplieran con los criterios según el protocolo de la Coordinación de Trasplantes de Órganos y Tejidos del Hospital.
2. Pacientes pediátricos sometidos a trasplante hepático de donador vivo o trasplante hepático proveniente de un hígado dividido.

2.2 Metodología

2.2.1 Datos Demográficos

1. Se realizó un muestreo por conveniencia. Los pacientes se dividieron y asignaron en dos grupos aleatoriamente.
2. En el área de pre-operatorios se recabaron variables demográficas de edad, sexo, peso y estatura, así como una evaluación de antecedentes patológicos y registro de las clasificaciones de Child-Pugh y MELD.

2.2.2 Técnica Quirúrgica

En el grupo 1 (cPI) se empleó la técnica de preacondicionamiento isquémico y en el segundo (sPI) la técnica de TH convencional. La técnica de preacondicionamiento isquémico se llevó a cabo con la maniobra de Pringle que consiste en el pinzamiento total del hilio hepático durante 10 minutos, llevando al órgano a un período de isquemia total y posteriormente, se despinza durante 10 minutos, reperfundiendo nuevamente el hígado; finalmente se lleva a cabo el pinzamiento definitivo para dar inicio a la isquemia fría definitiva.

2.2.3 Monitoreo y Manejo Anestésico

2.2.3.1 Monitoreo No Invasivo

En quirófano, se procedió a una monitorización no invasiva de presión arterial (PA), frecuencia cardiaca (FC), electrocardiograma (EKG), oximetría de pulso (Sat O₂) y sonda urinaria.

2.2.3.2 Manejo Anestésico

La inducción anestésica se hizo con Tiopental Sódico (Pentothal®) a 3 - 5 mg/kg, Bromuro de Rocuronio (Esmeron®) a 0.5 mg/kg, Sulfato de Fentanilo (Fenodid®) a 3 - 5 mcg/kg. Durante todo el procedimiento se manejo a demanda Isoflurane (Forane®) como agente anestésico inhalado, oxígeno-aire 50%, Bromuro de Rocuronio y Sulfato de Fentanilo según lo requirió el paciente.

2.2.3.3 Monitoreo Invasivo

Se instaló la monitorización de la presión arterial invasiva con punción de la arteria radial izquierda usando catéter endovascular No. 20 (Figura 8).



Figura 8. Cateterismo de Arteria Radial.

Se canalizaron dos venas periféricas para instalación de catéteres de infusión rápida ARROW calibre 7 fr y 8.5 fr usando la técnica de Seldinger con un catéter endovenoso YELCO No. 18 como introductor. Se colocó un introductor de acceso venoso central para catéter de termodilución Mac dos Lumen ARROW para catéter de termodilución 7 - 8 fr usando la técnica de Seldinger con un abordaje en la vena yugular interna derecha, con la cual se monitorizó la presión venosa central (PVC), la presión de la arteria pulmonar (PAP) y el gasto cardiaco (GC) (Figura 9).



Figura 9. Colocación de Catéter de Arteria Pulmonar bajo la Técnica de Seldinger.

2.2.4 Histopatología

Se practicaron tomas de biopsia en hígado donante previo a la maniobra de Pringle, la cual consiste en el pinzamiento total del hilio hepático durante 10 minutos, posteriormente se despinza durante 10 minutos y, finalmente, se lleva a cabo el despinzamiento definitivo para dar inicio a la isquemia fría, durante la cual se realizó la segunda toma para biopsia hepática y se procedió a la resección del hígado donante. La última biopsia se tomó a los 90 minutos posteriores a la reperfusión del órgano en el paciente receptor; fueron tomadas a cielo abierto durante la cirugía y se fijaron en formaldehído al 10%. Los tejidos fijados fueron posteriormente embebidos en parafina,

cortados en secciones de 5 μ y colocadas sobre portaobjetos, los cuales fueron teñidos con hematoxilina y eosina, tricrómico de Masson y PAS, para el análisis histopatológico en microscopía de luz (Figura 10).

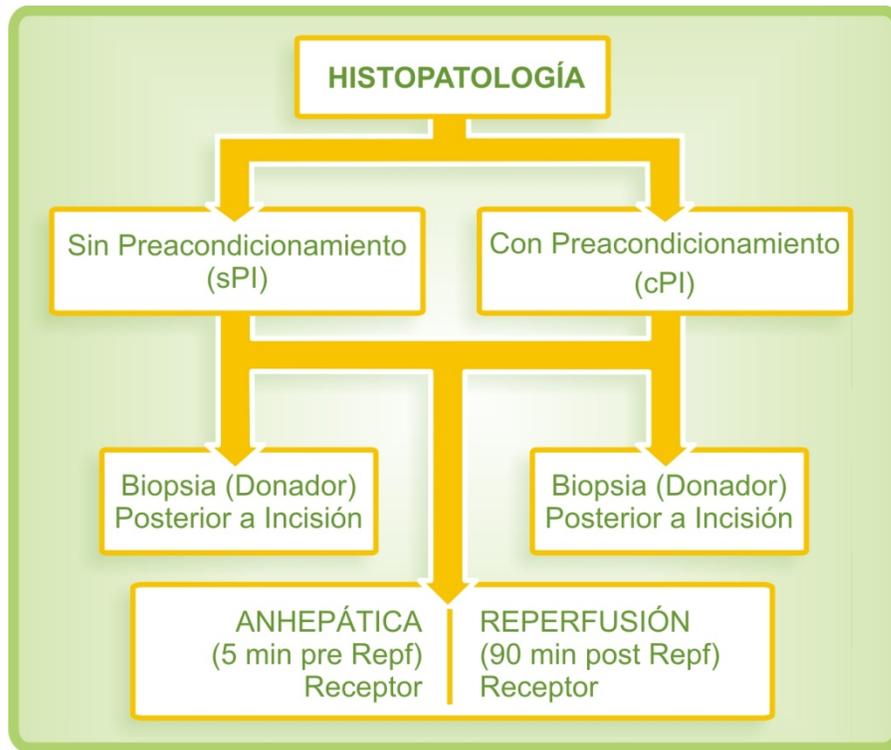


Figura 10. Metodología de Histopatología.

2.2.5 Registro de Datos Hemodinámicos

En ambos grupos se registraron FC y PAM, a los 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 y 120 minutos en la fases preanhepática y anhepática y a los 1, 5, 15, 30 y 90 minutos posteriores a la reperfusión. El GC y la PAMP se registraron cada 30 minutos en la fase anhepática y en la post-reperfusión a los 1, 5, 15, 30 y 90 minutos (Figura 11).

Registro de Parámetros Hemodinámicos																									
	Preanhepática												Anhepática			Reperusión									
FC																									
PAM																									
PAP																									
GC																									
	0	15	30	45	60	75	90	105	120	0	15	30	45	60	75	90	105	0	5	15	30				

Figura 11. Hoja de Registro de Parámetros Hemodinámicos en Cada Fase por Períodos de Tiempo

Se tomaron y analizaron muestras sanguíneas en los 2 grupos para medir los niveles de endotelina, noradrenalina y AV en las fases R1 yR2 y otra a los 90 minutos después del inicio de la fase de R3 (Figura 12).



Figura 12. Metodología de Muestras Sanguíneas.

2.2.6 Determinación de Mediadores Vasoactivos

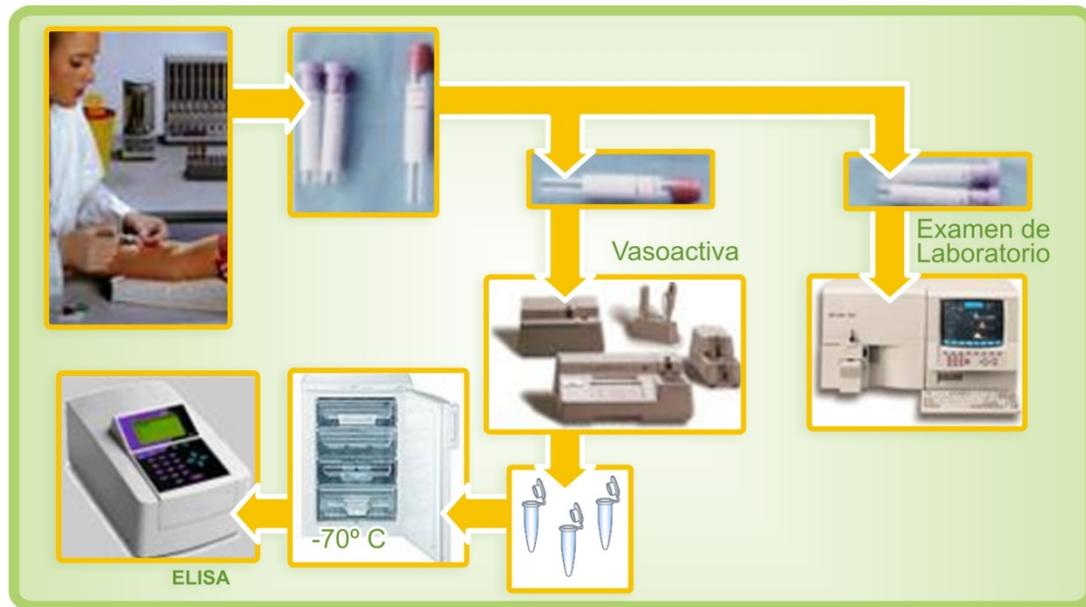


Figura 13. Procesamiento y Análisis de Sustancias Vasoactivas por el Método de ELISA

2.2.6.1 Determinación de Endotelina

2.2.6.1.1 Fundamento del ensayo de endotelina. Este ensayo se basó en la técnica de 'sándwich' de doble anticuerpo. Cada pocillo de la placa de microtitulación fue recubierto con un anticuerpo monoclonal específico para endotelina. Este anticuerpo se une a cualquier tipo de endotelina ET-1, ET-2 ó ET-3 que se introdujo en los pocillos. Un conjugado de acetilcolinesterasa: fab (AChE:Fab) se unió selectivamente a un epítipo diferente de la molécula de Endotelina. Esto permitió que los dos anticuerpos formen un 'sándwich' por su unión en los lados opuestos de la molécula de endotelina. El 'sándwich' inmovilizó la molécula en la placa de modo que el exceso de reactivos pudo ser arrastrado. La concentración del analito se determinó por la medición de la actividad enzimática de (AChE) al añadir el reactivo Ellman's (el cual contiene el sustrato para el AChE en cada pocillo). El producto de la reacción de la

enzima con el catalizador dio un color amarillo característico, el cual tiene un rango de absorbancia de 412 nm. La intensidad del color se determinó por espectrofotometría y es directamente proporcional a la cantidad de la unión del conjugado, lo que a su vez es proporcional la concentración de la endotelina.

2.2.6.1.2 Preparación de Reactivos para Endotelina

Estándar de Endotelina: Se reconstituyó el estándar de endotelina con 1 ml de buffer EIA. La concentración de esta solución fue de 5 ng/ml. Se almacenó esta solución a 4° C y se mantuvo estable por lo menos dos semanas. Se alicuotó 200 µl del estándar en un tubo etiquetado como 1 y se diluyó con 1ml de buffer diluyente y se agitó vigorosamente. La concentración de endotelina de este tubo fue de 1,000 pg/ml y es el punto más alto de la curva del estándar. Después se agregó 500 µl de buffer diluyente de los tubos 2 al 8 y se alicuotó 500 µl del tubo 1 al 2, y así se hicieron diluciones seriadas hasta el tubo 7 dando una concentración de 15.6 pg/ml. No se adicionó nada al tubo número ocho. Este último tubo es el punto cero, el punto más bajo de la curva.

2.2.6.1.3 Protocolo de Endotelina

1. Se agregó a cada pocillo de la placa de ELISA 100 µl de cada uno de los estándares por duplicado.
2. Se agregó 100 µl de cada muestra por pocillo por duplicado.
3. Se agregó 100 µl de conjugado endotelina AChE:Fab a cada pocillo excepto el blanco.
4. Posteriormente se cubrió la placa con plástico y se incubó toda la noche a 4° C.
Se eliminó el contenido y se lavo la placa 5 veces con solución de lavado.
5. Se agregó 200 µl del reactivo Ellman's a cada pocillo.

6. Se cubrió la placa con plástico y se agitó la placa en oscuridad por una hora.
7. Cuando el pocillo del estándar uno cambió a un color amarillo, se determinó la concentración de la muestra estándar a 414 nm en base a la curva de calibración de los estándares (Figura 14).

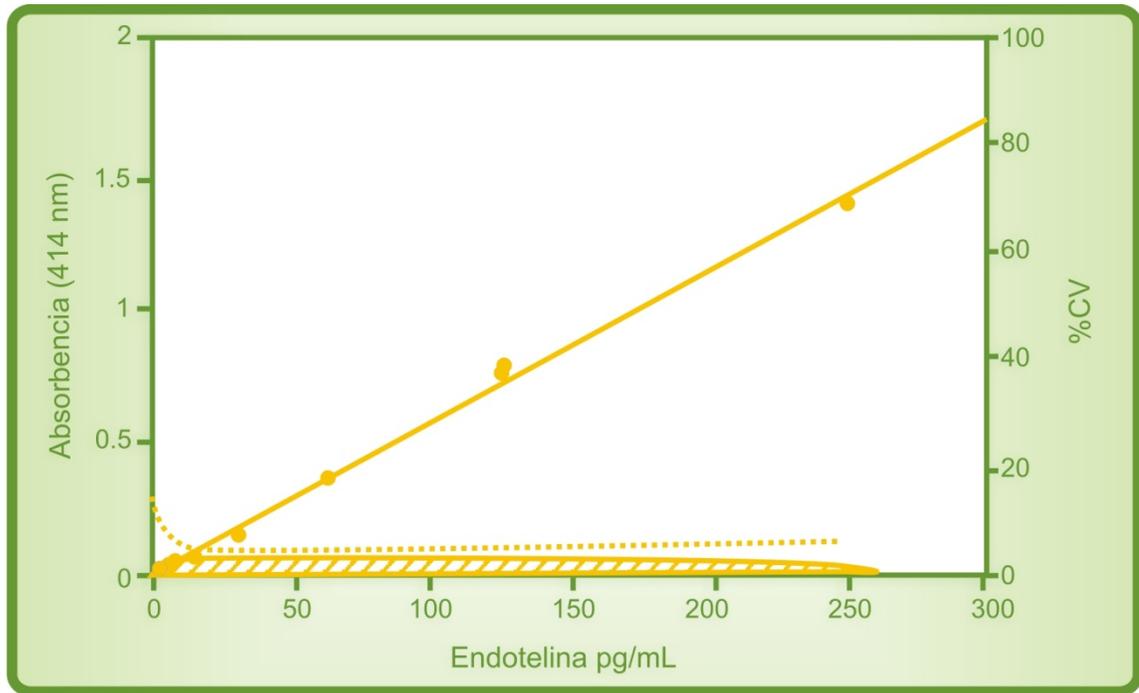


Figura 14. Curva de Calibración de los Estándares de Endotelina.

2.2.6.2 Determinación de Arginina-Vasopresina

2.2.6.2.1 Fundamento del Ensayo de Arginina-Vasopresina. Arginina-Vasopresina es un péptido de 9 aminoácidos, estructuralmente está relacionada con la oxitocina en 2 diferentes aminoácidos. Este fue un inmunoensayo enzimático competitivo, utilizando un anticuerpo policlonal de vasopresina, de forma competitiva. Después de una incubación simultánea a 4° C, el exceso de los reactivos fue eliminado y se añadió el sustrato. Después de una corta incubación, la reacción de la enzima fue detenida y el color amarillo generado fue leído en un lector de microplacas a 405 nm.

La intensidad del color amarillo fue inversamente proporcional a la concentración de vasopresina en los estándares o muestra. La densidad óptica fue utilizada para calcular la concentración de vasopresina.

2.2.6.2.2 Preparación de Reactivos para Arginina-Vasopresina

Estándar de Vasopresina: Se trabajó con un estándar de vasopresina 10,000 pg/ml. Se etiquetaron tubos del 1 al 7 y se agregó 900 μ l de diluyente estándar (buffer de ensayo) en el tubo 1 y 600 μ l en el tubo 2 hasta el 7. Se adicionó 100 μ l de solución estándar vasopresina al tubo 1. Se agitó vigorosamente y se adicionó 400 μ l del tubo 1 al tubo 2 y se agitó vigorosamente continuando así hasta el tubo 7. La concentraciones de vasopresina en los tubos del 1 hasta el 7 fueron de 1,000, 400, 160, 64, 25.6, 10.24 y 4.10 pg/ml, respectivamente.

Buffer de Lavado: Se preparó el buffer de lavado con 5 ml del buffer concentrado con 95 ml de agua desionizada.

2.2.6.2.3 Protocolo del Ensayo de Vasopresina.

Todos los estándares y las muestras se corrieron por duplicado.

1. Se utilizó la hoja de ensayo para determinar la posición de las muestras en los pocillos de la placa que fueron utilizados.
2. Se agregó 100 μ l de diluyente estándar (buffer de ensayo)
3. Se agregó 100 μ l del estándar del uno al siete dentro de los pocillos.
4. Se agregó 100 μ l de la muestra en cada pocillo.
- 5 Se agregó 50 μ l de buffer de ensayos por pocillo (NSB)
- 6 Se agregó 50 μ l del conjugado azul dentro de cada pocillo, excepto en el pocillo de actividad total (TA) y en el blanco.

7. Se agregó 50 μl del anticuerpo amarillo en cada pocillo, excepto en el pocillo del blanco, en el de AT y en el de NSB. Todos los pocillos deberían de cambiar a color verde excepto el NSB que debería ser azul. El blanco y el de la actividad total estuvieron vacíos hasta este punto y no tuvieron color.
8. Se tapó la placa con cuidado y se mezcló. Se selló la placa y se incubó a 4° C por 24 horas.
9. Se vació el contenido de la placa y se lavó adicionando 400 μl de la solución de lavado a todos los pocillos. Se repitió el lavado dos veces más.
10. Después de finalizar el lavado se vaciaron los pocillos secándolos con papel filtro.
11. Se agregó 5 μl del conjugado azul para la actividad total.
12. Se agregó 200 μl de solución substrato p-Npp (p-nitrofenil fosfato) a cada pocillo y se incubó a 37° C por una hora sin agitar.
13. Se agregó 50 μl de la solución *stop* a todos los pocillos y se leyó la placa con un lector de ELISA a 405 nm. El blanco de la placa fue leído contra el blanco del pocillo. Se determinó la concentración de las muestras en base a la curva de calibración de los estándares (Figura 15).

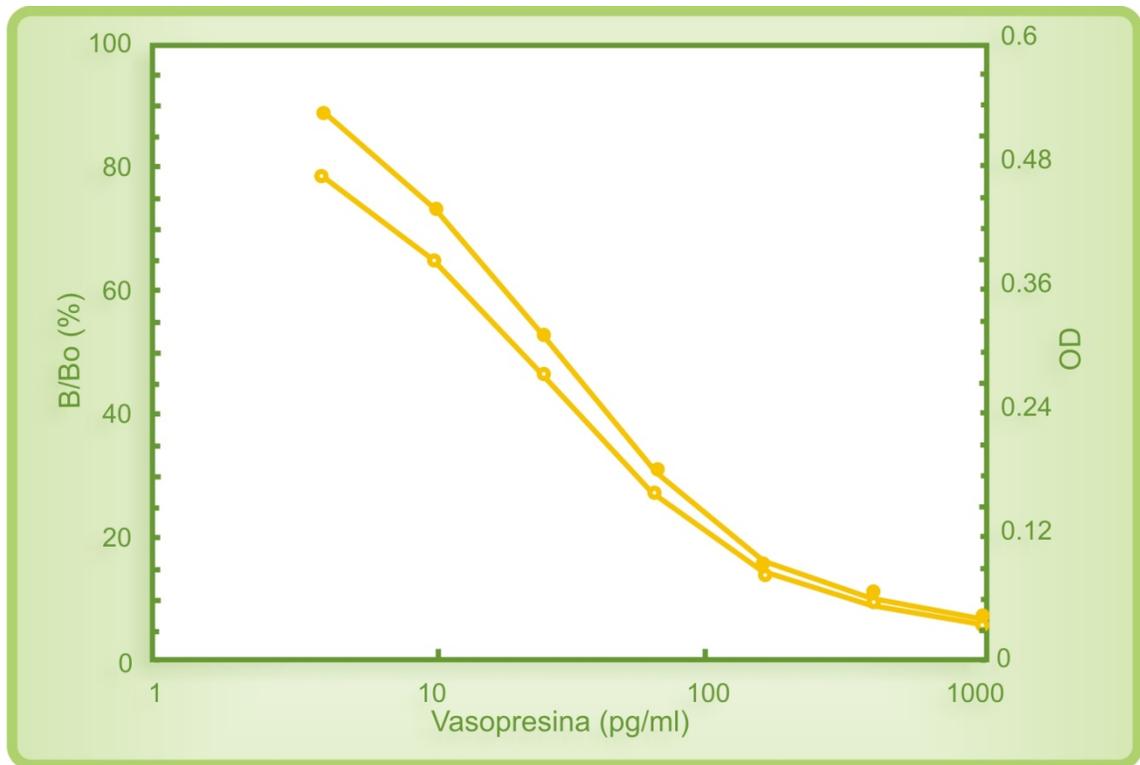


Figura 15. Curva de Calibración de los Estándares de Vasopresina.

2.2.6.3 Determinación de Noradrenalina

2.2.6.3.1 Fundamento del Ensayo de Noradrenalina. La catecolaminas adrenalina, noradrenalina y dopamina se sintetizan en la medula adrenal, el sistema nervioso simpático y en el cerebro. Influyen en prácticamente en todos los tejidos y participan juntos con otros sistemas hormonales y neuronales en la regulación de una amplia variedad de procesos fisiológicos. Este fue un ensayo inmunoenzimático de fase sólida (ELISA), basado en el principio de 'sándwich'. Los pozos son recubiertos con un anticuerpo de cabra contra noradrenalina.

2.2.6.3.2 Protocolo de Extracción para el Ensayo de Noradrenalina

1. Se agregó 20 μ l de cada estándar (0, 5, 15, 50, 150 y 500 ng/mL) y control y 500 μ l de cada muestra de plasma en los respectivos pocillo de la placa. Se añadió

- 500 µl de agua bidestilada a todos los pozos, excepto para las muestras de plasma para corregir las diferencias de volúmenes.
2. Se agregó 1000 µl de buffer de extracción en cada pocillo.
 3. Se cubrió la placa con cubierta adhesiva de plástico. Se incubó por 30 minutos a temperatura ambiente (18 a 25° C) en un agitador orbital (600 a 900 rpm).
 4. Se retiró la cubierta adhesiva. Inmediatamente se eliminó el contenido de la placa en un papel filtro.
 5. Se agregó 2 ml de agua bidestilada en cada pocillo.
 6. Se cubrió la placa con una nueva cubierta adhesiva. Se agitó 5 minutos a temperatura ambiente (18 a 25° C) a 600 a 900 rpm.
 7. Se retiró la cubierta adhesiva. Inmediatamente se eliminó el contenido de la placa en papel filtro.
 8. Se agregó 150 µl de buffer de extracción en cada pocillo. Para cada pocillo se añadió 50 µl del reactivo de acilación. Se mezcló inmediatamente.
 9. Se incubó por 20 minutos a temperatura ambiente (18 a 25°C) sin cubierta adhesiva en un agitador orbital (400 a 600 rpm).
 10. Inmediatamente se eliminó el contenido de la placa en papel filtro y se agregó 2 ml de agua bidestilada en cada pocillo.
 11. Se cubrió la placa con la cubierta adhesiva. Después se agitó por 5 minutos a temperatura ambiente (18 a 25° C) en un agitador orbital (600 a 900 rpm).
 12. Se retiró la lámina adhesiva. Inmediatamente se eliminó el contenido de la placa en un papel filtro.
 13. Se agregó 300 µl de buffer de ensayo en cada pocillo.
 14. Por último, se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente (18 a 25° C) sin cubierta adhesiva en un agitador orbital (400 a 600 rpm).

15. Se pipeteó 25 μ l de la enzima COMT recién preparada en cada pocillo de la placa de microtitulación y se agitó brevemente.
16. Se pipeteó 25 μ l de cada extracción de controles y muestras en los respectivos pozos. Se observó un cambio de color rosa y se agitó brevemente.
17. Se pipeteó 50 μ l de antisuero noradrenalina (color azul) en cada pocillo y se cubrió con una cubierta de plástico adhesiva. Se incubó 120 minutos a temperatura ambiente (18 a 25° C) en un agitador orbital (400 a 600 rpm).
18. Se retiró la cubierta adhesiva. Se desechó la solución de incubación y se lavó la placa 4 veces con 250 μ l de solución de lavado. Se retiró el exceso de solución invirtiendo la placa sobre una toalla de papel.
19. Se pipetó 100 μ l de enzima conjugada recién preparada en cada pocillo y se cubrió la placa con una cubierta adhesiva y se incubó 60 minutos a temperatura ambiente (18 a 25° C) en un agitador orbital (400 a 600 rpm).
20. Se retiró la cubierta adhesiva y se desechó la solución de incubación. Después se lavó la placa 4 veces igual a lo descrito anteriormente.
21. Se agregó 200 μ L de solución de sustrato en cada pocillo y se incubó por 40 minutos a temperatura ambiente en un agitador orbital.
22. Se detuvo la reacción añadiendo 50 μ l de solución *stop* en cada pocillo. Se mezcló brevemente el contenido de la placa agitando suavemente y se midió la densidad óptica con un lector de ELISA a 405 nm (longitud de onda de referencia: 620 a 650 nm). Se determinó la concentración de las muestras en base a la curva de calibración de los estándares.

2.3 Recursos Metodológicos

2.3.1 Análisis Estadístico

Los pacientes de ambos grupos fueron comparados usando la prueba de T de Student pareada y no pareada. Las variables con significancia fueron incluidas en un análisis multivariado. Posteriormente se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney. Se aplicó un Análisis de Regresión lineal y regresión múltiple con intervalo de confianza para establecer la correlación entre las diferentes variables de ambos grupos.

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

3.1 Demográficos

En este estudio se incluyeron 13 pacientes durante el período de 2005 a 2007, los cuales se sometieron a cirugía de TH y se dividieron en dos grupos, 6 pacientes (46%) en cPI y 7 pacientes (54%) en sPI. El género del total de los dos grupos fueron 4 femeninos (31%) y 9 masculinos (69%). En el grupo cPI hubo 6 hombres (100%) y en sPI hubo 3 hombres (43%) y 4 mujeres (57%). La edad promedio del grupo cPI fue 42.5 ± 7.8 años y de sPI de 27.8 ± 10 años, encontrándose una diferencia con $p = 0.01$. El índice Child-Pugh del grupo cPI fue A en 1 paciente (17%), B en 2 pacientes (33%) y C en 3 pacientes (50%); en el grupo sPI Child-Pugh fue B en 4 pacientes (57%) y C en 3 pacientes (43%). Respecto al MELD score, el grupo cPI presentó 0 - 20 en 4 pacientes (66%), 21 - 30 en 1 paciente (17%) y 31 - 40 en 1 paciente (17%); el grupo sPI presentó 0 - 20 en 4 pacientes (60%) y 21 - 30 en 3 pacientes (40%) (Tabla 4).

TABLA 4

DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS RECEPTORES

Variable Receptor		Grupo cPI (n = 6)	Grupo sPI (n = 7)
Edad *		42.5 ± 7.8 años	27.8 ± 10 años
Sexo	Masculino	6 (100%)	3 (43%)
	Femenino	0 (0%)	4 (57%)
Child-Pugh	A	1 (17%)	0 (0%)
	B	2 (33%)	4 (57%)
	C	3 (50%)	3 (43%)
Índice MELD	0 - 20	4 (66%)	4 (57%)
	21 - 30	1 (17%)	3 (43%)
	31 - 40	1 (17%)	0 (0%)

Notas:

Edad expresada en medias y ± de desviación estándar.

** (p = 0.01)*

3.2. Hemodinámicos

3.2.1 Frecuencia Cardiaca (FC)

Los valores medios fueron más altos en el grupo sPI que en cPI en R1 (medias de 84.92 lpm ± 14.3 y 79.70 ± 6.6 lpm, respectivamente) y R2 (medias 98.48 lpm ± 14 y 81.88 ± 9.5 lpm, respectivamente). Las fases presentaron una p = 0.021 en R1 y p = 0.001 en R2. Durante R3, los valores medios presentados en el grupo sPI fueron 91.53 ± 8.4 lpm contra 81.88 ± 9.5 lpm en el grupo cPI; sin embargo, no hubo diferencia significativa. En las tres fases, los valores de FC tuvieron tendencias a cifras más altas en sPI que en cPI (Figura 16).

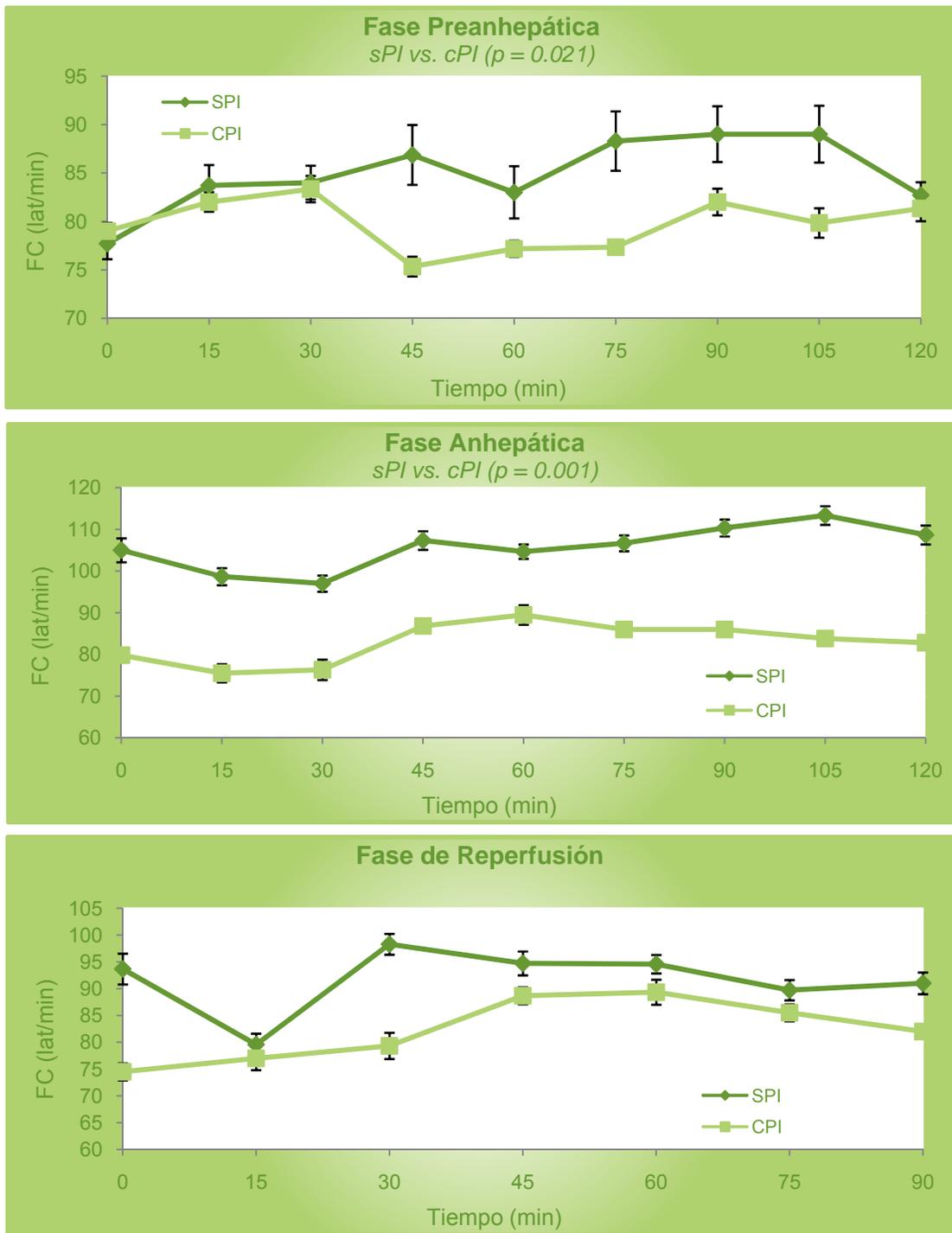


Figura 16. Frecuencia Cardíaca en las Tres Fases del TH en Ambos Grupos.

3.2.2 Presión Arterial Media (PAM)

Durante la fase R1, las medias en ambos grupos (sPI de 74.64 ± 15 mmHg y cPI de 72.53 ± 6.5 mmHg) no se presentó diferencia entre ambos grupos. En R2, los valores de sPI tendieron a disminuir hasta 67.9 ± 9.5 mmHg, mientras que cPI presentó cambios mínimos con una media de 70.82 ± 3.3 mmHg. En la fase R3, sPI disminuyó aún más sus cifras basales, obteniendo una media de 68.55 ± 11 mmHg, en la que se considera la fase más crítica en la hemodinamia de la cirugía de TH. En esta fase, los datos fueron semejantes en ambos grupos, sin embargo, se observó una tendencia de PAM más baja en sPI que en cPI. Estadísticamente, no hubo diferencia entre grupos en ninguna fase (Figura 17).

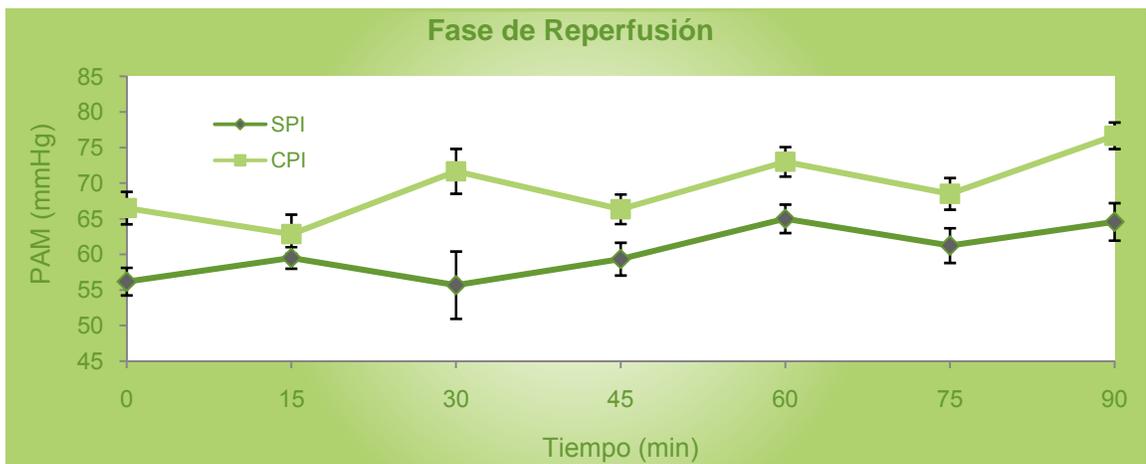
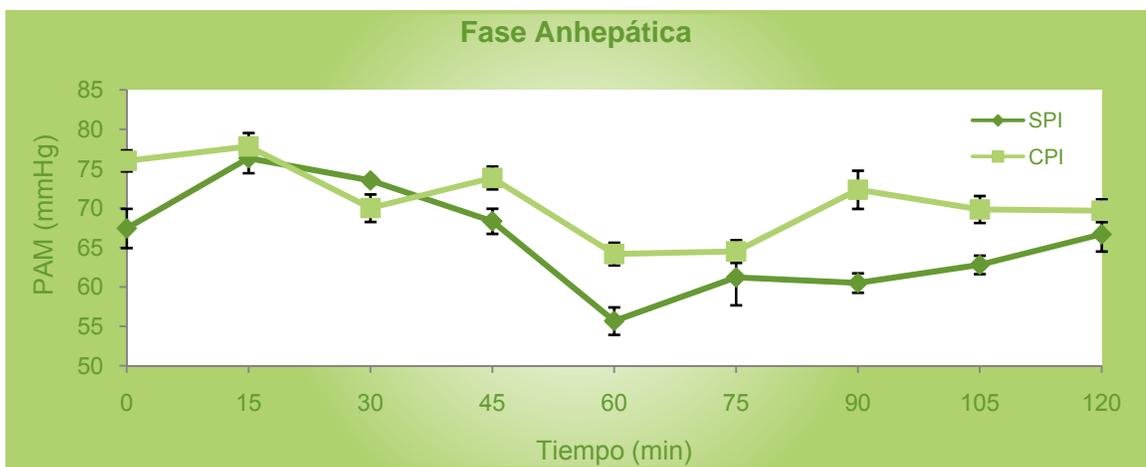
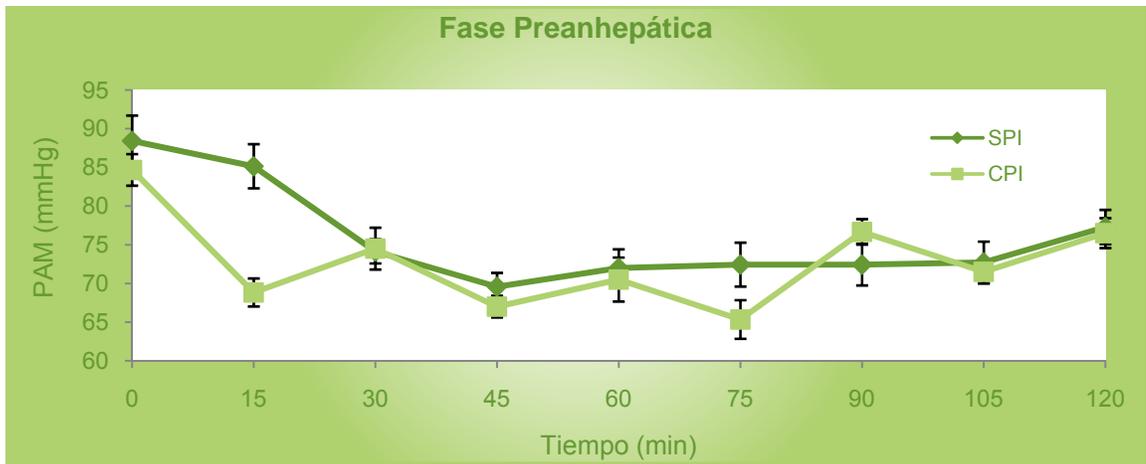


Figura 17. Presión Arterial Media en las Tres Fases del TH en Ambos Grupos.

3.2.3 Gasto Cardíaco

Durante la fase R2, los pacientes del grupo sPI mostraron valores de GC más cercanos a los normales con una media de 5.4 ± 2.8 lpm, mientras que cPI presentó 6.1 ± 3.4 lpm; sin embargo no hubo diferencia. En R3, en sPI se observaron cambios mínimos obteniendo una media de 5.6 ± 1.8 lpm, en tanto que el grupo cPI presentó una elevación de GC con una media de 7.43 ± 5.6 lpm. A pesar de esto, no se encontró diferencia entre ambos grupos en ninguna de las dos fases (Figura 18).

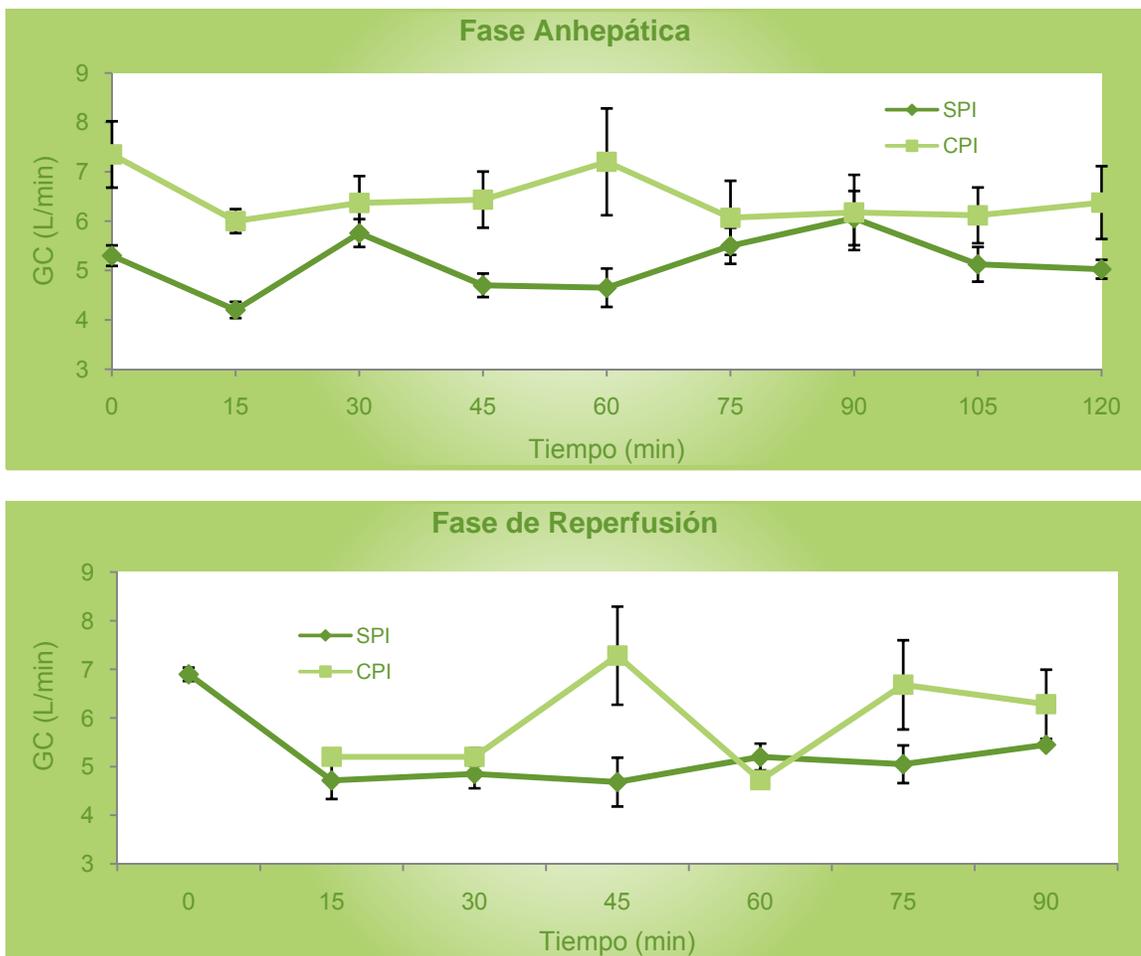


Figura18. Gasto Cardíaco en las Fases Anhepática y de Reperusión.

3.2.4 Presión Arterial Pulmonar Media

A lo largo de la fase R2, el grupo sPI mostró más estabilidad con valores más bajos y cercanos a lo normal que el grupo cPI con medias de 17.63 ± 3.5 mmHg y 21.74 ± 4.77 mmHg, respectivamente. Sin embargo, esta relación muestra una tendencia a invertirse al final de la fase de R3; sPI muestra una elevación brusca de sus valores, manteniéndose así hasta el final, al contrario que el grupo cPI, en el cual las cifras fueron disminuyendo hasta la normalidad a partir de los 30 minutos posteriores y hasta el final de la cirugía (Figura 19). No hubo diferencia significativa.

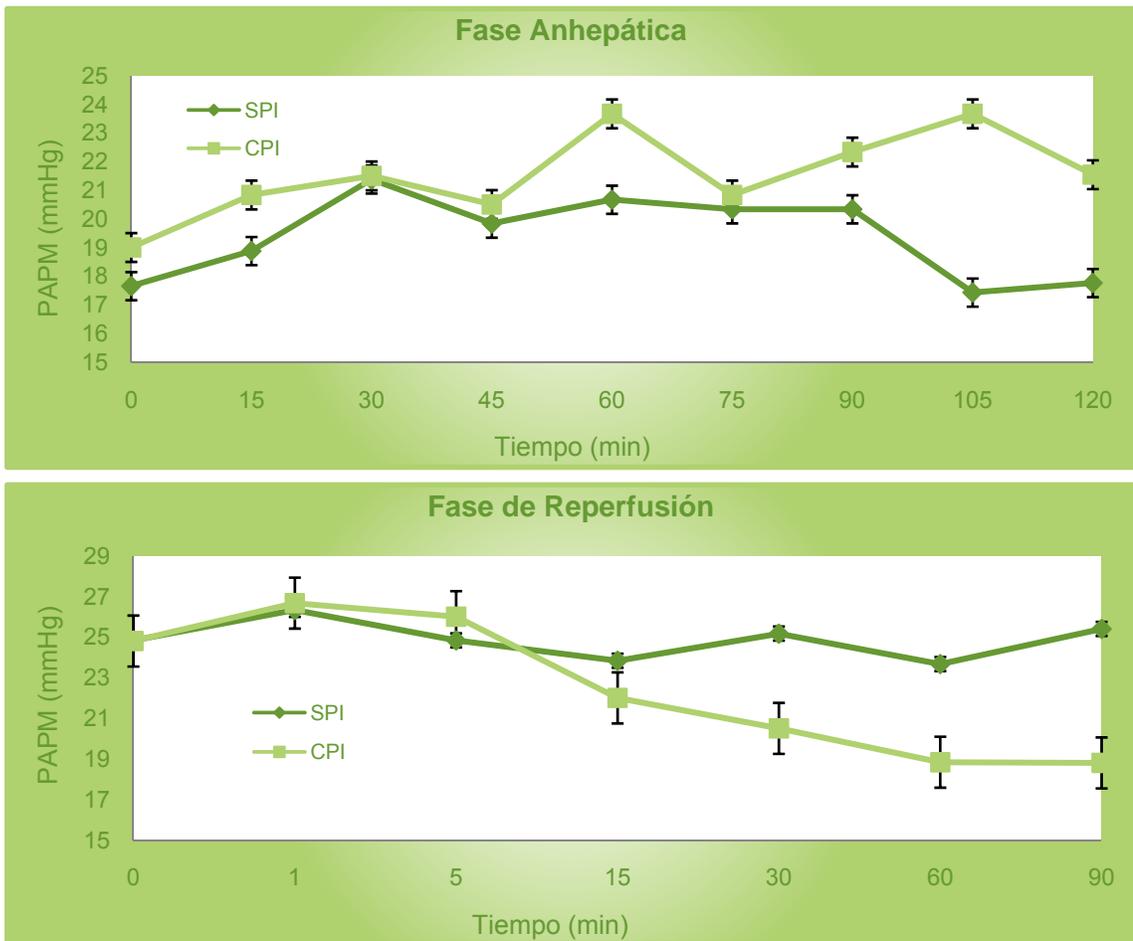


Figura 19. Presión de la Arteria Pulmonar Media en la Fase Anhepática y de Reperusión.

3.3 Substancias Vasoactivas

3.3.1 Arginina-Vasopresina

Los niveles basales de AV en los pacientes del grupo sPI fueron menores que en cPI en la fase R1 45 pg/dl vs 98 pg/dl, ($p = 0.02$). En la fase R2, estos valores se invirtieron, resultando AV en sPI con un valor de 75 pg/dl vs 37 pg/dl en cPI ($p = 0.05$) Durante la última fase (R3), esta relación se mantiene con 75 pg/dl en sPI contra 45 pg/dl en cPI.

Dentro del grupo cPI, se presentó diferencia entre los valores obtenidos en R1 en comparación con R2 (98 pg/dl contra 37 pg/dl, respectivamente con $p = 0.01$), y en R1 en comparación con R3 (98 pg/dl contra 45 pg/dl, respectivamente con $p = 0.02$) (Figura 20).

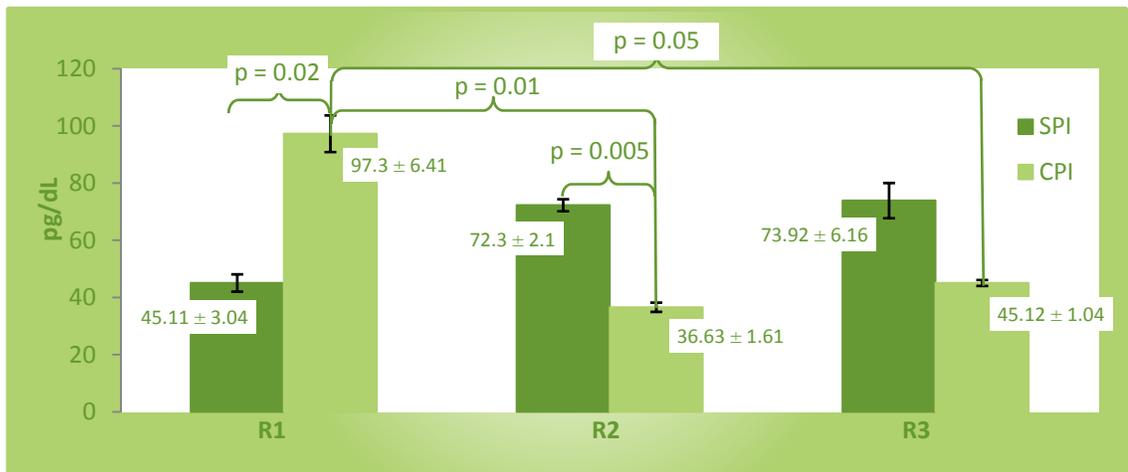


Figura 20. Arginina-Vasopresina en sus Tres Diferentes Fases en Ambos Grupos.

3.3.2 Noradrenalina

El grupo sPI mostró en las tres fases de la cirugía (300 pg/dl en R1, 410 pg/dl en R2 y 270 pg/dl en R3) pero no hubo diferencia estadística entre ellos.

El grupo cPI mostró valores más constantes entre las tres fases (180 pg/dl en R1, 210 pg/dl en R2 y 175 pg/dl en R3) pero no se encontró diferencia entre los dos grupos en ninguna fase.

3.3.3. Endotelina

Los niveles séricos de Endotelina no presentaron diferencia entre los dos grupos en ninguna de las fases; ambos mostraron valores constantes de 0.02 pg/dL durante todo el procedimiento. No se encontró ninguna diferencia.

3.4 Histopatología

En los datos histopatológicos, el grupo cPI mostró datos de necrosis de hepatocitos grado 1/3 en 4 pacientes, a diferencia del grupo sPI, en el que no se presentó ningún paciente con este grado de necrosis ($p = 0.01$) en la etapa Donador (D). También se presentó infiltración neutrofílica en la etapa D en los 6 pacientes de cPI, 2 de ellos en grado 1 y, 4 en grado 2, en contraste a los 3 de 7 pacientes del grupo sPI que presentaron grado 1, obteniendo $p = 0.006$. La infiltración neutrofílica se presentó también en la fase R3 en los 6 pacientes de cPI, 1 de grado 1, 4 de grado 2 y, 1 de grado 3 contra 4 pacientes del grupo sPI, 3 de grado 1 y, 1 de grado 2 con $p = 0.02$.

El resto del estudio histopatológico no mostró diferencia, pero se observa una tendencia a menor grado de lesión histopatológica en sPI en comparación a cPI, con datos de menor vacuolización citoplasmática y picnosis nuclear focal (Tabla 5).

TABLA 5

HISTOPATOLOGÍA EN PACIENTES DE AMBOS GRUPOS

Gpo.	Vacuolización del citoplasma			Picnosis Nuclear focal			Necrosis de Hepatocitos			Infiltración Neutrofílica		
	D	R2	R3	D	R2	R3	D	R2	R3	D	R2	R3
cPI	4/6	3/6	4/6	3/6	4/5	5/6	4/6	4/6	4/6	6/6	6/6	6/6
Grado 0	2	3	2	3	1	1	2	2	2	0	0	0
Grado 1	2	2	1	3	3	3	4	4	3	2	2	1
Grado 2	2	1	3		1	2			1	4	4	4
Grado 3												1
sPI	2/7	2/4	3/6	2/7	1/4	2/6	0/7	1/4	1/6	3/7	3/22	4/6
Grado 0	5	2	3	5	3	4	7	3	5	4	1	2
Grado 1		1	1	2	1	1		1		3	3	3
Grado 2	2	1	1						1			1
Grado 3			1			1						
p =	.343	.908	.734	.447	.107	.203	.01*	.221	.176	.006*	0.34	.02*

Notas:

Biopsias en D = Donador; R2 = Receptor Fase Anhepática; R3 = Receptor Fase Reperusión.

* = Significancia

3.5 Correlaciones

Las características del donador mostraron un fuerte impacto en la correlación de histopatología: la edad del donador, los agregados neutrofilicos ($p = 0.03$) y la necrosis de hepatocitos ($p = 0.0005$), así como el Índice de Masa Corporal (IMC) en las biopsias hepáticas de los donadores tuvieron una correlación positiva (Tabla 6).

TABLA 6

CORRELACIONES ENTRE DONADOR E HISTOPATOLOGÍA

FASE PREANHEPÁTICA					
	Edad	Isquemia Fría	Días UCI	IMC	Gpo.
	<i>Spearman (P)</i>	<i>Spearman (P)</i>	<i>Spearman (P)</i>	<i>Spearman (P)</i>	
Vacuolización Citoplásmica	0.798 (0.016)	-0.319 (0.243)	0.320 (0.268)	0.632 (0.064)	sPI
	-0.061 (0.455)	-0.239 (0.324)	0.000 (0.500)	0.359 (0.243)	cPI
Bordes Intercelulares	0.655 (0.079)	-0.664 (0.075)	0.405 (0.213)	0.131 (0.402)	sPI
	0.891 (0.009)	0.878 (0.011)	-0.866 (0.029)	0.098 (0.427)	cPI
Des. de Cord. Hepáticos	0.618 (0.070)	-0.618 (0.070)	0.405 (0.213)	0.204 (0.330)	sPI
	0.454 (0.183)	0.432 (0.196)	-0.289 (0.319)	-0.494 (0.160)	cPI
Infiltración Neutrofilica	0.525 (0.142)	-0.420 (0.203)	0.186 (0.382)	0.000 (0.500)	sPI
	0.525 (0.142)	0.621 (0.094)	-0.577 (0.154)	0.414 (0.207)	cPI
Esteatosis	0.798 (0.016)	-0.319 (0.243)	0.320 (0.268)	0.632 (0.064)	sPI
	0.031 (0.477)	-0.395 (0.219)	0.671 (0.108)	-0.152 (0.387)	cPI
Necrosis Perivenular	NC	NC	NC	NC	sPI
	0.525 (0.142)	0.828 (0.021)	-0.866 (0.029)	-0.207 (0.347)	cPI

TABLA 6 (Continúa...)

FASE DE REPERFUSION

	Edad <i>Spearman (P)</i>	Isquemia Fría <i>Spearman (P)</i>	Días UCI <i>Spearman (P)</i>	IMC <i>Spearman (P)</i>	Gpo.
Vacuolización Citoplásmica	0.955 (0.002)	-0.031 (0.477)	0.158 (0.400)	0.516 (0.147)	sPI
	0.061 (0.455)	-0.359 (0.243)	0.316 (0.302)	0.120 (0.411)	cPI
Bordes Intercelulares	0.664 (0.075)	-0.664 (0.075)	0.363 (0.274)	0.131 (0.402)	sPI
	0.531 (0.139)	0.393 (0.221)	-0.354 (0.280)	-0.393 (0.221)	cPI
Des. de Cord. Hepáticos	0.664 (0.075)	-0.664 (0.075)	0.363 (0.274)	0.131 (0.402)	sPI
	0.600 (0.104)	0.338 (0.256)	-0.354 (0.280)	-0.169 (0.374)	cPI
Infiltración Neutrofilica	-0.688 (0.099)	-0.574 (0.156)	0.500 (0.250)	-0.224 (0.359)	sPI
	-0.600 (0.104)	-0.338 (0.256)	0.354 (0.280)	0.169 (0.374)	cPI
Esteatosis	0.857 (0.015)	-0.343 (0.253)	0.229 (0.355)	0.541 (0.134)	sPI
	0.274 (0.299)	-0.304 (0.279)	0.707 (0.091)	0.034 (0.475)	cPI
Necrosis Perivenular	0.725 (0.083)	-0.707 (0.091)	0.816 (0.092)	0.000 (0.500)	sPI
	0.579 (0.114)	0.679 (0.069)	-0.866 (0.029)	-0.093 (0.431)	cPI

3.5.1 Hemodinamia-Histopatología

Se encontraron correlaciones positivas en las tres fases de la cirugía. En R1 se encontró una correlación directa de la PAM con la vacuolización citoplasmática ($r = 0.949$, $p = 0.014$) en cPI. En R2 la FC presentó correlación directa con la vacuolización citoplasmática ($r = 0.894$, $p = 0.041$) en cPI. En R3 se presentó una correlación directa de la PAM con la desintegración de cordones hepáticos ($p = 0.973$, $r = 0.005$) y una correlación inversa de ésta misma con la infiltración neutrofilica ($r = -0.973$, $p = 0.005$), ambas en cPI.

Por otra parte, durante la fase de reperfusión, la PAMP se presentó en correlación directa con la vacuolización citoplasmática en cPI y sPI ($r = 0.882$, $p = 0.048$ y $r = 0.878$, $p = 0.050$, respectivamente) (Tabla 7).

TABLA 7

CORRELACIONES ENTRE HEMODINAMIA E HISTOPATOLOGÍA
EN LA REPERFUSIÓN

	Frecuencia Cardiaca	Presión Arterial Media	Gasto Cardiaco	Presión Pulmonar Media	Gpo.
	<i>Spearman (P)</i>	<i>Spearman (P)</i>	<i>Spearman (P)</i>	<i>Spearman (P)</i>	
Vacuolización citoplásmica	-0.334 (0.259)	-0.030 (0.477)	-0.759 (0.040)	0.759 (0.040)	sPI
	0.239 (0.324)	0.956 (0.001)	0.478 (0.169)	0.956 (0.001)	cPI
Bordes Intercelulares	-0.131 (0.402)	-0.131 (0.402)	-0.131 (0.402)	0.393 (0.221)	sPI
	-0.655 (0.079)	0.655 (0.079)	0.655 (0.079)	0.393 (0.221)	cPI
Des. de Cord. Hepáticos	-0.131 (0.402)	-0.131 (0.402)	-0.131 (0.402)	0.393 (0.221)	sPI
	-0.169 (0.374)	0.845 (0.017)	0.507 (0.152)	0.507 (0.152)	cPI
Infiltración Neutrofílica	0.447 (0.225)	-0.224 (0.359)	0.224 (0.359)	-0.224 (0.359)	sPI
	0.169 (0.374)	-0.845 (0.017)	-0.507 (0.152)	-0.507 (0.152)	cPI
Esteatosis	-0.372 (0.234)	0.135 (0.399)	-0.541 (0.134)	0.778 (0.034)	sPI
	0.439 (0.192)	0.845 (0.017)	0.541 (0.134)	0.778 (0.034)	cPI
Necrosis perivenular	0.000 (0.500)	-0.354 (0.280)	0.000 (0.500)	0.354 (0.280)	sPI
	-0.278 (0.297)	0.463 (0.178)	0.062 (0.454)	0.031 (0.477)	cPI

3.5.2 Histopatología-Sustancias Vasoactivas

Se presentó correlación en el grupo cPI entre AV y esteatosis ($r = 0.969$, $p = 0.001$) y entre Noradrenalina y esteatosis ($r = 0.951$, $p = 0.049$) en la fase R1.

3.5.3 Hemodinamia-Sustancias Vasoactivas

Se encontró una correlación directa solamente en la fase anhepática entre la AV y la PAPM en sPI ($r = 1.000$, $p = 0.000$) y, en la reperfusión entre la Noradrenalina y GC ($r = -0.771$, $p = 0.036$) en sPI (Tabla 8).

TABLA 8

CORRELACIÓN ENTRE HEMODINAMIA Y SUSTANCIAS VASOACTIVAS

FASE ANHEPATICA				
	Endotelina	Arginina- Vasopresina	Noradrenalina	Grupo
	<i>Spearman (p)</i>	<i>Spearman (p)</i>	<i>Spearman (p)</i>	
Frecuencia Cardíaca	NC	-0.500 (0.667)	0.800 (0.200)	sPI
	0.131 (0.805)	0.714 (0.111)	-0.200 (0.800)	cPI
Presión Arterial Media	NC	-0.500 (0.667)	0.000 (1.000)	sPI
	-0.131 (0.805)	0.600 (0.208)	0.400 (0.600)	cPI
Gasto Cardíaco	NC	-0.500 (0.667)	0.600 (0.400)	sPI
	0.131 (0.805)	0.486 (0.329)	0.800 (0.200)	cPI
Presión Arterial Pulmonar Media	NC	1.000 (0.000)	-0.800 (0.200)	sPI
	-0.131 (0.805)	-0.371 (0.468)	0.000 (1.000)	cPI
FASE DE REPERFUSION				
	Endotelina	Arginina- Vasopresina	Noradrenalina	Grupo
	<i>Spearman (p)</i>	<i>Spearman (p)</i>	<i>Spearman (p)</i>	
Frecuencia Cardíaca	NC	0.257 (0.623)	-0.371 (0.468)	sPI
	NC	-0.086 (0.872)	0.143 (0.787)	cPI
Presión Arterial Media	NC	-0.200 (0.704)	0.314 (0.544)	sPI
	NC	-0.257 (0.623)	-0.029 (0.957)	cPI
Gasto Cardíaco	NC	-0.543 (0.266)	-0.771 (0.036)	sPI
	NC	0.200 (0.704)	0.600 (0.208)	cPI
Presión Arterial Pulmonar Media	NC	-0.086 (0.872)	0.600 (0.208)	sPI
	NC	-0.429 (0.397)	0.029 (0.957)	cPI

CAPÍTULO 4

DISCUSIÓN

El primer estudio clínico de la eficacia del PI hepático fue realizado por Clavien y colaboradores en 2000 (78) en pacientes sometidos a hepatectomías, con resultados alentadores. Las pruebas de función hepática (PFH's) se utilizan como marcadores de disfunción y de daño hepático post-quirúrgico. Otros estudios con diseños similares se llevaron a cabo entre 2003 y 2005 (79, 80, 81, 82), y fueron capaces de demostrar que el PI es una estrategia sencilla y eficaz para reducir las alteraciones en las PFH's que ocurren después de períodos prolongados de isquemia. Los primeros estudios del PI durante TH con donantes cadavéricos se publicaron en 2005 (83, 84). En un estudio no aleatorizado de 91 pacientes, Azoulay y cols. (84) demostraron que 10 minutos de PI y 10 minutos de reperfusión lograron disminuir los niveles de transaminasas en el postoperatorio inmediato del trasplante. Por otro lado Konerou y cols. en el mismo año (83), encontraron que 5 minutos del PI no redujo la lesión por reperfusión, y no tuvo ningún efecto benéfico sobre injertos esteatósicos, concluyendo que 5 minutos de PI son insuficientes. En un estudio piloto que incluyó 47 pacientes, Cescon y cols. (86) demostraron, de acuerdo con Azoulay y cols. (84), que 10 minutos de PI, seguido de 15 minutos de reperfusión disminuyeron los niveles de transaminasas en el primer día postoperatorio después del TH. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre la supervivencia del injerto y del paciente a un 1 año de seguimiento, y patrones similares de infiltración de neutrófilos, apoptosis y la expresión de óxido nítrico se encontraron en

ambos grupos, lo que sugiere poco valor clínico. Otro estudio realizado en 2007 (88), que incluyó 60 pacientes sometidos a TH con PI, midieron apoptosis y los niveles de transaminasas, entre otros parámetros bioquímicos. En ese estudio, los niveles de AST y de la apoptosis se redujeron con el PI en el post-operatorio, aunque no se encontraron diferencias significativas en la función inicial del injerto entre los grupos. Sin embargo, sólo un estudio ha podido demostrar un beneficio clínico (menor estancia en UCI) del PI durante el TH (87).

Aunque los estudios antes mencionados describen una disminución en las transaminasas en el período post-operatorio, otros han descrito una peor función inicial del injerto después del PI en comparación con los controles (84). Algunos resultados confusos también se incluyeron en los primeros estudios (82, 83). Konerou y cols. (88) trataron de definir los factores que podrían explicar la divergencia de resultados obtenidos en los estudios con PI en TH, debido a las evidencias existentes de que el PI es beneficioso en modelos animales y estudios de hepatectomías. En su estudio, 101 pacientes fueron incluidos, y niveles significativamente mayores de transaminasas fueron obtenidas después del PI a los días 1 y 2 posteriores al TH en comparación con los controles. No se observaron diferencias en los niveles de bilirrubina, el tiempo de protrombina o histopatología entre los grupos. Los autores concluyeron que, paradójicamente, el PI aumentó el daño post-reperfusión, y atribuyen este efecto a factores de la cirugía del TH como los tiempos de isquemia y la variabilidad hemodinámica, que podría no reflejar lo que está ocurriendo durante los estudios de la hepatectomía.

El único estudio que ha analizado los aspectos hemodinámicos del PI durante hepatectomías se llevó a cabo por Chouker (80). Ellos mostraron que, durante el PI la PAM aumentó abruptamente, pero se redujo significativamente después del despinzamiento como resultado de la vasodilatación periférica. El PI también se asoció

con una mayor estabilidad hemodinámica, con una reducción de la pérdida de sangre, y reducción en los requerimientos de vasopresores en la post-reperusión. Nuestro estudio es el primero que se ocupan de los aspectos hemodinámicos del PI durante el TH. En contraste con los pacientes sometidos a hemihepatectomies electivas, con hemodinamias pre-operatorias normales, nuestros pacientes presentan estados funcionales deteriorados (50% Child-Pugh B y, el 50% Child-Pugh C). Los pacientes con hepatopatías terminales característicamente presentan importantes alteraciones sistémicas, tales como renal, pulmonar, esplácnica, hematológica y falla cardíaca, con estados hiperdinámicos (8, 32). Estas alteraciones conducen a más disfunciones, como la disminución de PAM, aumento de la FC, GC, PAPM y PVC (28, 30, 31). Además, durante los períodos iniciales del TH de donador cadavérico, es común el aumento de FC, GC, PAPM y los valores de CVP, aumentando cada vez más durante la reperusión, con una franca disminución de los valores de PAM y de RVS (Arranz 5). Nuestros pacientes mostraron cambios hemodinámicos similares en los períodos iniciales de la cirugía, con el GC y PAPM elevados, taquicardia leve y valores bajos de MAP. Sin embargo, el PI no tuvo ningún efecto significativo sobre la mayoría de estos parámetros en nuestro estudio.

En nuestro estudio se encontraron cifras altas de FC en el grupo con PI en comparación con el grupo control en las fases preanhepáticas y anhepática, pero fueron iguales después de la reperusión. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de PAM ni PAPM entre los grupos. También se midieron los niveles séricos de sustancias vasoactivas alteradas en hepatopatías, como la endotelina, la noradrenalina y la AV. Sin embargo, sólo AV fue diferente entre los grupos, con mayores niveles observados en la fase inicial en pacientes con PI en comparación con los controles ($p=0,02$), y una relación inversa entre estos valores al final de la cirugía. Cifras altas de FC y AV observadas en las fases iniciales del estudio en pacientes con

PI podrían sugerir una condición clínica desfavorable previa, una posibilidad apoyada por las diferentes características que los grupos tenían (como las puntuaciones más altas Briseño (89), mayor de edad, causa de la muerte en el grupo con PI). El hecho de que estas alteraciones se revirtieran al final de la cirugía podría sugerir un leve efecto benéfico del PI, pero dado el pequeño tamaño de la muestra y las diferentes características de los grupos, estudios adicionales serán necesarios para confirmar esta posibilidad.

Respecto a los resultados histopatológicos, el grupo con PI tuvo más infiltración de neutrófilos en comparación con los controles. En la reperfusión, la infiltración de neutrófilos estuvo presente en todos los pacientes en el grupo con PI, pero sólo en 4 pacientes en el grupo control. Estos resultados concuerdan con estudios previos que han demostrado que la infiltración de neutrófilos y necrosis del hepatocitos son similares (85, 88), o incluso superior (86, 87) después PI en comparación con los controles. Esto es completamente opuesto a lo que estudios en hepatectomías han reportado (79, 80, 81), pero la significancia clínica de estos resultados es incierta. Sin embargo, algunos estudios han reportado correlaciones entre parámetros hemodinámicos e histopatológicos. Estos estudios no presentan una metodología uniforme, lo cual podría explicar estas discrepancias.

Hemos demostrado que el PI tuvo mínimos o ningún efecto sobre los parámetros hemodinámicos o sustancias vasoactivas séricas durante la cirugía de TH. Sin embargo, nuestro estudio tiene algunas limitaciones, como una pequeña muestra y diferentes características de donador-receptor entre los grupos (89). Existe una ligera posibilidad de que el PI tuvo un efecto positivo sobre FC y los niveles de AV, ya que estos estuvieron alterados en el grupo con PI, que recibieron injertos de donantes marginales, y luego se estabilizaron. Sin embargo, un mayor número de pacientes deberán ser incluidos con el fin de confirmar esta observación, y otros factores

capaces de explicar estos resultados deben ser considerados. Son necesarios más estudios para evaluar si el PI podría resultar en un estado hemodinámico más estable en los pacientes sometidos a TH.

CAPÍTULO 5

CONCLUSIONES

a) Dentro de los parámetros hemodinámicos estudiados solamente se obtuvo diferencia significativa en la FC siendo menor en el grupo de pacientes cPI comparado con los controles en las fases R1 ($p=0.021$) y R2 ($p=0.001$).

El resto de los parámetros no presentó significancia en sus diferentes fases entre los dos grupos.

b) En los hallazgos histológicos el grupo cPI presentó más infiltración de neutrófilos en todos los pacientes en comparación con los controles en las biopsias tomadas durante la etapa D, comparado al grupo sPI que sólo se observó en 3 de 7 pacientes ($p=0.006$). Se observó también infiltración de neutrófilos en todos los pacientes del grupo cPI y en 4 de 7 pacientes sPI en la fase R3 ($p=0.02$).

Los pacientes cPI tuvieron datos de necrosis de hepatocitos en 4 de los 6 pacientes, a diferencia del grupo control en el que no se presentó este dato en ningún paciente ($p=0.01$). La necrosis de hepatocitos en el grupo cPI se presentó en el injerto desde la fase D.

De acuerdo a la clasificación de Briceño 3 donadores en el grupo cPI y 2 sPI fueron catalogados como subóptimos. El PI pudo haber tenido una influencia benéfica en estos pacientes.

c) No hubo diferencia significativa en los niveles de endotelina y noradrenalina entre los grupos en ninguna etapa del receptor.

AV tuvo tendencia a aumentar en las tres fases del grupo sPI mostrando significancia en las diferentes fases de la cirugía, mientras que AV tuvo tendencia a disminuir en las tres fases de la cirugía en el grupo cPI. Esta observación fue confirmada al comparar el grupo con y sin PI en R1 ($p < 0.02$) y en R2 ($p < 0.005$).

No se obtuvo ninguna correlación entre las sustancias vasoactivas y los parámetros hemodinámicos.

PERSPECTIVAS

Existe la posibilidad de que el PI tuvo un efecto positivo sobre FC y los niveles de AV, ya que estos estuvieron alterados en el grupo con PI que recibió injertos de donantes marginales y luego se estabilizaron.

Esta información podría ampliarse para obtener resultados más precisos si llevamos a cabo más estudios, implementando las siguientes acciones:

- a) Ampliar nuestro tamaño de muestra
- b) Estudiar más las características del donador y establecer grupos más uniformes de estudio.
- c) Buscar si existen correlaciones entre las características de los donadores y la hemodinamia.
- d) Buscar la influencia real que podría tener la AV sobre algunos parámetros hemodinámicos.

Sin embargo, un mayor número de pacientes deberán ser incluidos con el fin de confirmar esta observación, y otros factores capaces de explicar estos resultados deben ser considerados. Son necesarios más estudios para evaluar si el PI podría resultar en un estado hemodinámico más estable en los pacientes sometidos a TH.

BIBLIOGRAFIA

1. Liver Transplantation Waiting List, United Network for Organ Sharing (UNOS) Database, 2000.
2. Keeffe, E.B., Hepatology: A Century of Progress, Liver Transplantation at the Millennium, Clin Liv Dis 4:242-255, 2000.
3. Starlz, T.E., Marchioro, T.L. y Von Kaulla, K.N., Homotransplantation of Liver in Humans, Surgery, Gynecology and Obstetrics, 117:659, 1963.
4. Starlz, T.E., History of Liver and Other Splanchnic Organ Transplantation, In busuttil RW, Klintmalm GB: Transplantation of the Liver, Philadelphia, WB Saunders, p. 3, 1993.
5. Iwatsuki, S., Starlz, T.E. y Todds, S., Experience in 1000 Livers Transplants under Cyclosporine-Steroid Therapy: A Survival Report, Transplant Proceeding 20 (sup. 1):498, 1998.
6. Starlz, T.E., Iwatsuki, S. y Van Thiel, D.H., Evolution of the Liver Transplantation Hepatology, 2:614, 1992.
7. Xu, M., Okajima, H., Hubscher, S., McMaster, P., Liver Transplantation, Hakim N, Danovitch G Editors, Transplantation Surgery, Primera Edición, London, Springer-Verlag, 2001, p. 181 - 209.
8. Braunfeld, M., Anesthesia for Liver Transplantation, The American Society of Anesthesiologists, 2000, 29:83 - 97.
9. Harihara, Y., Makuuchi, M. y Kawarasaki, H., Initial Experience with Living Related Liver Transplantation at the University of Tokyo, Transplant Proc. 30:129-131, 1996.
10. Marcos, A., Right Lobe Living Donor Liver Transplantation: A Review, Liver Transpl., 6: 3 - 20, 2000.

11. Schiano, T.D., Schluger, L.K., Gondolesi, G. y Miller, C.M., Adult Living Donor Liver Transplantation: The Hepatologist's Perspective, Hepatology, 33: 3 - 9, 2001.
12. Azoulay, D., Astarcioglul y Bismuth, H., Split Liver Transplantation: The Paul Brousse Policy, Ann Surg, 224:737 - 748, 1996.
13. Yoshida, Y., Tokusashi, Y. y Ogawa, K., Intraesplenic Transplantation of Normal Hepatocytes Prevents Wilson's Disease in Long-Evanscinnamon Rats, Gastroenterology, 111: 1654 - 1660, 1996.
14. Mito, M. y Kusano, M., Hepatocyte Transplantation in Man, Cell Transplantation, 2: 65 - 74, 1993.
15. Grossman, M., Rader, D.J. y Muller, D.W.M., A Pilot Study of Ex-Vivo Gene Therapy for Homozygous Familial Hypercholesterolemia, Nature Med, 1: 1148 - 1154, 1995.
16. Devlin, J., O'Grady, J., Indications for Referral and Assessment in Adult Liver Transplantation: A Clinical Guideline. Gut 45: 7 - 25, 1999.
17. Baker, A., Dhawan, A. y Heaton, N., Who Needs a Liver Transplant?: New Disease Specific Indications, Arch Dis Child, 79: 460 - 467, 1998.
18. Veit G. y Alexander, L. G., Ascites and Renal Disfunction in Liver Disease. Segunda Edición, Cap. 9, p.115.
19. Contreras, J., Cardiopatía de la Cirrosis Hepática, Gastr Latinoam, Vol. 17, No. 2: 218 - 221, 2006.
20. Moller, S., Henriksen, J., Cardiopulmonary Complications in Chronic Liver Disease, World J Gastroenterol, 12: 526 - 38, 2006.
21. Ruiz del Arbol, L., Monescillo, A., Arocena, C., et al. Circulatory Function and Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis, Hepatology, 42: 439 - 447, 2005.

22. Martin, P., Ginés, P., Schrier, R., Nitric Oxide as a Mediator of Hemodynamic Abnormalities and Sodium and Water Retention in Cirrhosis, N Engl J Med, 339: 533 - 4, 1998.
23. Dupuis, J., Stewart, D.J., Cernacek, P., Gosselin, G., Human Pulmonary Circulation is an Important Site for Both Clearance and Production of Endothelin-1, Circulation, 94: 1578 - 1584, 1996.
24. Rubanyi, G.M., Polokoff, M.A., Endothelins: Molecular Biology, Biochemistry, Pharmacology, Physiology and Pathophysiology, Pharmacol, 46: 325 - 415, Rev. 1994.
25. Savoia, C., Schiffrin, E.L., Significance of Recently Identified Peptides in Hypertension: Endothelin, Natriuretic Peptides, Adrenomedullin, Leptin, Med Clin North Am, 88: 39 - 62, 2004.
26. Baltazares, L.M., Rodríguez, C.H., Ortega, M.J., Sotres-Vega, A., Baltazares, L.M.E., Revisión Sistema Endotelina, Rev Inst Nal Enf Resp, 18 (4): 308 - 320, México, 2005.
27. Tomás, J.F., Sanz-Rodríguez, C., Soria, V.G., Font, P., Sánchez, S., Gruss, E., Figuera, A. y Fernández-Rañada, J.M., Plasma Endothelin-1 Levels after Stem Cell Transplantation, Bone Marrow Transplantation, Vol. 26, No. 11, p. 1199 - 1204, 2000.
28. Gais, S., Sommer, M., Fischer, S., Perras, B., Born, J., Post-trial Administration of Vasopressin in Humans does not Enhance Memory Formation (Vasopressin and Memory Consolidation), Peptides, 23: 3, 581 - 3, 2002.
29. Cárdenas, A., Sánchez-Fueyo, A., Disfunción Circulatoria en la Cirrosis: Fisiopatología y Consecuencias Clínicas, Gastroenterología y Hepatología, 26 -07, p. 447 - 455, 2003.
30. Wiklund, R., Richard, A., Preoperative Preparation of Patients with Advanced Liver Disease, Critical Care of Medicine, Sup. 32:106 - 115, 2004.

31. Gill, R., Sterling, R., Acute Liver Failure, J Clin, Gastroenterology, 33 (3): 191 -198, 2001.
32. Ramsay, M., Swygert, T., Anesthesia for Liver Transplantation, Busuttil R, Klintmalm G editors, Transplantation of the Liver, Primera Edición, Piladelphia, Pensilvania: WB Saunders Company, p. 419 - 433, 1996.
33. Tanigawa, K., Reperfusion Injury in Liver Transplantation, Curr. Opin Anaesth, 13 (3): 349 - 354, 2000.
34. Roche, D., Wesger, R., Endothelin Induced Contractility of Stellate Cells from Normal on Cirrhotic Rat Liver: Implications for Regulation of Portal Pressure and Resistance, Hepatology, 24: 233 - 240, 1996.
35. Therapondos, G., Flapan, A., Pelvis, J. y Hayes, P., Cardiac Morbidity and Mortality, Liver Transplantation, 10 (12): 1441 - 1453, 2004.
36. Myers, R., Lee, S., Cirrhotic Cardiomyopathy and Liver Transplantation, Liver Transplantation, Sup. 6: 544 - 552, 2000.
37. Ahmed, S., Howard, M., Tentlo Leevy, C., Reagan, T., Cardiac Function in Alcoholics with Cirrosis: Absence of Overt Cardiomyopathy Myth or Fact?, J. Am Coll Cardiol, 3: 696 - 702, 1984.
38. Plotkin, J., Benitez, R., Kwo, P., et al, Dobutamine Stress Echocardiography for Preoperative Cardiac Risk Stratification in Patients Undergoing Orthopic Liver Transplantation, Liver Transplantation Surgery, 4: 253 - 257, 1998.
39. Carey, W., Dumot, J., Pimentel, R., Barnes, D., Hobbs, R., Henderson, J., The Prevalence of Coronary Artery in Liver Transplant Candidates over Age, Transplantation, 59: 859 - 869, 1995.
40. Kaplan, M., Kut, M., et al, Cardiac Operations for Patients with Chronic Liver Disease, Heart Surg, Forum 60-65, 2002.
41. Kemplerer, J. Ko, W., Krieger, K., et al., Cardiac Operations in Patients with Cirrosis, Ann Thorac Surg, 65: 85 - 87, 1998.

42. Dec, G., Kondo, N., Farrell, M., Cardiovascular Complications Following Liver Transplantation, Clin. Transplant, 9: 463 - 471, 1995.
43. Therapondos, G., Flapan, A., Dollinger, M., Cardiac Function often Orthopedic Liver Transplant, Liver transplantation, 13: 377 - 382, 2002.
44. Glanemann, M., Kaisers, U., Langrehr, J., Schenk, R., Stange, B., Incidence and Indications for Reintubation during Postoperative Care Following Orthotopic Liver Transplantation, J. Clinic Anesth, 13: 377 - 382, 2001.
45. Nietsch, H., Hubert, H., Management of Portal Hypertension, Journal Clin Gastroenterology, 39 (3): 232 - 236, 2005.
46. Hadenge, A., Benhayoun, M., Lebrec, D., Benhamou, J., Pulmonary Hypertension Complicating Portal Hypertension: Prevalence and Relation with Splanic Haemodynamics, Gastroenterology, 100: 520 - 528, 1991.
47. Matushak, G., Rinaldo, J., Pinsky, M., et al., Effects of End-Stage Liver Failure on the Incidence and Resolution of the Adult Respiratory Distress Syndrome, J. Crit. Care 2: 162 - 173, 1987.
48. Gane, E., The Natural History and Outcome of Liver Transplantation in Hepatitis C Virus-Infected Recipients, Liver transplantation, Sup. 9: 28 - 34, 2003.
49. Krowka, M., Dickson, E., Cortese, D., Hepatopulmonary Syndrome: Clinical Observations and Lack of Therapeutic Response to Somatostatin Analogue, Chest, 104: 515 - 521, 1993.
50. Krowka, M., Cortese, D., Hepatopulmonary Syndrome: Current Concepts in Diagnostic and Therapeutic Considerations, Chest, 105: 1528 - 1537, 1994.
51. Garcia-Tsao, G., Current Management of the Complications of Cirrhosis and Portal Hypertension Variceal Haemorrhage, Ascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis, Gastroenterology, 120: 726 - 748, 2001.

52. Casado, M., Bosch, J., García-Pagan, J., Bro, C., Banares, R., et al., Clinical Events after Transjugular Intrahepatic Porto Systemic Shunt Correlation with Hemodynamic Findings, Gastroenterology, 114: 1296 - 1303, 1998.
53. Teoh, Narcis, C., Farrell, Geoffrey, C., Hepatic Ischemia Reperfusion Injury: Pathogenic Mechanisms and Basis for Hepatoprotection, J. Gastroenterol. Hepat., 18: 891 - 902, 2003.
54. Steib, A., Freys, G., Mahoudeau, G., Lehmann, C., Postreperfusion Syndrome during Liver Transplantation, ASA Annu Meeting, Abstr. 95 (3): 228, 2001.
55. Fuji, Y., Jhonson, M., Gores, G., Mitochondrial Dysfunction during Anoxia-Reoxygenation Injury of Liver Sinusoidal Endothelial Cells, Hepatology, 20: 177 - 185, 1994.
56. Kniepeiss, D., Zink, M., Iberer, F., Schaffellner, S., Jakoby, E., et al., Influence of Retrograde Reperfusion Via the Caval Vein on the Postreperfusion Syndrome in Liver Transplantation, Transplantation, 78 (2): 365 - 366, 2004.
57. Escobedo M., Indicaciones y Técnica Quirúrgica del Trasplante Hepático, Muñoz L, Hepatología, Primera Edición, McGraw Hill Interamericana, 469-487, 2007.
58. Firestone, L.L., Firestone, S., Anestesia para Trasplante de Órganos, Ed. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Anestesia Clínica, Tercera Edición, New Heaven: McGraw Hill Interamericana, 1469 - 1501, 1999.
59. Muñoz L, Hinojosa E., Signos y Síntomas de Enfermedad Hepatobiliar, Muñoz L, Hepatología, Primera Edición, McGraw Hill Interamericana, 21-27, 2007.
60. Garduño, B., Mayorga, L., Palacios, D., Atención Anestésica y Complicaciones en el Trasplante Hepático, Muñoz L, Hepatología, Primera Edición, McGraw Hill Interamericana, 489 - 501, 2007.
61. Lukin Cara, Hein T, Swygert T, Gunning III T, Valek T, et al., Duration of Vecuronium-Induced Neuromuscular Block During Liver Transplantation as a predictor of Liver Allograft Dysfunction. Anesth Analg, 80:526-533, 1995.

62. Marcel R., Ramsay M, Hein T, Nguyen A, Ramsay K, et al., Duration of Rocuronium-Induced Neuromuscular Block During Liver Transplantation: A predictor of Primary Allograft Function. Anesth Analg, 84:870-874, 1997.
63. Shibutani K, Katoh T, Sakai T, Komatsu T, Sawada K, Frost E., Clinical applications of fentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics: roles of fentanyl in anesthesia J Anesth 13:209–216, 1999.
62. Jones, F.D., Kuo, P.C., Jhonson, L.B., et al., The Coexistente of Portpulmonary and Hepatopulmonary Syndrome, Anesthesiology, 90: 620 - 629, 1999.
63. Ported, R.J., Molenaar, I.Q., Beliomini, B., et al., Aprotinin and Transfusión Requirements in Orthtopic Liver Transplantation: A Multicenter Randomised Double-blind Study, Lancet, 355: 1303 - 1309, 2000.
64. Soilleux, H., Gillon, M.C., Mirand, A., et al., Comparative Effects of Small and Large Aprotinin Doses on Bleeding during Orthotopic Liver Transplantation, Aneth Analg, 80: 349 - 352, 1995.
65. O'Connor, C.J.; Roozenboom, D., Brown, R., et al., Pulmonary Thromboembolism during Liver Transplantation Possible Association with Antifibrinolytic Drugs and Novel Treatment Options, Anesth Analg, 91: 296 - 99, 2000.
66. Nakasuji, M., Bookallil, M.J., Pathophysiological Mechanism of Postrevascularization Hyperkalemia in Orthotopic LT, Anesth Analg, 1351 -1355, 2000.
67. Steib, A., Freys, G., Lehmann, C., et al., Intraoperative Blood Lasses and Transplantation Requirements during Adults Liver Transplantation remain Default to Predict, Can J Anaesth, 48: 1075 - 1079, 2001.
68. Arranz, J., Soriano, A., García, I., Concepción, M.T., Navarro, J., et al., Effect of Proinflammatory Cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β) on Hemodynamic Performance During Orthotopic Liver Transplantation, Transplantation Proceedings, 35: 1884 - 1887, 2003.

69. Peralta, C., Serafin, A., Fernandez, L., Wu, Z., Roselló-Catafau, J., Liver Ischemic Preconditioning, A New Strategy for the Prevention of Ischemic-Reperfusion Injury, Transplantation Proceeding, 35: 1800 - 1802, 2003.
70. Selzner, N., Rudiger, H., Graf, R., Clavien, P., Protective Strategies against Ischemia Injury of the Liver, Gastroenterology, 125: 917 - 936, 2003.
71. Tsai, B., Wang, M., March, K., Turrentine, M., Brown, J., et al., Preconditioning: Evolution of Basic Mechanisms of Potential Therapeutic Strategies, Shock, 21 (3): 195 - 209, 2004.
72. Compagnon, P., Lindell, S., Ametani, M., Gilligan, B., Wang, H., et al., Ischemic Preconditioning and Liver Tolerance to Warm or Cold Ischemia: Experimental Studies in Large Animals, Transplantation, 79 (10), 2005.
73. Carini, R., Albano, E., Recent Insights on the Mechanisms of Liver Preconditioning, Gastroenterology, 125: 1480 - 1491, 2003.
74. Peralta, C., Hotter, G., Closa, D., Gelpi, E., Prats, N., Ischemic Preconditioning is Mediated by the Inhibitory Action of Nitric Oxide on Endothelin, Biochem Biophys Res Commun, 229: 264 - 270, 1996.
75. Peralta, C., Hotter, G., Closa, D., Gelpi, E., Bulbena, D., Roselló-Catafau, J., Protective Effect of Preconditioning on the Injury Associated to Hepatic Ischemia-Reperfusion In the rat: Role of Nitric Oxide and Adenosine, Hepatology, 25: 934 - 937, 1997.
76. Yadar, S., Sindram, D., Perry, D., Clavien, P., Ischemic Preconditioning Protects the Mouse Liver by Inhibitions of Apoptosis through a Caspase Dependent Pathway, Hepatology, 130: 1223 - 1231, 1999.
77. Carini, R., De Cesaris, M., Splendore, R., Bagnuti, M., Albano, E., Ischemic Preconditioning Reduce Na⁺ Accumulation and Cell Killing in Isolated Rat Hepatocytes Exposed to Hypoxia, Hepatology, 130: 1223 - 1231, 1999.

78. Clavien, P., Yadar, S., Sindram, D., Bentley, R., Protective Effects of Ischemic Preconditioning for Liver Resection Performed under Inflow Occlusion in Humans, Annals of Surgery 232 (2): 155 - 162, 2000.
79. Clavien, P., Selzner, M., Rudiger, H. y cols., A Prospective Randomized Study in 100 Consecutive Patients Undergoing Mayor Liver Resection versus without Ischemic Preconditioning, Ann Surgery, 6: 843 - 850, 2003.
80. Chouker, Schachtner, T., Schauer, R., Dugas, M., Lohe, F., et al., Effects of Pringle Manoeuvre and Ischaemic Preconditioning on Haemodynamic Stability in Patients Undergoing Elective Hepatectomy: a Randomized Trial, Br J Anesth, 93 (2): 204 - 211, 2004.
81. Li, S., Liang, L., Huang, J., Li, Z., El Preacondicionamiento Isquémico Protege al Hígado en la Hepatectomía bajo Oclusión del Flujo Hepático en Pacientes con Cirrosis por Carcinoma Hepatocelular, J Gastroenterol, 20: 2580 - 2584, 2004.
82. Nuzzo, G., Giuliani, F., Vellone, M., De Cosmo, G., Ardito, F., Murazio, M., et al., Pinzamiento Pedicularcon PI en Resección Hepática, Liver Transplantation, 10 (Sup. 1):S53 - S537, 2004.
83. Koneru, B., Fisher, A., He, Y., Klein, K., Skyrnuck, J., Wilson, D., et al., Ischemic Preconditioning in Deceased Donor Liver Transplantation: A Prospective Randomized Clinical Trial of Safety and Efficacy, Liver Transplantation, 11 (2) 196 - 202, 2005.
84. Azoulay, D., Del Gaudio, M., Andreani, P., Ichai, P., Sebag, M., Effects of 10 Minutes of Ischemic Preconditioning of the Cadaveric Liver on the Graft's Preservation and Function: The Ying and the Yang, Annu Surgery, 242 (1): 133, 2005.
85. Jassem W., Fuggle S, Cerundolo L, Heaton N, Rela M. Ischemic Preconditioning of Cadaver Donor Livers Protects Allografts following Transplantation. Transplantation, 81 (2): 169-174, 2006.

86. Cescon, M., Grazi, G., Effect of Ischemic Preconditioning in Whole Liver Transplantation from Deceased Donors, A Pilot Study, Liver Transplantation, 12: 628 - 635, 2006.
87. Koneru B, Shareef A, Dikdan G, Desai K, Klein K, The Ischemic Preconditioning Paradox in Deceased Donor Liver Transplantation-Evidence from a Prospective Randomized Single Blind Clinical Trial. American Journal of Transplantation, 7: 2788-2796, 2007.
88. Amador A, Grande L., Martí J., Deulofeu R., et al. Ischemic Preconditioning in Deceased Donor Liver Transplantation: A prospective randomized Clinical Trial, American Journal of Transplantation 7: 2180-2189, 2009.
89. Briceño J, Solórzano G, Pera C., A proposal for scoring marginal liver grafts. Transpl Int. 2000; 13: S249-S252.

APÉNDICES

APÉNDICE A

INFORMACIÓN PROPORCIONADA A LOS PACIENTES

DETERMINACION DE LOS CAMBIOS HEMODINAMICOS DURANTE LA CIRUGIA DE TRASPLANTE HEPATICO BAJO LA TECNICA DE PREACONDICIONAMIENTO ISQUEMICO

En el Hospital Universitario de la UANL se realizará a partir del año 2005, un estudio de investigación clínica, prospectivo, para investigar si el preacondicionamiento isquémico en el injerto hepático influye en la hemodinamia durante la cirugía de trasplante.

¿Qué es lo que usted debe de saber sobre los estudios de investigación?

Este documento brinda información sobre los propósitos de este estudio y sobre los beneficios y riesgos que implica su participación. Es importante aclarar que este método solo se realiza en el donador.

Por favor lea cuidadosamente la siguiente información. Una vez completada la lectura, si Usted tiene alguna pregunta, por favor expésela al médico que lo está atendiendo.

1. ¿Por qué se está realizando esta investigación?

Las enfermedades hepáticas se encuentran entre las principales causas de morbi-mortalidad en nuestro país. El trasplante hepático es el tratamiento de elección para pacientes con hepatopatías en fase terminal y con insuficiencia hepática aguda. En nuestro hospital se realizan trasplantes desde 1968, año en que se realizó el primer

trasplante renal y en 1991 se llevó a cabo el primer Trasplante Hepático Ortotópico (THO), hasta la fecha se han trasplantado en total 82 pacientes, tres de ellos han sido retrasplantados, haciendo un total de 85 trasplantes.

Sin embargo esta alternativa terapéutica presenta algunos problemas, uno de ellos es el daño por isquemia-reperfusión, el cuál se inicia cuando el órgano se ve privado temporalmente del flujo sanguíneo (isquemia) y se presenta en forma predominante tras el restablecimiento del flujo (reperfusión, este problema representa la segunda causa de falla del órgano después del rechazo inmunológico, es el responsable del 81% de los retrasplantes que ocurren después de la primera semana de trasplante. En la actualidad existen diferentes estudios cuyo propósito es mejorar la viabilidad del injerto y la sobrevida del paciente.

2. ¿En qué consiste el estudio?

Consiste en suspender por 10 minutos la circulación sanguínea del hígado en el donante, restableciéndola posteriormente por otros 10 minutos para luego realizar la extracción del hígado y posteriormente registrar la hemodinamia para su análisis. El preacondicionamiento isquémico es un método que ha demostrado que disminuye el daño que sufre el hígado al privarlo de la circulación sanguínea (isquemia). Este método solo se realiza en el donador.

3. ¿Cuál es el propósito de este estudio?

Nuestro propósito es determinar la eficacia y la seguridad del preacondicionamiento isquémico en la disminución del daño por isquemia –reperfusión en el injerto hepático, lo cuál podría ayudar a disminuir las complicaciones hemodinámicas relacionadas con esta lesión en el trasplante hepático, con la finalidad de mejorar el tratamiento de estas enfermedades hepáticas terminales que constituyen las primeras causas de mortalidad en nuestro país.

4. ¿Quién está realizando este estudio?

La Coordinación de Trasplantes, la Dra. Linda E. Muñoz Espinosa jefe de la Unidad de Hígado y la Dra. Belia Garduño quien es Anestesióloga con entrenamiento en trasplantes, están a cargo del desarrollo y buen término de este estudio. El protocolo de trabajo de investigación será apoyado a la vez, por especialistas entre ellos Infectología, Cardiología, Nefrología, Radiología y Neumología, todos ellos profesores y médicos residentes en programas de especialidades del Hospital Universitario.

5. Un paciente no puede ser incluido en este estudio si:

- No cumple con los criterios de trasplante según protocolo de la Coordinación de Trasplantes.
- Son pacientes receptores de trasplante hepático proveniente de donador vivo o hígado dividido.
- No se encuentra en lista de espera para trasplante.
- No desea participar en el estudio.
- Si el médico tratante piensa que existe alguna razón particular por la cuál ésta alternativa de tratamiento no pueda aplicarse.

6. ¿Qué sucederá con el paciente una vez incluido(a) en este estudio?

Cuando exista un donador hepático que cumpla con los criterios médicos requeridos para ser considerado como un injerto viable y que sea compatible con el paciente se realizará el trasplante, siempre que el paciente se encuentre en condiciones aptas para ser trasplantado.

La utilización del método de preacondicionamiento isquémico se realizará en el donador y en forma aleatoria. Los médicos que realizarán los exámenes posteriores al tratamiento, desconocerán también la aplicación del tratamiento. La información será

utilizada en forma estrictamente confidencial por el personal que trabaja en el estudio y no será difundida a ninguna autoridad administrativa, bajo circunstancia alguna.

7. ¿Cuáles son los posibles riesgos de participar en el estudio?

La utilización del preacondicionamiento isquémico ha sido estudiada en modelos experimentales y en algunos ensayos clínicos. En ambos, se ha demostrado su seguridad. En términos generales, es posible afirmar que los riesgos son los mismos que durante el trasplante convencional.

8. ¿Qué pasaría en caso de alguna complicación relacionada con el estudio?

En caso de presentarse alguna complicación secundaria a los procedimientos relacionados con el proyecto de investigación, el Servicio de trasplantes de Trasplantes, apoyado por la dirección del Hospital Universitario, estarán en la disposición de brindarle tratamiento médico o quirúrgico sin costo, en caso de que resultara dañado directamente por cualquiera de los procedimientos del proyecto.

9. ¿Cuáles son los posibles beneficios de participar en el estudio?

Es de esperarse que el preacondicionamiento isquémico disminuya el daño por isquemia reperusión en el injerto hepático y por consecuencia disminuyan las complicaciones relacionadas con este tipo de lesión mejorando la viabilidad del injerto y la sobrevida del paciente.

10. ¿Quién va a pagar los costos de los procedimientos relacionados con el estudio clínico?

Los pacientes incluidos en el estudio clínico sólo tendrán que pagar los gastos del trasplante convencional y serán exentos de pagar por los procedimientos relacionados con la investigación.

11. ¿A quién puede llamar si tiene alguna pregunta o problema?

Usted se puede comunicar con la Dra. Belia Garduño llamando al Servicio de Trasplantes del Hospital Universitario al teléfono (81) 8333.4137.

12. ¿Qué información mantenemos en forma privada?

Toda la información acerca del paciente, de su enfermedad y su recuperación será absolutamente confidencial. Las únicas personas a las cuales les será permitido el acceso a la información, serán los médicos quienes participen en el estudio. Los resultados científicos del estudio, se enviarán a publicación en alguna revista médica, así, otros médicos podrán obtener beneficios del conocimiento obtenido. La identidad y la información personal del paciente, no será incluida y no habrá forma que el paciente pueda ser identificado.

13. ¿Qué más necesita saber?

- Si usted decide participar en este estudio firmará una hoja de consentimiento, una vez explicado lo anterior. Usted conservará una copia del original.

APÉNDICE B

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACION

Basado en la Ley General de Salud en Materia de Investigaciones para la Salud.

Capítulo I de disposiciones comunes. Artículo 20, 21 fracciones I a la VIII, Artículo 22 fracciones I a la V y Artículo 24 en lo que respecta a la solicitud de participación, se efectúa el siguiente contrato de participación en la investigación:

DETERMINACION DE LOS CAMBIOS HEMODINAMICOS DURANTE LA CIRUGIA DE TRASPLANTE HEPATICO BAJO LA TECNICA DE PREACONDICIONAMIENTO ISQUEMICO

Por parte del Servicio de Trasplantes del Hospital Universitario y la Unidad de Hígado como responsables de la Investigación y el participante al estudio que cumple con los requisitos de inclusión y responde al nombre de:

Quien declara:

- a) Haber leído completamente la información acerca del estudio,
- b) Que se le explico en qué consiste el estudio y el objetivo de la investigación,
- c) Que se le aclararon las dudas surgidas respecto al estudio y tiene la garantía de recibir respuestas a cualquier pregunta o aclaración en relación a la investigación o aspectos generales de salud,
- d) Su participación es voluntaria y tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se cree perjuicios para continuar su atención.

e) Su historia clínica puede ser revisada en relación a su participación en el estudio por los miembros del equipo de investigación o por autoridades regulatorias cuando sea necesario.

ACEPTO PARTICIPAR EN EL ESTUDIO ARRIBA MENCIONADO

NOMBRE _____ FIRMA _____

TESTIGO _____ FIRMA _____

DIRECCION _____

TESTIGO _____ FIRMA _____

RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

Belia Inés Garduño Chávez

Candidato Para el Grado de
Doctor en Medicina

Tesis: DETERMINACION DE LOS CAMBIOS HEMODINAMICOS DURANTE LA CIRUGIA DE TRASPLANTE HEPATICO BAJO LA TECNICA DE PREACONDICIONAMIENTO ISQUEMICO

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacida en Monterrey Nuevo León, el 8 de Octubre de 1963, hija del Sr. Antonio Garduño Vera y la Sra. Bertha Chávez Lara.

Educación:

- Médico Cirujano y Partero, egresado de la Facultad de Medicina de la UANL, 1983 a 1989.
- Especialidad en Anestesiología en el Hospital Universitario de la UANL, 1991 a 1994.
- Diplomado de Cardioanestesia en Texas Heart Institute, 1999.
- Diplomado de Anestesia en Trasplante y Cirugía de Pulmón Cleveland Clinic Foundation, 2001.

Experiencia Profesional:

- Profesor del Servicio de anestesiología del Hospital Universitario de la UANL, 1994 a la fecha.
- Profesor Tutor Clínico Anestesiología Christus Muguerza, 2005 a la fecha.
- Miembro Activo del Equipo de Trasplantes Hígado-Pulmón-Riñón del hospital Universitario de la UANL, 1994 a la fecha.
- Jefe de Enseñanza del Servicio de Anestesiología, 2004 a la fecha.

Organizaciones Profesionales:

- Colegio de Anestesiología de Nuevo León
- Federación Mexicana de Anestesiología
- Confederación Latinoamericana de Anestesiología
- World Federation of Anesthesiology
- Federación Mexicana de Trasplantes
- Colegio de Médicos Cirujanos de Nuevo León